

OCENA SKUTECZNOŚCI CZYNNO-BIERNEJ PROFILAKTYKI WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B U DZIECI PODDANYCH CHEMIOTERAPII

EFFICACY OF IMMUNIZATION TO HEPATITIS B IN CHILDREN DURING CHEMOTHERAPY

Beata Zalewska-Szewczyk, Małgorzata Zubowska, Jerzy Bodalski

Klinika Chorób Dzieci Instytutu Pediatrii UM w Łodzi

Streszczenie: Coraz powszechniejsze szczepienia ochronne przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (wzw B) spowodowały spadek częstości zachorowań na wzw B w Polsce. Nadal jednak do grup ryzyka szczególnie narażonych na zachorowanie należą dzieci leczone z powodu chorób nowotworowych. **Cel pracy.** Ocena skuteczności profilaktyki czynno-biernej wzw B u dzieci poddanych chemioterapii. **Materiał i metody.** W grupie 95 dzieci (48 chłopców i 47 dziewczynek) w wieku 1-16 lat leczonych z powodu chorób nowotworowych prowadzono profilaktykę czynno-bierną wzw b, kierując się osiąganym w surowicy stężeniem przeciwciał ochronnych anti-HBs. **Wyniki.** Stwierdzono, że dzieci szczepione przeciw wzw b przed rozpoznaniem choroby nowotworowej osiągały wyższe stężenia przeciwciał ochronnych anti-HBs niż dzieci szczepione podczas intensywnej chemioterapii. Serokonwersję osiągnięto u 60% dzieci szczepionych podczas leczenia przeciwnowotworowego, ale tylko 33% dzieci miało stężenie przeciwciał powyżej 100 IU/l. U 23% dzieci mimo prowadzenia podczas chemioterapii profilaktyki czynno-biernej wzw B nie udało się osiągnąć stężenia przeciwciał anti-HBs powyżej 10 IU/l, u dzieci poddanych intensywnej chemioterapii konieczna jest więc okresowa kontrola stężenia przeciwciał anti-HBs. Ze względu na obniżenie się wyjściowo zadowalającego stężenia tych przeciwciał 39 dzieci wymagało dodatkowych szczepień lub podania immunoglobuliny anti-HBs. **Wnioski.** Prowadzona w ten sposób profilaktyka czynno-bierna wzw B była skuteczna w 100% przypadków, w badanej grupie nie stwierdzono zakażenia wirusem hepatitis B podczas chemioterapii. **Słowa kluczowe:** wirusowe zapalenie wątroby typu B, profilaktyka, szczepienia, dzieci, chemioterapia

Abstract: Common vaccination to hepatitis B virus decreased the frequency of hepatitis B in Poland. However children with neoplasm's are still at higher risk of this infection. **The aim of the study.** The aim of the study was to assess the efficacy of prophylaxis of hepatitis B in children with malignancies during chemotherapy. **Material and methods.** Passive and active prophylaxis was performed in 95 children treated with anticancer drugs (48 boys and 47 girls, aged 1-16 years); according to the level of anti-HBs antibodies. **Results.** Children vaccinated before chemotherapy achieved higher levels of antibodies, as compared to children vaccinated during intensive anticancer treatment. Serological conversion was observed in 60% of patients, but only 33% of children had protective levels of antibodies (>100 IU/l). 23% of children have not achieved the protective levels of antibodies in spite of intensive active and passive prophylaxis during chemotherapy. The levels of anti-HBs antibodies should be controlled during whole treatment because they decreased during chemotherapy. 39 of children required accessory vaccinations in spite of the fact that at the beginning of chemotherapy they had protective levels of antibodies. **Conclusions.** Such active-passive prophylaxis of hepatitis B was efficient; there was no case of hepatitis B in examined group of children.

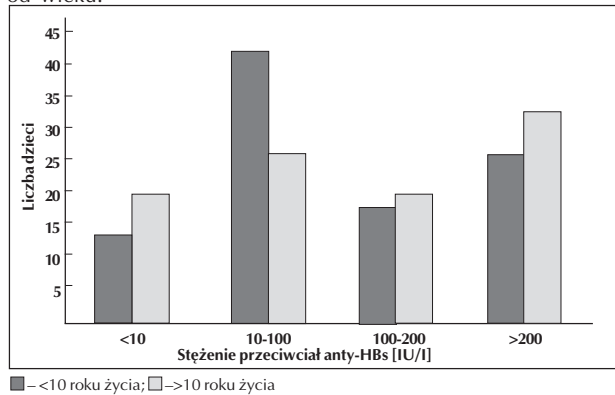
Key words: hepatitis B, active-passive prophylaxis, vaccination, children, chemotherapy

Wstęp

Wprowadzenie czynnej profilaktyki zakażenia wirusem hepatitis B (HBV) spowodowało, że Polska stała się krajem

o średnim/niskim stopniu ryzyka zakażenia tym wirusem. Częstość zachorowań na wirusowe zapalenie wątroby (wzw) typu B spadła do 6/100000 mieszkańców, a częstość nosicielstwa antygeny HBs oceniana jest na 1% populacji (1).

Rycina 1. Minimalne stężenie przeciwciał anti-HBs, uzyskane u dzieci immunizowanych w trakcie chemioterapii w zależności od wieku.



System szczepień objął wszystkie noworodki, dzieci 14-letnie i pracowników służby zdrowia. Szczepienia są również zalecane pacjentom poddawanych planowym zabiegom operacyjnym. Powszechny obowiązek szczepienia noworodków spowodował, że w 1997 r. zaszczepiono 95% populacji dzieci do 2 roku życia, a zapadalność na wzv B wśród dzieci jest zdecydowanie niższa niż w innych grupach wiekowych (2). Mimo to ryzyko zachorowania na wzv typu B jest w naszym kraju wyższe, niż w krajach rozwiniętych, a ponad połowa zakażeń HBV to zakażenia szpitalne (1). W latach osiemdziesiątych XX wieku na oddziałach onkologii dziecięcej w naszym kraju zaobserwowano zwiększoną zapadalność na wzv typu B, co przez niektórych autorów zostało określone mianem endemii. Obserwowane zjawisko wystąpiło mimo stosowania sprzętu jednorazowego użytku i reżimu sanitarnego, polegającego między innymi na izolacji nosicieli wirusa. Skłoniło to do poszukiwania skuteczniejszych metod profilaktyki

Cel pracy

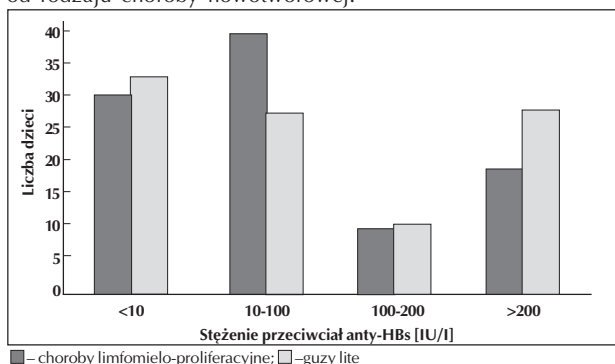
Celem naszej pracy była retrospektywna ocena skuteczności programu profilaktyki zachorowania na wzv typu B u dzieci z chorobami nowotworowymi, leczonych za pomocą agresywnej chemioterapii.

Materiał i metody

Analizie poddano grupę 95 dzieci (48 chłopców i 47 dziewczynek) w wieku 1–16 lat (średnia wieku: 8,5; mediana 7,8), leczonych w latach 1999–2002 w Klinice Chorób Dzieci Akademii Medycznej w Łodzi z powodu chorób nowotworowych.

W momencie rozpoznania choroby nowotworowej określano status wirusologiczny pacjenta, oceniając obecność antygenu HBs oraz miano przeciwciał anti-HBs i anti-HBc.

Rycina 2. Minimalne stężenie przeciwciał anti-HBs, uzyskane u dzieci immunizowanych w trakcie chemioterapii w zależności od rodzaju choroby nowotworowej.



U dzieci, które nie przebyły szczepień lub u których miano przeciwciał anti-HBs nie przekraczało 10 IU/l, stosowano immunizację bierną przy użyciu immunoglobulin (dożylnie Hepatect firmy Biotest w dawce 0,1 ml/kg m.c., domięśniowo immunoglobulinę anti-HBs lub HBIG- Hepatitis B Immune Globuline firmy Biomed Lublin w dawce 10j/kg m.c.) oraz czynną (Engerix B firmy Glaxo-SmithKline w dawce dwukrotnie wyższej niż zalecana w kalendarzu szczepień). Dzieciom z wyjściowym poziomem przeciwciał w granicach 10–100 IU/l podawano szczepionkę Engerix domięśniowo w podwójnej dawce.

U wszystkich dzieci rutynowo oceniano parametry biochemiczne czynności wątroby: stężenie bilirubiny, transaminaz oraz gamma-glutamylotranspeptydazy. Systematycznie kontrolowano poziom przeciwciał anti-HBs, oceniając wartość <10 IU/l jako słabą, 10–100 IU/l jako średnią, 100–200 IU/l jako dobrą, oraz >200j IU/l jako bardzo dobrą.

Analiza statystyczna:

Uzyskane wyniki analizowano przy użyciu nieparametrycznego testu χ^2 .

Wyniki

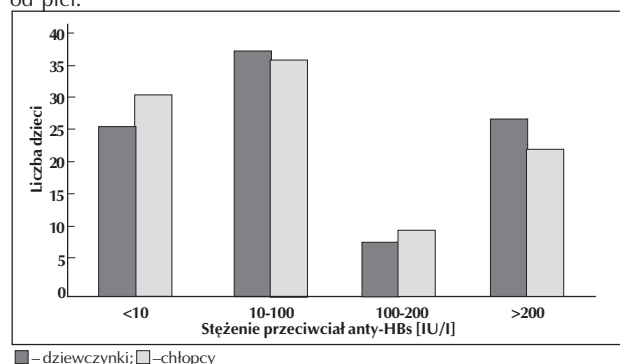
W grupie pacjentów objętych czynno-bierną profilaktyką zakażenia wzv B u 2 spośród 95 dzieci w momencie rozpoczęcia leczenia wykryto nosicielstwo antygenu HBs (bez danych na jawne klinicznie wzv B w wywiadzie), u jednego chłopca stwierdzono obecność przeciwciał anti-HCV. Dzieci te wykluczono z dalszej analizy, choć nadal kontrolowano u nich status wirusologiczny w trakcie leczenia, a u chłopca z przeciwciałami anti-HCV prowadzono profilaktykę czynną zakażenia HBV.

Spośród 95 przebadanych dzieci w momencie rozpoznania choroby nowotworowej pełny cykl szczepień przeciw wzv B miało za sobą 52 dzieci, 3 dzieci zostało zaszczepionych ambulatoryjnie dwa razy. Dzieci były szczepione w okresie noworodkowym i niemowlęcym według schematu 0-1-2-12 miesięcy bądź też w późniejszym okresie życia według schematu 0-1-6 miesięcy. W grupie tej u 39 dzieci (70,9%) uzyskano dobrą odpowiedź na szczepienie (wyjściowy poziom przeciwciał anti HBs > 100 IU/l), a tylko u dwojga dzieci stwierdzono niski poziom przeciwciał anti HBs (<10 IU/l). Co ciekawe, 3 dzieci, które otrzymały tylko dwie dawki szczepionki, miały wyjściowo wystarczające stężenie przeciwciał ochronnych (odpowiednio > 200 IU/l i 28 IU/l). W badanej grupie zwraca uwagę fakt, że dziewczynki lepiej odpowiadały na ambulatoryjne szczepienia przeciw wzv B, niż chłopcy ($p < 0.01$) (ryc. 3).

U 30 dzieci nie szczepionych przeciw wzv B przed zachorowaniem na chorobę nowotworową w trakcie chemioterapii przeprowadzono pełny cykl szczepień, podając minimum 3 dawki szczepionki w odstępie miesiąca aż do uzyskania poziomu przeciwciał anti-HBs >100 IU/l. Poziom taki udało się osiągnąć jedynie u 10 dzieci (33%). Aż 7 dzieci (23%) słabo odpowiedziało na immunoterapię czynno-bierną, a poziom przeciwciał anti-HBs nie przekroczył u nich 10 IU/l.

Szczepienia ambulatoryjne nie zapewniły uzyskania u wszystkich dzieci ochronnego poziomu przeciwciał przez cały okres chemioterapii. Wśród 39 dzieci z wyjściowym poziomem przeciwciał anti-HBs >100 IU/l aż 18 wymagało w trakcie chemioterapii dodatkowych dawek szczepień, a 4 -podania HBIG lub Hepatect. Zwraca jednak uwagę fakt, że minimalny poziom przeciwciał anti-HBs w trakcie chemioterapii był zmiennie wyższy w grupie dzieci, u których profilaktyka wzv B była prowadzona przed rozpoznaniem choroby nowotworowej w porównaniu z dziećmi, u których profilaktykę tę rozpoczęto dopiero w momencie rozpoznania choroby nowotworowej ($p < 0.0001$) (ryc. 4)

Trzydzieści spośród wszystkich leczonych dzieci (15,2%) odpowiadało średnio bądź słabo na profilaktykę

Rycina 3. Minimalne stężenie przeciwciał anti-HBs, uzyskane u dzieci immunizowanych w trakcie chemioterapii w zależności od płci.

czynno-bierna wzv B. Nieco większy odsetek w tej grupie stanowili chłopcy (9/15). W trakcie całej chemioterapii nie udało się u tych dzieci osiągnąć poziomu przeciwciał anti-HBs >10 IU/l. W całej grupie badanej w czasie chemioterapii aż 42 dzieci wymagało profilaktyki biernej, z tego 13 dzieciom podano immunoglobuliny więcej niż 2 razy. Kierując się stężeniem przeciwciał w surowicy u 57 dzieci stosowano profilaktykę czynną więcej razy niż przewidywał to podstawowy schemat szczepienia. W grupie tej większość (39/57) stanowiły dzieci nie szczepione przed zachorowaniem i włączeniem chemioterapii. Nie stwierdzono istotnych różnic w minimalnym stężeniu przeciwciał w grupie badanej między dziewczynkami i chłopcami ($p < 0,87$) (ryc. 3). Na stężenie przeciwciał anti-HBs nie miał wpływu także wiek dzieci ($p < 0,14$) (ryc. 1) ani rodzaj choroby nowotworowej ($p < 0,26$).

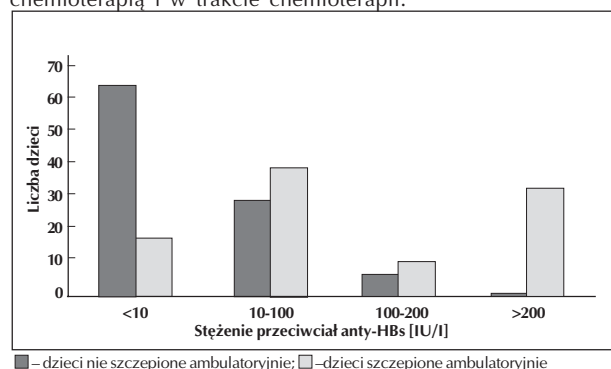
Prowadzona profilaktyka czynno-bierna okazała się skuteczna u wszystkich badanych. W grupie leczonych dzieci nie stwierdzono ani jednego przypadku zachorowania na wzv B ani pojawienia się antygenu HBs. Jeden z chłopców, który słabo odpowiadał na prowadzoną profilaktykę stał się nosicielem antygenu HBs po zmianie ośrodka leczącego (USA). W ośrodku tym nie prowadzono profilaktyki zakażenia HBV.

Dyskusja

Zapalenie wątroby może być wynikiem infekcji wirusowej, toksycznego działania środków chemicznych lub leków, może mieć również charakter autoimmunologiczny (3). Najczęstszym czynnikiem etiologicznym zapalenia wątroby jest jednak wirus HBV. Ryzyko zakażenia HBV jest zależne od położenia geograficznego. Do krajów o wysokim stopniu ryzyka należą kraje azjatyckie, afrykańskie oraz kraje Bliskiego Wschodu. Z tego powodu niektórzy autorzy zalecają profilaktykę wzv B zwłaszcza w krajach rozwijających się (8). Jeszcze w latach osiemdziesiątych XX wieku Polska należała do krajów o wysokim ryzyku zakażenia HBV, a zapadalność na wzv B

Tabela 1. Minimalne obserwowane stężenie przeciwciał anti-HBs w grupie badanej.

Analizowane grupy dzieci	Miano przeciwciał [IU/l]				Istotność statystyczna
	<10	10-100	100-200	>200	
< 10 roku życia	14%	43%	18%	27%	NS
> 10 roku życia	20%	27%	20%	33%	
Z chorobami limfo- i mieloproliferacyjnymi	31%	40%	10%	19%	NS
Z guzami litymi	33%	28%	11%	28%	
Płeć żeńska	27%	38%	8%	27%	NS
Płeć męska	30%	37%	10%	23%	
Poddane szczepieniom przed zachorowaniem	16%	40%	6%	0	$P < 0,0001$
Nie poddane szczepieniom przed zachorowaniem	65%	29%	10%	34%	

Rycina 4. Porównanie minimalnego stężenia przeciwciał anti-HBs u dzieci, u których immunizację przeprowadzono przed chemioterapią i w trakcie chemioterapii.

wahała się od 42 do 45 na 100 000 mieszkańców (2). Wprowadzenie obowiązkowych szczepień ochronnych wpłynęło na znaczną poprawę tego stanu. Nadal jednak istnieją grupy ryzyka szczególnie narażone na zachorowanie. Należą do nich zwłaszcza pacjenci z zaburzeniami układu odpornościowego, a wśród nich pacjenci z chorobą nowotworową, szczególnie ze schorzeniami limfo- i mieloproliferacyjnymi (2). Wynika to zarówno z częstych zabiegów medycznych, jakim są poddawani, uszkodzenia naturalnych barier ochronnych, jak i upośledzenia odporności zależnego od choroby i jej leczenia. Do czynników ryzyka zachorowania na wzv B należy zaliczyć również długotrwałą hospitalizację.

W piśmiennictwie istnieją sprzeczne poglądy dotyczące celowości szczepienia ochronnego pacjentów z białaczkami i chłoniakami. Wg Bogusławskiej-Jaworskiej i wsp. korzyść z takiego szczepienia jest niska, a skuteczną odpowiedź uzyskuje się w niewielkim odsetku przypadków (4). Autorzy ci zalecają wczesne i intensywne stosowanie profilaktyki biernej, a jedynie w wybranych przypadkach- także profilaktyki czynnej u pacjentów z wysokim ryzykiem zakażenia HBV. Z wcześniejszych wyników badań własnych wynika jednak, że stosowanie jedynie profilaktyki biernej nie chroni przed zachorowaniem, u 35% leczonych dzieci stwierdzono zakażenie HBV w trakcie chemioterapii (5). W ostatnich latach coraz powszechniejsze stało się stosowanie profilaktyki czynno-biernej lub czynnej zakażenia HBV. W pracy autorów hinduskich analizowano skuteczność aktywnej immunizacji przeciw wzv B u 162 dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną (6). Uzyskano wzrost poziomu przeciwciał anti-HBs u 19,7% badanych dzieci, ale jedynie u 10,5% miano przeciwciał osiągnęło wartości ochronne. Yetgin i wsp. uzyskali serokonwersję z ochronnym mianem przeciwciał anti-HBs u 35,1% dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną, immunizowanych w czasie leczenia podtrzymującego, a więc po zakończeniu intensywnej chemioterapii (7). W pracy własnej serokonwersję uzyskano u 20 (64,5%) z 31 dzieci, które nie były szczepione przeciw wzv B przed rozpoznaniem choroby nowotworowej. Należy jednak zauważyć, że postępowanie było bardziej intensywne niż w opracowaniu autorów tureckich i hinduskich, a szczepienia prowadzono pod kontrolą stężenia przeciwciał anti-HBs. Wysoką skuteczność immunizacji osiągnięto mimo prowadzenia szczepień w trakcie intensywnej chemioterapii, mimo że według niektórych autorów zmniejsza ona efektywność szczepień (7). Wysoka skuteczność postępowania profilaktycznego w badanej grupie wskazuje na potrzebę konsekwentnego stosowania czynno-biernej profilaktyki zakażenia wzv B u dzieci z chorobami nowotworowymi, szczególnie jeśli dzieci te nie były szczepione przed rozpoznaniem choroby nowotworowej. Intensywność immunizacji może zmniejszyć się z chwilą, kiedy szczepieniami ochronnymi przeciw wzv B będzie objęta cała populacja wieku rozwojowego. Obecnie celowość intensywnej profilaktyki należy

rozważać zwłaszcza w kontekście innych możliwych powikłań choroby nowotworowej i jej leczenia (hepatotoksyczność), a także przewlekłych powikłań wzw, jak marskość wątroby i rak wątroby. U pacjentów leczonych cytostatykami powikłania te mogą rozwinąć się bowiem szybciej niż u pozostałych chorych, nawet przed upływem 2 lat od zakażenia (2).

Analizując skuteczność immunizacji czynno-biernej w grupie dzieci, które przebyły ochronne szczepienia przeciw wzv B przed zachorowaniem na chorobę nowotworową, należy zauważyć, że wymagały one mniejszej liczby dodatkowych szczepień, obserwowano również wyższe stężenie przeciwciał anti-HBs w porównaniu z grupą dzieci nie poddanych immunizacji przed zachorowaniem na nowotwór. Jednak i w tej grupie dzieci w czasie intensywnej chemioterapii występowało systematyczne obniżanie się miana przeciwciał anti-HBs, nawet poniżej wartości 10 IU/l. Poza tym należy pamiętać, że w populacji istnieje 5% grupa tzw. *non-responders*, dzieci nie wytwarzających przeciwciał ochronnych w odpowiedzi na szczepienie (2). Z przeprowadzonej analizy wynika, że również dzieci poddane szczepieniom ochronnym przeciw wzv B przed rozpoznaniem choroby nowotworowej powinny podlegać systematycznej kontroli markerów zakażenia HBV oraz miana poziomu przeciwciał anti-HBs w trakcie chemioterapii.

Mimo poprawy sytuacji epidemiologicznej w naszym kraju, zakażenia HBV nie są problemem rozwiązany. Ponad połowę zakażeń nadal stanowią zakażenia szpitalne, mimo znacznej poprawy w zakresie higieny szpitalnej, stosowania

wyłącznie sprzętu jednorazowego użytku, izolacji nosicieli antygeny powierzchniowego HBs. Wirus HBV jest odporny na wiele czynników, a zanieczyszczenie sprzętów szpitalnych mikrośluzkami śliny lub krwi może stać się przyczyną zakażenia u pacjentów z obniżoną odpornością (2). Wyniki prezentowane w obecnej pracy pokazują jednak, że równoczesne stosowanie zaostrożonego reżimu sanitarnego oraz profilaktyki czynno-biernej, której skuteczność jest monitorowana za pomocą stężeń przeciwciał ochronnych, może uchronić dzieci z chorobami nowotworowymi przed zakażeniem HBV.

Wnioski:

1. Profilaktyka czynno-bierna jest skuteczną metodą zabezpieczenia przed zakażeniem HBV u dzieci leczonych z powodu chorób nowotworowych.
2. Dzieci poddane immunizacji przeciw wzv B przed rozpoznaniem choroby nowotworowej wykazywały wyższe miana przeciwciał anti-HBs w czasie chemioterapii w porównaniu z grupą dzieci, u których immunizację prowadzono w czasie chemioterapii.
3. U dzieci poddawanych immunizacji czynnej podczas chemioterapii osiągnięte stężenia przeciwciał ochronnych są niższe, choć serokonwersja osiągnięta jest u ponad 60% szczepionych dzieci.
4. Konieczne jest monitorowanie miana przeciwciał anti-HBs u dzieci poddanych intensywnej chemioterapii, co pozwala na optymalizację profilaktyki wzv B.

PIŚMIENNICTWO:

1. Madaliński K., Bednarek M. Zapobieganie zakażeniom wirusem zapalenia wątroby B i przetrwanie odporności po szczepieniach. *Ped. Pol.* 2002, 77 (10), 815-822.
2. Rudkowski Z. Wirusowe zapalenie wątroby typu B. Choroby zakaźne i pasożytnicze u dzieci. Warszawa, PZWL 2001, 193-201.
3. Jankowska I., Socha P., Woźniak M., Pawłowska J., Socha J., Rujner J. Nieinfekcyjne zapalne choroby wątroby. *Klin. Pediatr.* 2002, 10 (3), 353-360.
4. Bogusławska-Jaworska J., Gorczyńska E., Seyfried H., Gładysz A., Zalewska M. Passive and active anti-hepatitis B immunisation of children with hematologic malignancies. *Haematolog. Blood Transfus.* 1987, 30, 530-534.
5. Nowak K., Zalewska-Szewczyk B., Bodalski J. Profilaktyka wzv typu B u dzieci z ostrymi białaczkami i niezłośliwymi chłoniakami złośliwymi. XXV Jubileuszowy Kongres pediatrów Polskich, Wrocław 17-20 września 1997, Streszczenia, 141.
6. Goyal S., Pai S. K., Kelkar R., Advani S. H. Hepatitis B vaccination in acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia Res.* 1998, 22, 2, 193-195.
7. Yetgin S., Tunc B., Koc A., Toksoy H. B., Ceyhan M., Kanra G. Two booster dose hepatitis B vaccination in patients with leukemia. *Leukemia Res.* 2001, 25, 6457-649.
8. Somjee S., Pai S., Parikh P., Banavali S., Kelkar R., Advani S. Passive active prophylaxis against Hepatitis B in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia Res.* 2002, 26, 989-992

Adres do korespondencji:
Dr n. med. Beata Zalewska-Szewczyk
Klinika Chorób Dzieci Instytutu Pediatrii
ul. Sporna 36/50
tel./fax: 0-42 656 18 74
e-mail: bszewczyk@alef.umed.lodz.pl

