

Prevence přenosu HCV z matky na dítě

(Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission)

Gibb D M, Goodall R L, Dunn D T, Healy M, Neave P, Cafferkey M, Butler K.
Lancet, Vol. 365, 2000, č. 9233, s. 904-907
Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Souhrn:

Je jen málo informací o době, v níž dochází k přenosu viru hepatitidy typu C (HCV) z matky na dítě. Chybí pokyny k opatřením, které by takový přenos omezovaly. Studovali jsme rizikové faktory přenosu, včetně způsobu porodu, na vertikální přenos viru.

Metodika: K odhadu podílu vertikálního přenosu a ke zjištění rizikových faktorů přenosu jsme použili údaje o HCV-infikovaných rodičkách a jejich dětech ze tří irských nemocnic a ze Surveillance programu britských pediatriů o HCV-infikovaných kojencích. Použili jsme pravděpodobnostní model k odhadu doby vymizení protilátek anti-HCV u nenakažených dětí a ke stanovení spolehlivosti průkazu RNA HCV testy PCR.

Výsledky: Do studie bylo zařazeno celkem 441 dvojic matka-dítě ze Spojeného království (227) a z Irska (214). Polovina nenakažených kojenců se stala anti-HCV negativní do 8 měsíců věku a 95 % do 13 měsíců. Odhad specifčnosti PCR k průkazu RNA HCV byl 97 % (95 % interval spolehlivosti-IS činil 96-99) a nezávisel na věku. Citlivost PCR byla v prvním měsíci jen 22 % (SI 7-46 %), ale pak rychle stoupala na 97 % (SI 85-100 %). Frekvence přenosu HCV z matky na kojence byla 6,7 % (SI 4,1-10,2 %). Po adjustaci k jiným faktorům byla u matek současně infikovaných HIV (n=22) 3,8x vyšší, než u HIV-negativních žen (p=0,06). Nepozorovali vliv kojení na přenos HCV, ale kojilo jen 59 matek. Porod císařským řezem před rupturou plodové blány provázelo menší riziko přenosu než porod vaginální cestou nebo než porod císařským řezem po ruptuře plodové blány. Po přihlédnutí k jiným faktorům je relativní pravděpodobnost nákazy nulová (SI 0-0,87 %), pravděpodobnost omylu je p=0,04.

Interpretace: Malá záchytnost RNA HCV hned po porodu a zjištění nižší frekvence přenosu po nevy nuceném císařském řezu naznačují, že k přenosu HCV dochází převážně při porodu. Pokud preventivní efekt císařského řezu na přenos HCV bude potvrzen dalšími studiemi měla by se znovu zvážit užitečnost vyšetřování infekce HCV před porodem.

V prospektivních studiích vertikálního přenosu viru hepatitidy typu C (HCV) z matky na dítě byla zjištěna u žen infikovaných jen HCV průměrná frekvence přenosu kolem 5 % a při současné infekci i HIV kolem 15 %, ale výsledky jednotlivých studií se dosti liší. Častější přenos byl u matek, v jejichž krvi byla pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) prokázána přítomnost RNA HCV.

Byly získány poznatky o mechanismu a době vertikálního přenosu HIV, o významné úloze kojení a způsobu porodu. Ví se, že k přenosu HIV dochází v perinatálním období a že preventivní císařský řez snižuje při srovnání se stejným zákrokem, provedeným až po ruptuře plodové blány, frekvenci přenosu. Naopak, současné poznatky o epidemiologii HCV jsou skrovné. Frekvence vertikálního přenosu HCV je udávána shodně u dětí kojených i krmených z láhve. Pouze jedna z několika studií svědčí o významně menší frekvenci přenosu po porodu preventivním císařským řezem. Žádná studie však nehledala rozdíl mezi porodem s preventivním, nebo vynuceným císařským řezem.

Referujeme o výsledcích velké kohortové studie mezi dětmi HCV-infikovaných rodiček ve Spojeném království a Irsku, zaměřené na zjištění vlivu způsobu porodu na vertikální přenos HCV.

Metodika

Prospektivně byly sledovány všechny děti, které se narodily HCV-pozitivním matkám ve třech porodnicích v Dublinu. Gravidním ženám, majícím v anamnéze rizika nákazy HCV, nabízeli vyšetření. Pediatři v Irsku a UK hlásili děti s infekcí HCV a všechny děti ve věku do 18 měsíců, jejichž matky byly HCV pozitivní. Jména osob zařazených do studie byla nahrazena číslem chorobopisu a datem narození matky i dítěte.

Demografická data a rizikové faktory u matky, údaj o porodu a perinatálním období, stejně jako výsledky sérologického a virologického vyšetření HCV a HIV obsahoval jednotný formulář. K vyšetření anti-HCV byly užity testy 2. či 3. generace ELISA, pozitivní výsledek byl potvrzen RIBA.

Protože u většiny dětí nebylo možné s konečnou platností přijmout nebo vyloučit infekci HCV (nevhodný termín odběru vzorku krve, nejistota o citlivosti a specifitě HCV RNA PCR) použili ke statistickému hodnocení výsledků odhad pravděpodobnosti infekce u každého dítěte a odhad rizika přenosu.

Výsledky

Do studie bylo pojmato 441 párů matka-dítě, ale 58 bylo pak vyřazeno, protože první vyšetření HCV u matky bylo provedeno (8x) za víc jak 90 dnů po porodu, nebo proto, že nebyl oznámen výsledek vyšetření HCV u dítěte. Z celkového počtu sledovaných 227 kojenců jich 209 (92 %) porodily matky, které měly HCV pozitivní test již před porodem, nebo během dvou dnů po porodu (2). Celkem 18 kojenců bylo vyšetřeno během 90 dnů po porodu (medián 14 dnů, rozpětí 4-33).

K naze HCV údajně došlo u 343 (78 %) žen pro i.v. aplikaci drog a u 33 (7 %) po převodu infikované krve nebo krevních produktů. Jiné a neznámé okolnosti nákazy uvedlo 65 (15 %) žen. Průměrný věk všech matek byl 27 let, pouze 28 matek nebylo běloškami. Současná infekce HIV byla zjištěna u 22 (5 %) matek, 328 (74 %) matek bylo HIV negativních a u 91 (21 %) žen údaj chyběl.

Tabulka: **Rizikové faktory přenosu HCV z matky na dítě**

Faktor	n	Odhad podílu přenosu (95 % IS)	Standart.* (95 % IS)	pravděpodobnost infekce	p
Celkem	441	6,7 (4,1-10,2)	-	-	-
HIV infekce					
- negativní	328	6,4 (3,5-10,3)	1,00		
- pozitivní	22	18,6 (5,8-38,6)	3,8 (0,92-13,2)		0,06
Kojení					
- ne	355	6,7 (3,7-10,6)	1,00		
- ano	59	7,7 (2,2-17,8)	1,52 (0,35-5,12)		0,5
Způsob porodu					
- vaginální	339	7,7 (4,5-11,9)	1,00		
- císařský řez					
-- urgentní	54	5,9 (1,0-17,2)	0,84 (0,12-3,63)		
-- preventivní	31	0,0 (0-7,4)	0 (0-0,86)		0,1
- vaginální s					
urg. císař. ř.	393	7,4 (4,5-11,3)	1,00		
- prev. císař. ř.	31	0 (0-7,4)	0 (0-0,87)		0,04

* standardizace vzhledem ke všem ostatním faktorům

Informace o kojení a způsobu porodu byly hlášeny od 94 %, resp. 96 % žen. Výsledky testů RNA HCV, provedených během gravidity, mělo 144 (33 %) žen, z toho u 78 (54 %) byly pozitivní.

U matek se současnou infekcí HIV a HCV bylo riziko přenosu HCV na jejich dítě 3,8 x větší než u matek HIV negativních. Nezjistili žádný případ přenosu HIV na dítě. Kojilo jen 59 žen po dobu zhruba 6 týdnů (2-12). Počet kojených dětí byl malý, možná proto nenašli významný vliv kojení na přenos infekce. U žádného dítěte porozeného při preventivním císařském řezu nenašli známky infekce HCV (všechny se staly do 9. měsíce věku séronegativní, nebo měly jeden i několik výsledků PCR negativních).

Diskuse

Odhad rizika přenosu HCV z matky HIV- negativní či HIV- pozitivní na dítě vycházel z dříve publikovaných zpráv meta-analýz. Ale sumární analýza dat z několika malých studií nemůže, pro jejich velkou různorodost, poskytnout solidní odhad. Tato velká studie přinesla spolehlivější odhad. Jak bylo konstatováno v dřívějších pracích, je přenos HCV od žen se současnou infekcí HIV víc než třikrát častější než od HIV- negativních žen. Tento rozdíl může souviset s větší HCV náloží při imunodeficitu HIV- infikovaných žen. Nepodařilo se nám od většiny žen získat údaje o nálezu RNA HCV. Dřívější studie však ukázaly, že přenos od ženy, u níž v těhotenství nebyla detekována RNA, je velmi řídký (např. dle jedné meta-analýzy od žádné ze 735 žen RNA HCV negativních).

Tato studie poskytuje také přesné údaje o době vymizení anti-HCV a o spolehlivosti výsledků PCR při detekci RNA HCV v závislosti na věku. Takové zjištění je důležité pro plánování termínů testování, zejména proto, že řada dětí ohrožených infekcí HCV se narodila injekčním narkomankám, u nichž může být opakované vyšetření obtížné. Thomas a spol. odhadl, že PCR testy RNA jsou ve 3. měsíci života 90 % dostatečně citlivé. V naší studii byla citlivost v prvním měsíci života odhadnuta jen na 22 %, ale pak rychle stoupala asi na 97 %. To znamená, že (1) pro nízkou citlivost není vhodné vyšetření RNA pomocí PCR v prvním měsíci života. (2) Negativní nález RNA pomocí PCR ve vzorku krve odebraném až po prvním měsíci života téměř jistě vylučuje HCV infekci. Za předpokladu 6,7 % rizika přenosu je pouze jeden ze 400 negativních PCR RNA, provedených po 1. měsíci života, falešně negativní nález u infikovaného dítěte. (3) Při pozitivním výsledku PCR je riziko infekce zhruba 73 % a doporučuje se test opakovat, i když mezi falešně pozitivní kojence mohou patřit i ti, u nichž infekce i protilátky vymizely. Výsledky různých laboratoří mají však odlišnou specifickou i citlivost. (4) Definitivní konfirmační sérologické testy mají být provedeny až ve věku nejméně 12 – 15 měsíců, protože u dítěte často přetrvávají mateřské protilátky.

Dvě okolnosti přispívají k významně častějšímu přenosu HCV během porodu. (1) Malá pozitivita PCR v novorozeneckém období signalizuje přítomnost jen malého množství cirkulujícího viru, což odpovídá čerstvé infekci. Příčinou zřejmě nejsou nějaké technické problémy, protože citlivost PCR je po uplynutí prvního měsíce života vysoká. Podobná situace byla zjištěna také při přenosu HIV během porodu: dvě třetiny novorozenců, infikovaných při porodu, mají také zpočátku negativní výsledek PCR. (2) Byl zjištěn významný pokles rizika přenosu u dětí po porodu císařským řezem. Paccagnini se spolupracovníky sledoval 70 matek, z nichž 53 bylo současně infikováno HIV. Také zjistili významný rozdíl frekvence vertikálního přenosu (32 % proti 6 %) mezi skupinou dětí, které se narodily vaginální cestou nebo císařským řezem. Méně příznivé byly výsledky jiných studií, ale ukázalo se, že nebraly v úvahu přenos po porodu císařským řezem, provedeným před, nebo po ruptuře porodní blány. Stejně jako v jiných studiích, ani v této jsme nezjistili častější přenos od matek, které své dítě kojily. Ale počet těchto žen byl malý a průměrná doba kojení byla krátká, jen šest týdnů.

Ochranný vliv preventivního císařského řezu na přenos HCV při porodu není jednoznačně prokázán, protože takto se narodil jen malý počet dětí. Tento nález je třeba v dalších pracích doložit nebo vyloučit, nejlépe pomocí kontrolované studie s náhodným výběrem matek. Je také žádoucí zjistit velikost rizika přenosu při různých hladinách HCV RNA u rodičky. Zdá se, že vertikální přenos infekce od rodičky RNA-negativní je řídký. Proto by doporučení porodu profylaktickým císařským řezem nebylo u takových rodiček přiměřené situaci.

Podle některých odhadů ročně v Anglii rodí asi 1150 žen infikovaných HCV. I když přenos infekce není častý, náklady na celoživotní péči o HCV-infikované osoby jsou velké. Remise infekce při terapii antivirotiky je spíše vzácná a náklady na takovou léčbu i na terapii selhávání činnosti jater jsou velmi vysoké. Bude-li potvrzena redukce přenosu HCV při porodu preventivním císařským řezem, bude také nezbytné znovu zvážit výhodnost skríníngu HCV-infekce před porodem, zejména u žen s intravenózní aplikací drog a objasnit ekonomickou výhodnost takového postupu.

20 citací, kopie u překladatele.

Poznámky překladatele:

Prevence přenosu HCV v perinatálním a kojeneckém věku nabyla důležitosti zejména po zjištění, že infekce získaná v této době prakticky vždy a poměrně brzy, vede ke vzniku cirhózy a karcinomu jater. Ještě nevyzrálý imunitní systém nedokáže tuto infekci zlikvidovat a dochází pak ke vzniku chronické hepatitídy, kterou po několika letech provází fibróza jater a cirhóza.

Nákaza HCV v pozdějším věku má o málo lepší vyhlídky. Obvykle se uvádí, že organismus menší části infikovaných osob se infekce spontánně zbaví a dojde k úplné úzdavě. Ale u 80 % HCV nakažených přetrvává virémie bez známek poškození jater. Někteří mají neprogredující formu chronické hepatitídy, charakterizovanou jen trvale zvýšenými hladinami aminotransferáz bez zdravotních potíží, u jiných se po čase histologicky prokáže fibróza a cirhóza, někteří mají progresivní cirhózu vrcholící selháním jater, a u části vznikne zhruba za 20 – 40 let hepatocelulární karcinom.

K vertikálnímu přenosu HCV na dítě dochází u těhotných žen, které obvykle prožívají latentní období infekce a nemají výraznější zdravotní potíže, které by nebylo možno přičítat graviditě. Proto doporučované cílené vyšetřování infekce HCV, především u těhotných s vysokým rizikem získání této infekce (injekční aplikace drog, promiskuita, mnohočetné parenterální zákroky) je bez ohledu na jeho náklady zcela namístě.