

**Lasten krooniset B- ja C-hepatiitit Pirkanmaan sairaanhoitopiirissä
vuosina 1995–2011**

Laura Ojanperä
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Huhtikuu 2014

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö

LAURA OJANPERÄ: LASTEN KROONISET B- JA C-HEPATIITIT PSHP:N ALUEELLA VUOSINA 1995–2011

Kirjallinen työ 27 s.

Ohjaaja: LT, Dosentti Merja Helminen

Huhtikuu 2014

Avainsanat: virushepatiitti, vertikaalinen tartunta, interferoni

Hepatiitti C -viruksen aiheuttama infektio on Suomen yleisin laboratoriotutkimuksin varmistettu virushepatiitti. Maailmanlaajuisesti verikontakti ja -tuotteet ovat tärkein HCV:n tartuntareitti. Myös vertikaalinen tartunta on mahdollinen. HCV-infektion arvioidaan kroonistuvan 75–85 %:lla potilaista. Aikuisilla infektio kroonistuu useammin kuin lapsilla.

Hepatiitti B on toiseksi yleisin virushepatiitti Suomessa. Suurin osa tapauksista todetaan maahanmuuttajilla. HBV-infektio tarttuu mm. veren, syljen ja siemennesteen välityksellä. Vertikaalisen tartunnan riski riippuu äidin serologiasta ja riski ilman profylaksiaa voi olla jopa 70–90 %. Tartuntaa ehkäistään antamalla vastasyntyneelle immunoglobuliinia ja HBV-rokotussarja. Tämä kombinaatio vähentää tartunnan riskin parhaimmillaan alle 5 prosenttiin.

Aineistona oli vuosina 1995–2011 Tampereen yliopistollisessa sairaalassa lastentautien vastuualueella ICD-10 diagnoosikoodeilla B18.0, B18.1, B18.2, P35.31, P35.32 ja Z20.5 hoidettujen potilaiden sairaskertomukset.

TaYS:n seurannassa oli vuosina 1995–2011 yhteensä 22 kroonisen hepatiitti C-tartunnan saanutta lasta, joista kahdeksan sai hoidon. Hoitona oli pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin yhdistelmä. Hoitovaste saatiin neljällä lapsella, joilla kaikilla oli genotyyppi 3A infektio. Tartuntareitti oli tiedossa yhdeksällä lapsella, joista kahdeksalla tartunta oli vertikaalinen ja yhdellä verensiirto. Yhdeksän lasta oli alkuperältään venäläisiä, loput olivat suomalaisia.

Synnytyksen yhteydessä HCV-tartunnan riskissä olleita lapsia oli 39, heistä neljä sai tartunnan.

Kroonista HBV-infektiota sairastavia lapsia oli samana aikajaksona seurannassa 30. Heistä hoidon sai 15 lasta. Hoidetuista 10 potilaalla tapahtui HBeAg-serokonversio ja kolmella heistä ilmaantui HBs-vasta-aineita. Hoitona käytettiin alfainterferonia, lamivudiinia ja/tai adefoviiriä. Tartuntareitteinä olivat joko vertikaalinen tartunta tai tuntematon. Lapsista 93 %:lla oli ulkomaalaistausta.

Synnytyksen yhteydessä HBV-tartunnan riskissä olleita lapsia ei käytetyillä ICD-10 diagnoosikoodeilla saatu esiin sillä heitä oli vain 5. Määrä on todellisuudessa suurempi. Yksi tartunnan riskissä olleista sai tartunnan. Yhden lapsen tiedoista puuttui tieto immunoglobuliinin käytöstä. Muut saivat asianmukaisesti immunoglobuliinia ja kaikille aloitettiin rokotussarja.

Sisällysluettelo

1. Johdanto.....	1
1.1 C-hepatiitti.....	1
1.1.1 C-hepatiitin epidemiologia	1
1.1.2 HCV-infektion taudinkuva ja diagnostiikka.....	4
1.1.2.1 Akuutti infektio.....	4
1.1.2.2 Krooninen infektio.....	4
1.1.2.3 HCV-infektion diagnostiikka	5
1.1.3 HCV-infektion ennaltaehkäisy	5
1.1.4 HCV-infektion hoito	6
1.2 B-hepatiitti.....	6
1.2.1 B-hepatiitin epidemiologia	7
1.2.2 HBV-infektion taudinkuva ja diagnostiikka.....	9
1.2.2.1 Akuutti infektio.....	9
1.2.2.2 Krooninen infektio.....	9
1.2.3 HBV-infektion ennaltaehkäisy	11
1.2.4 HBV-infektion hoito	12
2. Aineisto ja menetelmät.....	12
3. Tulokset.....	13
3.1 HCV	13
3.2 HBV	15
4. Pohdinta.....	18
5. Lähteet	23

1. Johdanto

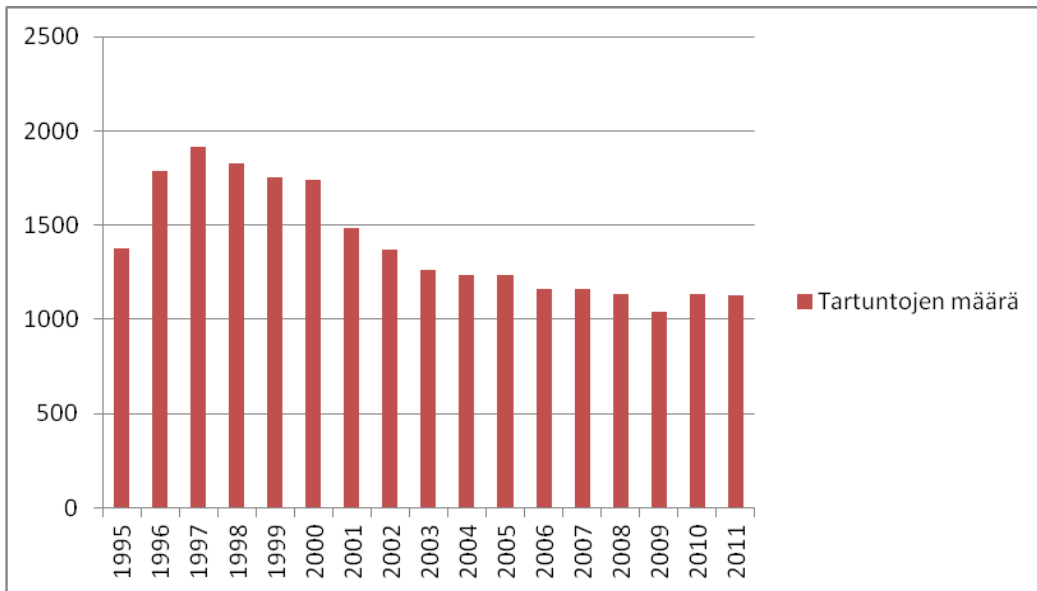
1.1 C-hepatiitti

C-hepatiittivirus (HCV) on flavirusiin kuuluva RNA-virus. Viruksesta tunnetaan kuusi päätyyppiä ja satoja alatyyppejä. Suomessa yleisimmät alatyypit ovat 3a ja 1(a+b).

1.1.1 C-hepatiitin epidemiologia

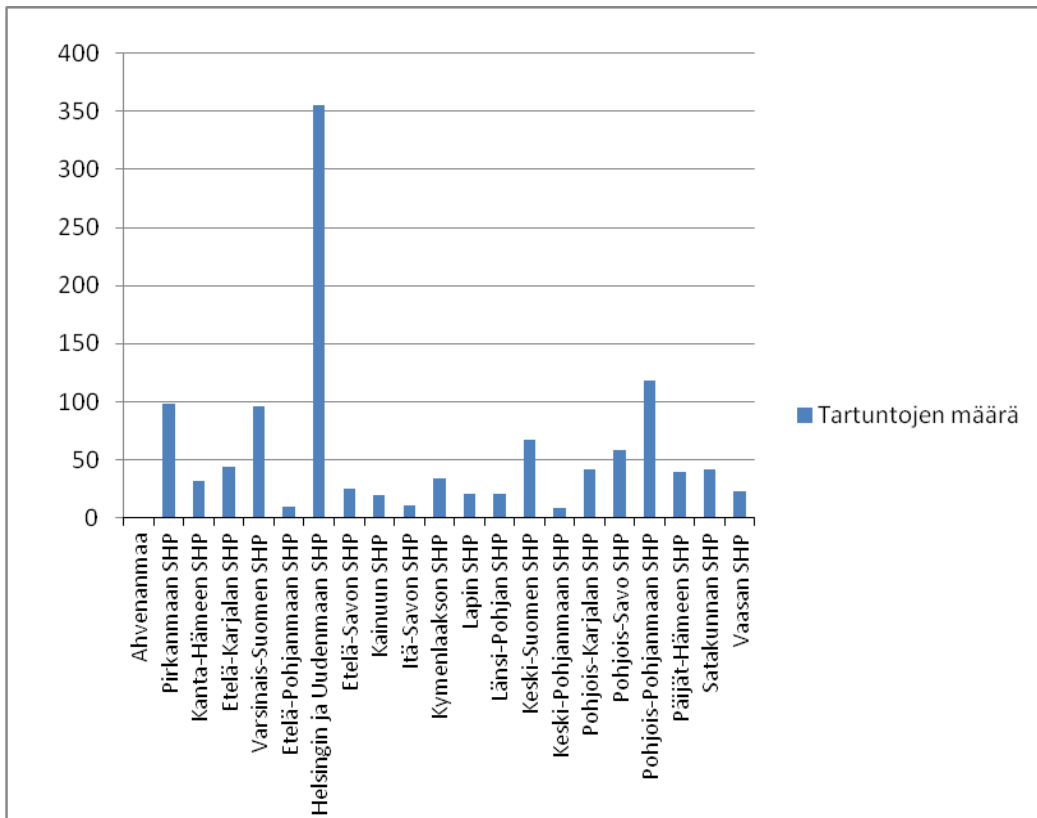
Maailmanlaajuisesti verikontakti ja verituotteet ovat tärkein C-hepatiittiviruksen tartuntareitti. Myös seksikontakti on mahdollinen joskin harvinainen infektioreitti. Verenluovuttajien tehostunut seulonta on merkittävästi vähentänyt HCV-infektion leviämistä (Te ja Jensen 2010). Infektion arvioitu prevalenssi maailmassa oli v. 1999 170 miljoonaa, kun se v.2004 oli enää 130 miljoonaa. Tällä hetkellä WHO:n arvion mukaan infektoituneita on 150 miljoonaa. Korkein HCV-infektion prevalenssi on Egyptissä, 15–20 % väestöstä, kun taas Iso-Britanniassa ja Skandinaviassa prevalenssi on vain 0.01-0.1 %. Afrikassa infektion esiintyvyys on korkea ja prevalenssi kasvaa iän mukana, ja on korkein yli 40-vuotiailla. Eniten Afrikassa infektoivat verensiirrot puutteellisten seulontojen vuoksi. Esimerkiksi sirppisoluanemia potilailla, jotka ovat saaneet toistuvia verensiirtoja, HCV-infektion prevalenssi on korkea. Vertikaalinen tartunta ei ole yleistä, mutta se on merkittävä tartuntareitti, jos raskaana olevalla on samanaikainen HIV-infektio. Euroopassa noin prosentilla väestöstä on HCV-infektio. Eniten infektiota esiintyy 25–50-vuotiailla. Aikaisemmin Euroopassa tärkein tartuntatapa oli verensiirto, mutta parantunut verituotteiden turvallisuus on vähentänyt tartuntariskiä. Nykyään tartunta saadaan useimmiten suonensisäisten huumeiden käytön yhteydessä. Myös maahanmuutto endeemisiltä alueilta on lisännyt infektion esiintyvyyttä Euroopassa (Te ja Jensen 2010).

Suomessa tartuntatautirekisterin tilastotietokannan mukaan Hepatiitti C on yleisin laboratoriotutkimuksilla varmistettu virushepatiitti. V. 2012 uusia tapauksia ilmoitettiin tartuntatautirekisteriin 1130 kpl ja v. 2011 1134 kpl (kuva 1).

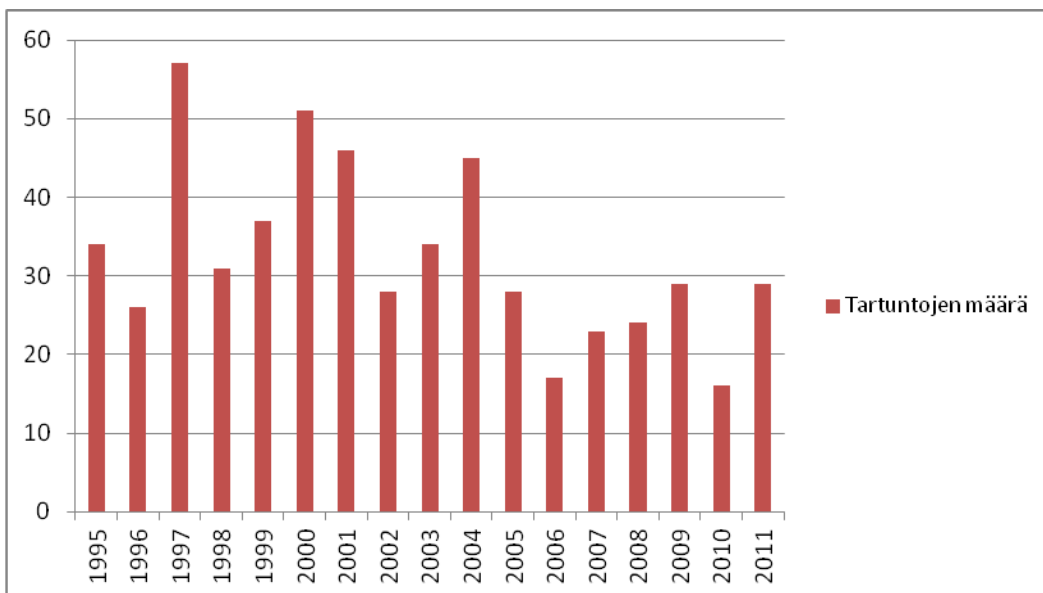


Kuva 1. Tartuntatautirekisteriin ilmoitetut HCV-infektiot vv. 1995–2011.

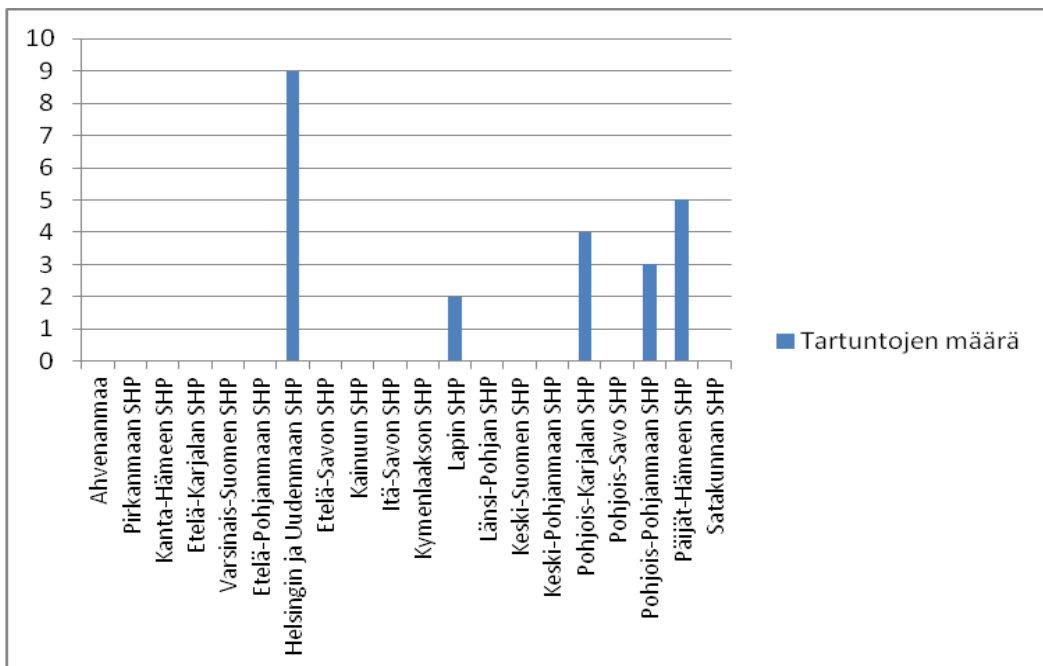
Pirkanmaan sairaanhoitopiirin (PSHP) alueelta ilmoitettiin rekisteriin v. 2012 96 ja v. 2011 98 HCV-infektiota, jotka ovat 8.8 % ja 8.5 % koko maan infektiosta. Eniten ilmoituksia tulee Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiristä (kuva 2). Valtaosa tapauksista diagnosoidaan suonensisäisten huumeiden käyttäjillä ja heidän seksikumppaneillaan. Suonensisäisiä huumeita käyttävien keskuudessa HCV-infektion prevalenssi on n. 80 %. (Lähde: www.thl.fi/fi_FI/web/infektiotaudit-fi/tartuntataudit-suomessa-julkaisut). Synnyttäjillä Suomessa HCV-vasta-aineita on 0,4 %:lla. Vertikaalinen tartunta on myös mahdollinen, joskin harvinainen. Vain alle 2 % HCV-vasta-ainepositiivisten äitien lapsista saa infektiota raskauden tai synnytyksen aikana. (Yeung ym. 2001). Vuonna 2011 Suomessa ilmoitettiin 29 HCV-infektiota alle 15-vuotiaalla lapsilla ja vuonna 2012 24 infektiota (kuva 3).



Kuva 2. Tartuntatautirekisteriin ilmoitetut HCV-infektiot sairaanhoitopiireittäin v.2012.



Kuva 3. Tartuntatautirekisteriin ilmoitetut alle 15-vuotiaiden lasten HCV-infektiot vuosina 1995–2011.



Kuva 4. Tartuntatautirekisteriin ilmoitetut alle 15-vuotiaiden lasten HCV-infektiot sairaanhoitopiireittäin v. 2012.

1.1.2 HCV-infektion taudinkuva ja diagnostiikka

1.1.2.1 Akuutti infektio

Akuutti HCV-infektio on usein oireeton. Inkubaatioaika vaihtelee 2-12 viikkoon. Infektio voidaan kuitenkin todeta jo 7-10 vrk kuluttua tartunnasta mittaamalla verestä HCV-RNA-pitoisuus. HCV-vasta-aineet ilmaantuvat vereen keskimäärin 50 vrk:n kuluttua tartunnasta. Oireita kehittyi alle 20 %:lle tartunnan saaneista. Oireina voivat olla ikterus, pahoinvointi, ruokahaluttomuus ja heikkous. Oireet ilmaantuvat noin 7 viikon kuluttua tartunnasta. (Thomas ja Seeff 2005).

1.1.2.2 Krooninen infektio

HCV-infektion arvioidaan kroonistuvan 75–85 %:lla potilaista. Yli 50-vuotiailla infektioista noin 85 % kroonistuu, mutta lapsista jopa 45 % paranee akuutista infektiosta spontaanisti (Thomas ja Seeff 2005). Kroonisesta infektiosta puhutaan, kun veressä havaitaan HCV-RNA:ta yli kuuden kuukauden ajan. RNA-pitoisuudet pysyvät yleensä melko tasaisina, mutta maksaentsyymitasot vaihtelevat. Riskitekijöitä infektion kroonistumiselle ovat korkea infektoitumisikä, miessukupuoli, immunosuppressio, tietyt HLA-alytyypit ja polymorfiat sekä heikentynyt luontainen immuunivaste. Krooninen HCV-infektio voi johtaa maksakirroosiin, loppuvaiheen maksan toiminnan vajavuuteen

ja hepatosellulaariseen karsinomaan. Kirroosin arvellaan kehittyvän 10–20 vuoden kuluttua tartunnasta 5-25 %:lle infektoituneista ja kirroosipotilaista taas 1-7 %:lle kehittyä vuosittain hepatosellulaarinen karsinoma ja 2-4 %:lle loppuvaiheen maksasairaus. Kirroosin kehittymistä edistävät samanaikainen HIV-infektio, immunosuppressiiviset hoidot, alkoholin käyttö, obesiteetti sekä diabetes. (Thomas ja Seeff 2005).

1.1.2.3 HCV-infektion diagnostiikka

Infektio voidaan todeta 7-10 vrk kuluttua tartunnasta mittaamalla verestä HCV-RNA-pitoisuus. HVC-vasta-aineet ilmaantuvat vereen keskimäärin 50 päivän kuluttua tartunnasta. Epäiltäessä tartuntaa tutkitaan HCV-vasta-aineet. Varmentavana testinä tai selvitetessä infektion aktiivisuutta käytetään kvalitatiivista HCV-RNA-määrittystä. Kvalitatiivisen testin herkkyys on 50 IU/ml. Kvantitatiivista nukleinihappomäärittystä, selvästi kalliimpaa testiä, käytetään hoitovasteen arvioinnissa. Kvantitatiivisen testin herkkyys on 15 IU/ml.

Vastasyntyneellä äidiltä passiivisesti istukan kautta saadut vasta-aineet voivat häiritä infektion diagnostiikkaa jopa 18 kk:n ajan. Jos varhaisempi diagnoosi on tarpeen, se on tehtävä osoittamalla vastasyntyneeltä viruksen RNA:ta. Suomessa hepatiitti C-tartunnan saaneiden äitien lapsilta tutkitaan 12–18 kk:n iässä seerumin HCV-vasta-aineet ja HCV-RNA-pitoisuus.

1.1.3 HCV-infektion ennaltaehkäisy

Suomessa verituotteiden seulonta HCV:n varalta aloitettiin vuonna 1991. HCV-infektiota ei tällä hetkellä seulota raskaana olevilta naisilta. Infektiota vastaan ei ole rokotetta. Viruksen tarttumista rintamaidon välityksellä ei ole osoitettu, vaikka itse virus matalina pitoisuuksina on osoitettu kolostrumista (European Paediatric Hepatitis C Virus Network 2001). Imetystä ei ole syytä rajoittaa muuta kuin ehkä tilanteissa, joissa rinnanpäävät ovat haavaiset. Koska suonensisäisten huumeidenkäyttö on merkittävä infektiolle altistava tekijä, voidaan infektion leviämistä parhaiten estää tarjoamalla puhtaita ruiskuja sekä tehostamalla huumeidenkäyttäjien huumeongelman hoitoa.

1.1.4 HCV-infektion hoito

C-hepatiitti infektion hoitona on pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin yhdistelmä. Interferonit ovat proteiineja, jotka aktivoivat immuunijärjestelmää. Ribaviriini on nukleosidianalogi ja häiritsee viruksen RNA-synteesiä. Yhdistelmähoito on havaittu tehokkaaksi myös lasten infektioidissa, jopa tehokkaammaksi kuin aikuisilla. Tavoiteltu hoitovaste, HCV-RNA:ta ei havaita verenkierrossa 24 viikkoa hoidon jälkeen, saavutetaan pediatriisilla potilailla 50–60 %:ssa tapauksista, jos potilaalla on genotyyppi 1 tai 4 ja 80–90 %:ssa, jos potilaalla on genotyyppi 2 tai 3 (Schwarz ym. 2011, Sokal ym. 2010, Wirth ym. 2010). Ruotsalaisen hoitosuosituksen mukaan Euroopassa ainoastaan pegyloidun alfainterferoni-2b:n (PEG-IFN- α -2b) käyttö on sallittu lasten hoidoissa (Lagging ym. 2012).

Tutkimuksissa käytetty interferoniannos on 60 μ g/m². Alfainterferonihoitoon liittyy usein sivuvaikutuksia. Tyypillisimpiä lieviä sivuvaikutuksia ovat influenssan kaltaiset oireet eli kuume sekä lihas- ja nivelsäryt. Interferonihoitoon voi liittyä myös neutropeniaa. Lapsilla interferonihoitoon voi liittyä kasvun hidastumista (Iorio ym. 1997). Tästä syystä lasten hoitoa ei suositella voimakkaan kasvun aikana eli alle 3-vuotiailla ja puberteetin aikana. Sivuvaikutukset johtavat joskus interferonihoidon tauottamiseen tai keskeyttämiseen. Ribaviriinin hoitoannos on 15mg/kg/vuorokausi jaettuna kahteen annokseen. Sen sivuvaikutukset ovat interferonia vähäisemmät ja niihin kuuluvat hemolyyttinen anemia, ihottuma ja kutina (Chutaputti 2000). Hoitoa tulisi harkita kaikille lapsille, joilla on genotyypin 2 tai 3 infektio. Maksabiopsiaa suositellaan lapsille, joilla infektion aiheuttajana on genotyyppi 1 tai 4, koska maksabiopsia voi auttaa mahdollisesti hoidosta hyötyvien potilaiden valitsemisessa. Hoitopäätös tulisi tehdä yhteistyössä lasten hepatiitti C:n hoitoon erikoistuneen yksikön kanssa. (Lagging ym. 2012).

1.2 B-hepatiitti

Hepatiitti B-virus (HBV) on hepadnavirusiin kuuluva DNA-virus. Virusta on kahdeksan eri genotyyppiä (A-H). Pohjoismaissa tavataan eniten A genotyyppiä. Viruksella on kolme diagnostisesti tärkeää proteiinia: ydinproteiini (HBcAg), hepatiitti B e-antigeeni (HBeAg) sekä vaippaa muodostava glykoproteiini (HBsAg).

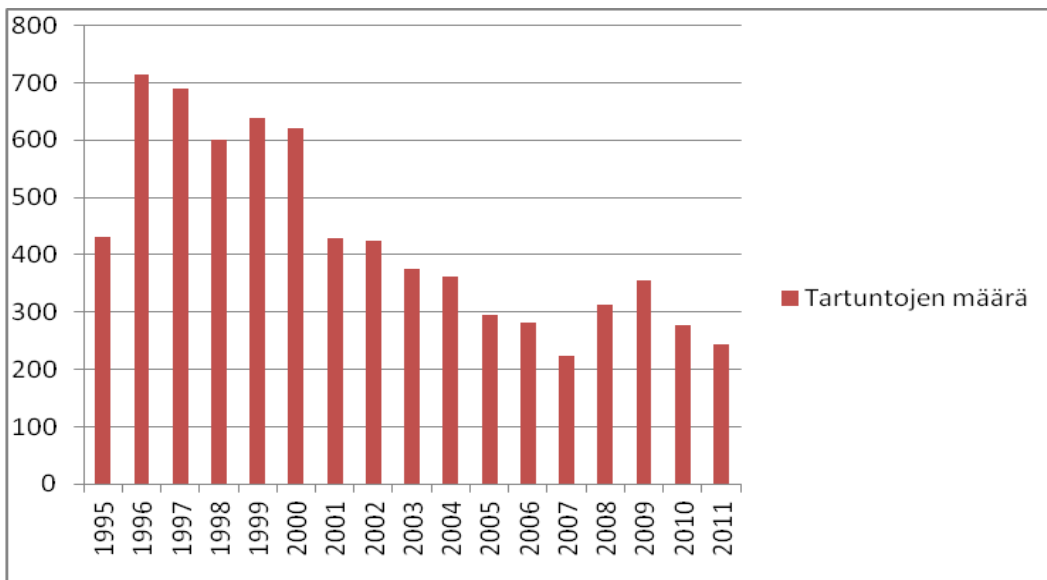
Hepatiitti D-virus on HBV:sta riippuvainen satelliitti-virus. Hepatiitti D-tartunnan voi saada joko yhtä aikaa HBV:n kanssa tai tartunnan voi saada jo kroonista HBV-infektiota sairastava henkilö. Taudin ennuste on huono. Samanaikainen D- ja B-hepatiittitartunta voi aiheuttaa fulminantin maksasairauden. Tehoavaa hoitoa ei toistaiseksi D-hepatiittiin ole. HDV-infektiota tavataan endeemisenä Välimeren maissa, Lähi-idässä, Keski-Afrikassa ja Etelä-Amerikan pohjoisosissa. Etelä-

Euroopan maissa HDV-infektion prevalenssi kroonista hepatiitti B-infektiota sairastavien keskuudessa on laskenut rokotusten ansiosta 20 %:sta 5-10 %:iin. (Wedemeyer ja Manns 2010).

1.2.1 B-hepatiitin epidemiologia

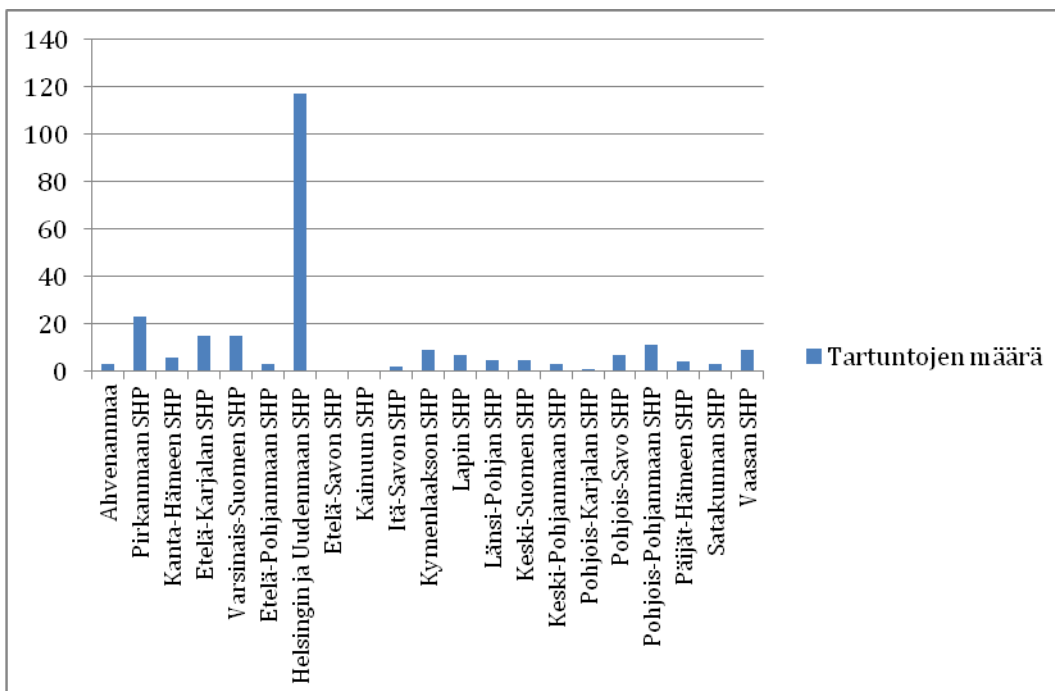
Maailmassa on noin 350 miljoonaa hepatiitti B-viruksella infektioitunutta ihmistä. HBV-infektio tarttuu mm. veren, syljen ja siemennesteen välityksellä. Infektion prevalenssi on korkein Kiinassa, Kaakkois-Aasiassa, valtaosassa Afrikkaa, Tyynenmeren saarilla, osissa Lähi-itää ja Amazonin altaassa, joissa 8-15 % väestöstä on infektioitunut viruksella. Näissä maissa elinikäinen riski infektiolle on yli 60 %. Tyypillisesti tartunnan näissä maissa saa lapsuusiässä raskauden/synnytyksen yhteydessä. Matalan prevalenssin alueilla (<2 %) elinikäinen riski tartunnalle on alle 20 % ja tartunnan saa tyypillisesti aikuisiässä. Matalan prevalenssin alueisiin lukeutuvat Yhdysvallat, läntinen Eurooppa sekä Australia (Te ja Jensen 2010). Suurin osa Suomen HBV-infektioista on todettu maahanmuuttajilla (Färkkilä 2009). Suomen kantaväestössä kantajuus on alle 0.1 %. Tartunnan riskitekijöitä Euroopassa ovat hetero- sekä miesten välinen seksi, suonensisäisten huumeiden käyttö, perinataalinen altistus ja samassa kotitaloudessa asuva infektioitunut henkilö (Custer ym. 2004).

Suomessa hepatiitti B on toiseksi yleisin laboratoriokokein varmistettu virushepatiitti. Tartuntatautirekisteriin ilmoitettiin v. 2012, krooniset ja akuutit tapaukset yhteenlaskettuna, 248 uutta tartuntaa ja vastaavasti v. 2011 ilmoitettiin 250 tapausta (kuva 5). Pirkanmaan sairaanhoitopiirissä todettiin v. 2012 23 uutta B-hepatiitti infektiota ja vastaavasti v. 2011 13 infektiota. Eniten ilmoituksia tulee Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiristä (kuva 6). Vuonna 2012 akuuteista tapauksista noin puolet ja kroonisista tapauksista 87 % todettiin ulkomaalaisilla. Huumeiden käyttäjien keskuudessa akuuttien tapausten määrä on laskenut aktiivisen neulanvaihto-ohjelman ansiosta. (THL: Tartuntataudit Suomessa 2012). HBV-infektion prevalenssista huumeiden käyttäjillä ei ole tuoreita lukuja. Vuonna 2002 arviolta 15–40 % huumeiden käyttäjistä oli HBV-infektioituneita (Leinikki 2002)

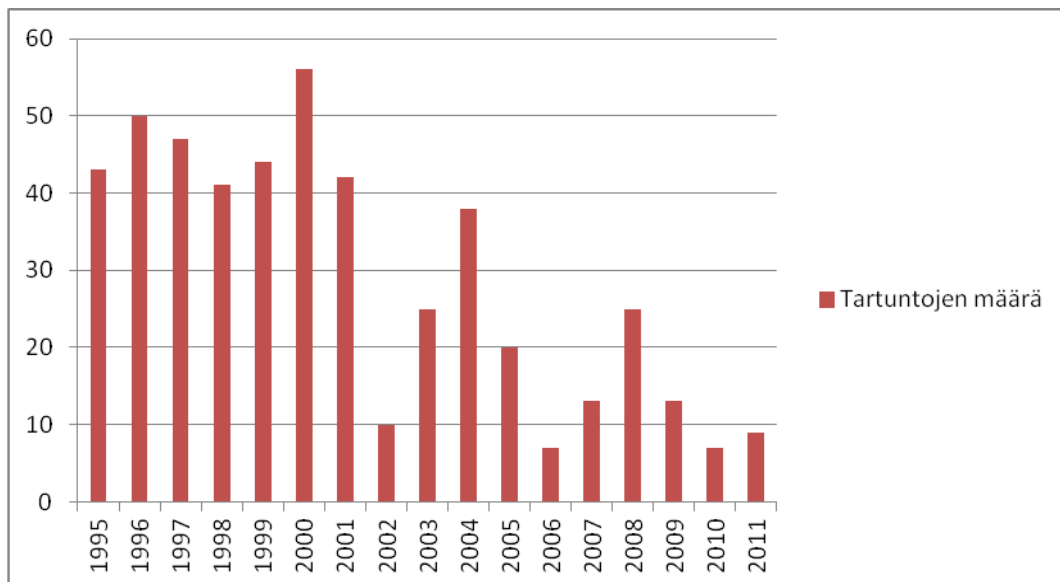


Kuva 5. Tartuntatautirekisteriin ilmoitetut HBV-infektiot vv. 1995–2011.

Kuvassa 7 on Suomessa tartuntatautirekisteriin ilmoitetut alle 15-vuotiaiden lasten HBV-infektiot vv. 1995–2011. Vuonna 2011 ilmoitettiin yhdeksän uutta HBV-tapausta alle 15-vuotialla lapsilla ja 12 uutta tapausta v. 2012. Kaikki v. 2012 tapaukset olivat Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiristä. Lapsen riski saada tartunta synnytyksen yhteydessä riippuu äidin serologiasta. Jos äidillä on e-antigeeni positiivinen, tartunnan riski on ilman profylaksiaa 70–90 %. Äidin ollessa e-antigeeni negatiivinen tartunnan riski on vain n. 10 %. (Lindh ym. 2008).



Kuva 6. Tartuntatautirekisteriin ilmoitetut HBV-infektiot sairaanhoitopiireittäin v.2012.



Kuva 7. Tartuntatautirekisteriin ilmoitetut alle 15-vuotiaiden lasten HBV-infektiot vv. 1995–2011.

1.2.2 HBV-infektion taudinkuva ja diagnostiikka

1.2.2.1 Akuutti infektio

Aikuisten tartunnoista n. 30 % on kliinisesti oireisia ja 70 % subkliinisiä tai oireettomia infektioita. Oireeton infektio on lapsilla tavallisempi kuin aikuisilla (McMahon 2010). Akuutissa taudissa oireita ovat ruokahaluttomuus, pahoinvointi, kuume, ikterus, nivelvaivat, iho-oireet sekä maksaentsyymiarvojen kohoaminen. Joskus tauti voi myös johtaa akuutin maksan vajaatoiminnan kautta maksansiirtoon tai kuolemaan. Aikuisista tartunnan saaneista yli 90 % paranee. Alle 5 %:lle kehittyy krooninen hepatiitti. Vertikaalisessa tartunnassa akuutti oireinen hepatiitti on harvinainen, mutta kroonistumisen riski on suuri. Kroonisiksi kantajiksi jää noin 90 % infektioituneista vastasyntyneistä ja alle 5-vuotiaana horisontaalisestikin saadun tartunnan jälkeen kroonistumisen riski on vielä noin 30 %. (McMahon 2010). Infektion akuutissa vaiheessa HBsAg on koholla ja häviää taudin parantuessa. Taudin paranemisen merkinä potilas myös kehittää HBsAg-vasta-aineita (HBsAb). Koko loppuelämän on potilaalta osoitettavissa sairastetun infektion merkinä Hbc-vasta-aineita (HbcAb).

1.2.2.2 Krooninen infektio

Kroonisesta infektiosta puhutaan, kun HBsAg on ollut positiivinen yli 6 kk ajan tai kun HBsAg on positiivinen henkilöllä, jolla ei ole viitettä akuutista infektiosta. Infektio on erittäin tarttuva, jos

potilas on lisäksi HBeAg-positiivinen. Viruksen määrää voidaan seurata osoittamalla viruksen DNA:ta verenkierrosta. Kroonistuneen infektion kulussa on neljä vaihetta: immunotoleranttivaihe, immunoaktivaatio- tai reaktivaatiovaihe, inaktiivinen vaihe sekä resoluutio. Taulukossa 1 on esitetty taudin eri vaiheiden laboratoriolöydöksiä.

Taulukko 1. Kroonisen HBV-infektion vaiheet.

Laboratoriokoe	Vaihe			
	Immunotoleranssi	Immunoaktivaatio/reaktivaatio	Inaktiivinen	Resoluutio
HBsAg	Positiivinen	Positiivinen	Positiivinen	Negatiivinen
HBV-DNA	Korkea	Vaihteleva	Matala	Mittaamattoman matala
ALAT	Normaali	Vaihtelevasti tai jatkuvasti koholla	Normaali	Normaali
HBeAg	Positiivinen	Positiivinen tai negatiivinen	Negatiivinen	Negatiivinen

Immunotoleranttivaihe on yleinen lapsuusiässä niillä, jotka ovat saaneet tartunnan perinataalisesti äidiltä. Tässä vaiheessa immuunijärjestelmä ei tunnista HB-virusta ja virusta vastaan ei ole T-soluaktiiviteettia. Potilailla on hyvin korkeat HBV-DNA-pitoisuudet, mutta matalat ASAT- ja ALAT-pitoisuudet ja HBeAg on positiivinen. Kun keho tunnistaa viruksen vieraaksi, potilaat siirtyvät immunoaktivaatiovaiheeseen. Aminotransferaasipitoisuudet kohoavat ja HBV-DNA-pitoisuudet ovat edelleen koholla. Biopsiassa on merkkejä aktiivisesta maksasairaudesta. T-soluaktiiviteetti voi voimistua joskus niin paljon, että tapahtuu HBeAg-serokonversio ja potilas kehittää HBe-vastaaineita. Tauti voi edetä tämän jälkeen inaktiiviseen vaiheeseen, missä HBeAg on negatiivinen, maksa-arvot normaalit ja HBV-DNA-pitoisuus on matala. Pienellä osalla potilaista HBsAg häviää verestä ja he siirtyvät niin sanottuun resoluutiovaiheeseen. (McMahon 2010).

Kroonisen infektion seurauksia ovat krooninen aktiivinen hepatiitti, maksakirroosi ja hepatosellulaarinen karsinoma. Kroonista aktiivista hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla ei toteuteta antiviraalista hoitoa, maksakirroosin insidenssi on arvioitu olevan 8-20 %. Potilailla, joilla tauti on edennyt kirroosiin, hepatosellulaarisen karsinooman vuosittainen insidenssi on 2-5 %. Korkean prevalenssin maissa hepatosellulaarisen karsinooman insidenssi on laskenut aktiivisen rokotusohjelman ansiosta, mutta matalan prevalenssin maissa insidenssi on kasvanut, koska näissä maissa merkittävämpi karsinooman aiheuttaja on HCV. HBV-infektion aiheuttaman hepatosellulaarisen karsinooman lisääntyminen matalan insidenssin maissa aiheutuu maahanmuutosta maista, joissa HBV on endeeminen. (But ym. 2008).

1.2.3 HBV-infektion ennaltaehkäisy

Verituotteiden seulonta on tärkeää infektion preventiossa. Suomessa raskaana olevilta naisilta on seulottu kroonista HBV-infektiota v. 1994 alkaen. Vastasyntyneen infektoitumista voidaan ehkäistä antamalla niille vastasyntyneille, joiden äidillä on krooninen HBV-infektio, mahdollisimman pian syntymän jälkeen HBV-immunoglobuliinia ja aloittamalla HBV-rokotussarja. Immunoglobuliini tulisi antaa mieluiten 12 tunnin kuluessa syntymästä. Immunoglobuliinin ja rokotteen kombinaatio vähentää tartunnan riskin parhaimmillaan alle 5 %:iin (Slowik ja Jhaveri 2005). Koska rokotuksen antama suoja ei kuitenkaan ole täydellinen, on viimeisten vuosien aikana lisääntyvästi käytetty maailmalla loppuraskaudessa äidillä viruslääkitystä tavoitteena estää infektion leviäminen vastasyntyneeseen. Lääkitys suositellaan aloitettavaksi 33. raskausviikolla tilanteissa, joissa äidin virustaso on korkea (yli 10^8 kopiota/ml jos äiti ei ole aiemmin synnyttänyt HBV-infektoitunutta lasta ja yli 10^6 kopiota/ml jos äidillä aiempi synnytys, jossa lapsi on saanut HBV-infektion). (Tran 2009).

Koska HBV-infektiolla on pitkä itämisaika, voidaan myös verialtistuksen jälkeen aloittaa HBV-rokotussarja ja estää näin yksilön infektoituminen. Lisäksi annetaan HBV-immunoglobuliinia vuorokauden kuluessa. HBV-rokote kuuluu WHO:n yleiseen rokotusohjelmaan suositeltuihin rokotuksiin. Rokote on turvallinen ja tehokas. Suomen rokotussuosituksen mukaan tehosterokotteille ei ole tarvetta perusrokotussarjan jälkeen. Suomessa rokottaminen on kohdistettu riskiryhmiin. Rokotteen saavat kansallisen rokotusohjelman mukana ilmaiseksi säännöllistä hoitoa saavat verenvuototautia sairastavat potilaat, ruiskuhuumeiden käyttäjät ja heidän läheisensä ja seksikumppaninsa, akuuttia infektiota sairastavan seksikumppanit ja samassa taloudessa asuvat henkilöt, HBsAg-positiivisen äidin vastasyntyneet lapset sekä samassa taloudessa asuvat henkilöt ja seksikumppanit, prostituutiota ammatikseen harjoittavat, ulkomaille työharjoitteluun lähtevät terveydenhuoltoalan opiskelijat mikäli työssä on riski hepatiitti B-infektiolle sekä pistotapaturman tai verialtistumisen vuoksi tartuntariskissä olevat henkilöt. Lisäksi rokotetta suositellaan dialyysipotilaille ja osalle matkailijoista. Aktiivisen rokottamisen hyödyt ovat nähtävissä korkean prevalenssin maissa, joissa HBV-infektioon liittyvän hepatosellulaarisen karsinoman insidenssi on laskenut (Chang ym. 2009).

1.2.4 HBV-infektion hoito

Akuuttiin HBV-infektioon ei ole hoitoa. Kroonisen infektion hoitoa tulisi harkita kaikille immunoaktivaatio- tai reaktivaatiovaiheessa oleville lapsille. Lapset ovat yleensä infektion immunotolerantissa vaiheessa, jolloin hoitoa ei suositella sen huonon tehon johdosta, ja näille lapsille suositellaankin konservatiivista seurantalinjaa. Maksabiopsia tulisi ottaa potilailta, joille hoitoa suunnitellaan. Hoitopäätöstä tukevia löydöksiä ovat vähintään kohtuullinen inflammatio tai lievä inflammatio ja vähintään kohtuullinen fibroosi. (European Association For The Study Of The Liver 2012). Ruotsalaisessa hoitosuosituksessa HBeAg-positiivisille lapsille suositellaan ensisijaisesti alfainterferonia. Alfainterferoniannos on lapsilla 5 miljoona IU/m² subkutaanisti kolme kertaa viikossa. Ensisijaiseksi hoidoksi on suositeltu myös pegyloitua alfainterferonia annoksella 100 µg/m², mutta tästä hoidosta on vähemmän näyttöä. Lamivudiinia voi myös käyttää. Lamivudiinin annossuositus on 3mg/kg vuorokaudessa, kuitenkin maksimissaan 100mg/vrk. Lamivudiinia ei yleensä suositella monoterapiana, koska resistenssin kehittyminen on tavallista (Marcellin ym. 2010)

2. Aineisto ja menetelmät

Aineistona käytettiin vuosina 1995–2011 Tampereen yliopistollisessa sairaalassa lastentautien vastuualueella ICD-10 diagnoosikoodeilla B18.0, B18.1, B18.2, P35.31, P35.32 ja Z20.5 hoidettujen potilaiden sairaskertomuksia. Arkistosta löytyi hakuehdoilla 89 potilasta. Potilaista 16 tuli PSHP:n ulkopuolelta. Potilaita oli Vaasan, Kanta-Hämeen ja Päijät-Hämeen alueilta. Potilaat käsiteltiin neljässä eri ryhmässä: krooninen hepatiitti B, krooninen hepatiitti C, hepatiitti B-tartunnan mahdollisuus synnytyksen yhteydessä sekä hepatiitti C-tartunnan mahdollisuus synnytyksen yhteydessä. Mikäli potilas oli saanut tartunnan synnytyksessä tai oli infektoitunut molemmilla viruksilla, kuului potilas useampaan ryhmään. Sairaskertomuksista kerättiin tietoja hoidosta, serologiasta, veriarvoista, muista tutkimuksista (PAD, UÄ) ja kotimaasta. Synnytyksen yhteydessä mahdollisesti tartunnan saaneilta kerättiin lisäksi tiedot äidin serologiasta, imettämisestä, synnytystavasta ja hepatiitti B-rokotteen ja immunoglobuliinin käytöstä. Tiedot kerättiin syksyn 2012 aikana. BMI:n määrittämiseksi käytettiin Terveystieteen lasten painoindeksilaskuria (ISO-BMI).

3. Tulokset

3.1 HCV

Vv. 1995–2011 TaYS:ssa oli yhteensä 39 synnytystä, jossa lapsella oli riski saada HCV-tartunta äidiltä. Neljässä tapauksessa löytyi tieto äidin HCV-RNA-pitoisuudesta: kolme negatiivista löydöstä, 1 positiivinen löydös. Äidin genotyyppi oli tiedossa kolmessa tapauksessa: genotyyppi 1A kahdella ja 3A yhdellä äidillä. Kolmella äidillä oli lisäksi B-hepatiittivirus infektio. Yhdelläkään äidillä ei ollut samanaikaista HIV-infektiota. Lapsi sai tartunnan neljässä (10 %) synnytyksessä. Näiden neljän lapsen HCV genotyypit olivat 1A, 1A, 1A ja 3A. Lapsen imetyksestä oli maininta 33 sairaskertomuksessa. Lapsista 25 imetettiin ja heistä yksi (4 %) sai HCV-infektion. Kahdeksasta pulloruokituista lapsesta yksi (13 %) infektoitui. Äidin ruiskuhuumeiden käytöstä oli maininta 11 lapsen potilaskertomuksessa.

TaYS:n seurannassa oli vv. 1995–2011 yhteensä 22 kroonista hepatiitti C-infektiota sairastavaa lasta. Alkuperältään ulkomaalaisia heistä oli yhdeksän (41 %) ja kaikki olivat venäläistä alkuperää. Tartuntareitti oli tiedossa 12 (55 %) lapsella. Yhtä lukuun ottamatta, jolla tartunta oli saatu verikontaktista, kyseessä oli perinataalinen tartunta. Verensiirrolla tartunnan saaneella suomalaisella lapsella oli maligniteetti, minkä hoidon yhteydessä hän sai 1990- luvulla useita verensiirtoja. HCV-infektio hänellä todettiin v. 1991 ja tartuntalähde pystyttiin jäljittämään hänen saamaansa verituotteeseen. Lapset, joiden tartuntatavasta ei ollut tietoa, olivat yhtä lukuun ottamatta, joko adoptoitu tai tulleet maahanmuuttajina Venäjältä. Alkuperältään venäläisten lasten potilaskertomuksissa oli ainoastaan yhdessä maininta, että lapsen äiti ei ole käyttänyt ruiskuhuumeita, muiden potilaskertomuksissa ei ollut mainintaa äidin ruiskuhuumeiden käytöstä. Alkuperältään suomalaisten lasten potilaskertomuksissa neljässä tapauksessa oli maininta äidin ruiskuhuumeiden käytöstä, ja seitsemässä ei ollut mitään mainintaa äidin huumeiden käytöstä. 19 lasta, joiden genotyyppi oli tiedossa, olivat kaikki genotyyppiä 1A, 1B tai 3A. Kahdelta lapselta genotyypin määrittäminen ei onnistunut matalan RNA-tason johdosta (taulukko 2). Seitsemälle potilaalle tehtiin maksabiopsia. Kaikilla potilailla oli löydöksenä lievä inflammaatio. Kahdeksan (36 %) lasta sai hoidon (taulukko 3). Hoidon saaneista kuudella lapsella oli genotyyppi 3A ja yhdellä genotyyppi 1A ja yhdellä 1B. Hoidetuista potilaista yhdelle (no 16) tuli hoidon seurauksena neutropenia, minkä vuoksi hoitoannosta jouduttiin laskemaan (taulukko 3). Hoidetuista lapsista neljällä (50 %) virus oli hävinnyt verenkierrosta 6 kk kuluttua hoidon päättymisestä. He olivat kaikki infektoituneet genotyypillä 3A. Seurannassa olevista potilaista viidellä virus hävisi spontaanisti verenkierrosta

joko ennen seurantaa tai seurannan aikana. Kolmella heistä (genotyyppi 1A no 13, genotyyppi ei tiedossa lapset no 9 ja no 18) vasta-aineet olivat positiiviset ja virustaso oli koko seurannan ajan negatiivinen. Kahdella lapsella (genotyyppi 1B, lapsi no 4 ja genotyyppi 1A, lapsi no 17) HCV-RNA hävisi spontaanisti seurannan aikana ilman hoitoa. Heidän virustasonsa olivat korkeimmillaan 1×10^5 IU/ml ja 1×10^6 IU/ml.

Taulukko 2. HCV-infektoituneet lapset.

No	Diagnoosivuosi	Ikä*	Sukupuoli	Kotimaa	Genotyyppi	Tartuntareitti	Hoito
1	1991	12	Tyttö	Suomi	-	Verensiirto	ei
2	1997	0,8	Tyttö	Suomi	1A	Perinataalinen	ei
3	2002	2,0	Tyttö	Suomi	3A	Perinataalinen	kyllä
4	2005	2,2	Tyttö	Venäjä	1B	Tuntematon	ei
5	2007	2,1	Tyttö	Suomi	1B	Perinataalinen	kyllä
6	2007	6,3	Poika	Suomi	3A	Perinataalinen	kyllä
7	2007	10	Tyttö	Venäjä	1B	Tuntematon	ei
8	2008	1,1	Poika	Suomi	1A	Perinataalinen	ei
9	2008	2,9	Poika	Venäjä	-	Tuntematon	ei
10	2008	3,1	Tyttö	Venäjä	3A	Tuntematon	kyllä
11	2008	2,5	Poika	Suomi	1A	Perinataalinen	kyllä
12	2009	2,8	Tyttö	Venäjä	1A	Tuntematon	ei
13	2009	2,5	Tyttö	Suomi	1A	Tuntematon	ei
14	2009	1,0	Poika	Suomi	1B	Perinataalinen	ei
15	2010	4,8	Tyttö	Suomi	3A	Perinataalinen	kyllä
16	2010	7,7	Tyttö	Suomi	3A	Perinataalinen	kyllä
17	2010	3,7	Tyttö	Venäjä	1A	Tuntematon	ei
18	2011	5,8	Tyttö	Venäjä	-	Tuntematon	ei
19	2011	1,5	Tyttö	Suomi	3A	Perinataalinen	kyllä
20	2011	3,2	Poika	Venäjä	1B	Tuntematon	ei
21	2011	2,0	Poika	Suomi	3A	Perinataalinen	ei
22	2011	2,2	Tyttö	Venäjä	1B	Tuntematon	ei

*Diagnoosihetkellä

Taulukko 3. Hoidon saaneet HCV-infektoituneet potilaat.

No	Vuosi*	Ikä*	BMI*	Geno- tyyppi	HCV- RNA*	Hoito**	Hoitovaste	PAD (maksabiopsia)
3	2005	4,5	27	3A	9,5x10 ⁵ IU/ml	PEG-IFN-α-2b 40µg/m ² +ribaviriini 15mg/kg, 5kk	ei vastetta	lievä inflammaatio ja fibroosi, rasvamaksa
3	2006	6	27	3A	9,7x10 ⁴ IU/ml	PEG-IFN-α-2b 50µg/m ² +ribaviriini 15mg/kg, 3kk	ei vastetta	lievä inflammaatio ja fibroosi, rasvamaksa
6	2008	6,5	33	3A	2,5x10 ⁵ IU/ml	PEG-IFN-α-2b 45µg/m ² + ribaviriini 15mg/kg, 7kk	ei vastetta	ei biopsiaa
6	2010	9	34	3A	1,5x10 ⁵ IU/ml	PEG-IFN-α-2b 30µg/m ² + ribaviriini 15mg/kg, 3kk	ei vastetta	ei biopsiaa
10	2010	4,5	23	3A	8,8x10 ⁵ IU/ml	PEG-IFN-α-2b 40µg/m ² +ribaviriini 15mg/kg, 6kk	HCV-RNA negatiivinen: 1,5v seuranta	ei biopsiaa
5	2011	6	22	1B	2,8x10 ⁵ IU/ml	PEG-IFN-α-2b 65µg/m ² +ribaviriini 15mg/kg, 2kk	ei vastetta	lievä inflammaatio
11	2011	5,5	20	1A	3,4x10 ⁴ IU/ml	PEG-IFN-α-2b 60µg/m ² +ribaviriini 15mg/kg, 2kk	ei vastetta	lievä inflammaatio, krooninen hepatiitti
15	2011	6	22	3A	1x10 ⁶ IU/ml	PEG-IFN-α-2b 60µg/m ² +ribaviriini 15mg/kg, 6kk	HCV-RNA negatiivinen: 1v seuranta	ei biopsiaa
16	2011	8	24	3A	1,6x10 ⁴ IU/ml	PEG-IFN-α-2b 60µg/m ² +ribaviriini 15mg/kg, 1kk	HCV-RNA negatiivinen: 1v seuranta	ei biopsiaa
19	2013	3,5	25	3A	5,9x10 ⁶ IU/ml	PEG-IFN-α-2b 53µg/m ² +ribaviriini 15mg/kg, 6kk	HCV-RNA negatiivinen: 8kk:n seuranta	ei biopsiaa
*Hoidon alkaessa								

3.2 HBV

ICD-10 diagnoosikoodeilla löydettiin vv. 1995–2011 TaYS:ssa yhteensä 5 synnytystä, jossa lapsi oli riskissä saada HBV-tartunta (taulukko 4). Lapsista yksi sai HBV-infektion preventiosta huolimatta.

Taulukko 4. Hepatiitti B-tartunnan mahdollisuus synnytyksen yhteydessä

Kotimaa	Synnytys	Äidin HCV	HBV Rokotus	Immunoglobuliini	Imetys	Lapsen HBV- tartunta
Turkki	Alatie	Ei	0,1,2,12kk	Kyllä	Kyllä	Kyllä
Suomi	Alatie	HCV-infektio	0,1,2,12kk	Kyllä	Kyllä	Ei
Suomi	Alatie	HCV-infektio	0,1,2,12kk	Ei tiedossa	Kyllä	Ei
Suomi	Alatie	HCV-infektio	0,1,2,12kk	Kyllä	Kyllä	Ei
Suomi	Alatie	Ei	0,1,2,12kk	Kyllä	Kyllä	Ei

Poliklinikaseurannassa oli vv. 1995–2011 yhteensä 30 kroonista HBV-infektiota sairastavaa lasta. Hakuehdoilla löytyi 31 potilasta, mutta yksi potilaista oli heti seurannan alkaessa HBsAg-negatiivinen ja ei siis sairastanut kroonista infektiota ja hänen tietonsa jätettiin tarkastelusta pois. Neljällä potilaalla tartunta oli perinataalinen ja loppuilla tartuntatapa oli tuntematon. Potilaista 28 (93 %) oli taustaltaan maahanmuuttajia tai ulkomailta adoptoituja lapsia.

Taulukko 5. Hoidon saaneet HBV-infektoituneet potilaat.

No	Vuosi*	Ikä*	Alkuperä	BMI*	Alat*	HBV-DNA*	Hoito	Hoitovaste
1	1994	7,5	Bosnia	20	147	Positiivinen	Alfainterferoni 3-6,5 milj. yks./m ²	HBeAg serokonversio
2	1994	4,5	Bosnia	20	283	Positiivinen	Alfainterferoni 6,5 milj. yks./m ²	HBeAg serokonversio
3	1994	2	Thaimaa	20	122	Ei tietoa	Alfainterferoni 3-4 milj. yks./m ²	Ei vastetta
4	1997	9	Vietnam	13	125	30-300pg/ml	Alfainterferoni 3 milj. yks./m ²	HBeAg serokonversio
3	1998	6	Thaimaa	19	73	Ei tietoa	Alfainterferoni 4 milj. yks./m ²	HBeAg serokonversio, matala HBsAb taso
5	2000	5,5	Altain alue	19	128	2300pg/ml	Alfainterferoni 5 milj. yks./m ²	HBeAg serokonversio
6	2000	7	Venäjä	19	41	163meq/ml	Alfainterferoni 5 milj. yks./m ²	HbeAg serokonversio
7	2001	7,5	Afganistan	20	476	1,7x10 ⁸ kopiota/ml	Alfainterferoni 3 milj. yks./m ²	HBeAg serokonversio
6	2002	9,5	Venäjä	22	44	1,9x10 ⁵ kopiota/ml	Lamivudiini 100mg	HBeAg serokonversio
8	2002	6	Suomi	30	90	1x10 ⁶ kopiota/ml	Alfainterferoni 6 milj. yks./m ²	HBeAg serokonversio
9	2002	7	Venäjä	21	25	1,2x10 ⁷ kopiota/ml	Alfainterferoni 5,3 milj. yks./m ²	HBeAg serokonversio
10	2002	5	Suomi	22	53	2100Meq	Alfainterferoni 6 milj. yks./m ²	Ei vastetta
10	2004	7	Suomi	28	59	1,6x10 ⁷ kopiota/ml	Lamivudiini 100mg	Ei vastetta
11	2004	12	Sudan	-	19	8,4x10 ⁸ IU/ml	Lamivudiini 100mg	Ei vastetta
12	2004	14	Sudan	18	30	7,3x10 ⁸ IU/ml	Lamivudiini 100mg + adefoviiri	Ei vastetta
13	2006	7	Sudan	19	50	6x10 ⁸ IU/ml	Alfainterferoni 7-2,5milj. yks/m ² . + lamivudiini 3mg/kg	Ei vastetta
14	2006	5,5	Kiina	19	18	7,6x10 ⁴ IU/ml	Alfainterferoni 5,5 milj. yks./m ² + lamivudiini 3mg/kg	Ei HBeAg serokonversiota, matala HbsAb taso
15	2010	3,5	Somalia	15	70	1,3x10 ⁵ IU/ml	Lamivudiini 3mg/kg	HBeAg serokonversio, korkea HbsAb taso

*Hoidon alkaessa

Potilaista 15 (48 %) sai antiviraalilääkityksen (taulukko 5). Heistä 10 (67 %) kehitti seurannassa HBe-vasta-aineita ja kääntyi HBeAg-negatiiviseksi. Potilaan no 1 hoidon aikana vuonna 1994 HBV-infektion hoidosta julkaistiin uutta tutkimustietoa, jossa havaittiin, että suurempi interferoniannos johtaa parempiin hoitotuloksiin. Tämän seurauksena myös kyseisen potilaan interferoniannosta nostettiin kesken hoidon. Potilaan no 2 annosta jouduttiin laskemaan hoidon aikana kehittyneen neutropenian johdosta. Potilaalla no 6 tapahtui pysyvä serokonversio toisen hoitokerran jälkeen. Ensimmäisen hoitokerran jälkeen tapahtui myös serokonversio, mutta 1,5 v seurannan jälkeen potilas tuli uudestaan HBeAg-positiiviseksi ja HBeAb-negatiiviseksi. Potilaalla no 7 HBeAg-serokonversio tapahtui 6 vuotta hoidon päättymisen jälkeen. Potilaalle no 12 kehittyi hoidon aikana lamivudiiniresistenssi ja hoitoon lisättiin adefoviiri. Hänen hoitonsa toteutettiin yhteistyössä Vaasassa aikuisia hoitavien lääkäreiden kanssa.

Viisitoista potilasta ei saanut antiviraalihoitoa. Kuusi heistä (40 %) kääntyi HBeAg-negatiiviseksi ja kehitti HBe-vasta-aineita. Kahdella potilaalla oli myös HBs-vasta-aineita. Toinen potilas kehitti vasta-aineet seurannassa ja toisella vasta-aineita oli primaaristi seurannan alkaessa. Yksikään potilas ei kääntynyt HBsAg-negatiiviseksi. Yhdellä potilaalla oli HBV-infektion lisäksi myös hepatiitti D -virusinfektio. Kyseinen potilas oli alkuperältään venäläinen.

Taulukko 6. Maksabiopsialöydökset HBV-potilailta.

No	Ikä*	BMI*	Alat*	HBV-DNA*	Hoitovaste	PAD
10	13,5	30	159	6,8x10 ⁸ IU/ml	Ei vastetta	Lievät tulehdus-, rasva- ja fibroosimuutokset
15	3	15	49	7,8x10 ⁸ IU/ml	HBeAg serokonversio, korkea HbsAb taso	Metavir luokka 1, lievät krooniset hepatiittimuutokset
16	15	20	111	8,7x10 ⁷ IU/ml	Ei hoitoa	Lievät tulehdusmuutokset
17	15,5	23	83	2,0x10 ⁸ IU/ml	Ei hoitoa	Metavir luokka 1, vähäistä fibroosia
18	11	22	164	alle 300 kopiota/ml	Ei hoitoa	Metavir luokka 2, vähäistä fibroosia
19	6,5	22	105	8,5x10 ⁷ IU/ml	Ei hoitoa	Lievä inflammaatio
21	4	27	324	1,1x10 ⁸ IU/ml	Ei hoitoa	Lievät tulehdus- ja fibroosimuutokset
22	12,5	22	39	1,7x10 ⁸ IU/ml	Ei hoitoa	Lievästi aktiivinen krooninen hepatiitti
23	8	25	114	3,7x10 ⁸ IU/ml	Ei hoitoa	Metavir luokka 1, tulehdusmuutokset
*Biopsiahetkellä						

4. Pohdinta

Vv. 1995–2011 välisenä aikana PSHP:n lastentautien vastuualueella oli seurannassa 22 potilasta kroonisen HCV-infektion ja 30 potilasta kroonisen HBV-infektion johdosta. Krooninen HCV-infektio diagnoosilla seurannassa olleista lapsista 41 % oli ulkomaalaista syntyperää, kun taas jos seurannan syynä oli krooninen HBV-infektio, oli ulkomaalaista syntyperää peräti 94 % lapsista. Kroonista HBV-infektiota sairastavista kahdeksan (27 %) lasta oli kotoisin Aasiasta, kahdeksan (27 %) Afrikasta ja 14 (46 %) oli Euroopasta tai Venäjältä. Vain kaksi lasta oli syntyperältään suomalaisia. Kyseiset lapset olivat sisaruksia ja heidän isänsä oli syntyperältään afrikkalainen. Tartunnan arveltiin olevan peräisin isältä. Lapsien äiti oli suomalainen ja hänellä ei ollut HBV-tartuntaa. Jos seurannan syynä oli HCV-infektio, yli puolet seurannassa olevista lapsista oli suomalaista syntyperää. Kaikki ulkomaalaista syntyperää olevat lapset olivat kotoisin Venäjältä. Se miksi korkean prevalenssin alueilta, kuten Afrikka ja Aasia, ei tule maahanmuuton tai adoption yhteydessä HCV-infektiota sairastavia lapsia liittyyneen siihen, että kyseisillä alueilla infektion prevalenssi kasvaa iän mukana. Afrikassa prevalenssi on korkeimmillaan yli 40-vuotiailla ja Aasian alueelta esimerkiksi Intiassa yli 60-vuotiailla (Te ja Jensen 2010).

Venäjän kasvavan huumeongelman vuoksi HIV leviää siellä nopeinten maailmassa. Venäjällä ei ole ryhdytty toimiin HIV:n leviämisen ehkäisemiseksi ja huumeongelmaisia ei hoideta. On siis varsin todennäköistä, että Venäjältä tulleiden lasten HCV-tartunnan syynä on useimmissa tapauksissa äidin ruiskuhuumeiden käyttö, vaikka useimmissa tapauksissa tartuntareittiä ei pystytä varmistamaan. Suomalaista syntyperää olevilla lapsilla tartuntareitti oli yhdellä tuntematon, yhdellä verensiirto ja lopuilla perinataalinen. Myös Suomessa huumeidenkäyttö on ollut nousussa viime vuosina. Kun tiedetään, että HCV on pääasiassa ruiskuhuumeita käyttävien ongelma, on todennäköistä, että myös tässä materiaalissa äidin ruiskuhuumeiden käyttö on tartunnan taustalla niillä lapsilla, joilla tartuntareitti oli perinataalinen ja myös tapauksessa, jossa tartuntareitti oli tuntematon. Kyseisten potilaiden sairaushistoriassa ei ollut mitään muuta, mikä olisi selittänyt HCV-tartunnan.

Seurantavuosien aikana TaYS:ssa oli 39 synnytystä, joissa äidin HCV-infektion johdosta lapsi oli seurannassa lastentautien poliklinikalla. Seurannassa olleista vastasyntyneistä neljä (10 %) sai infektion äidiltään. Näiden neljän lapsen HCV genotyypit olivat 1A, 1A, 1A ja 3A. Synnytyksen yhteydessä vastasyntyneen infektoriskiä lisäävät äidin korkea virustaso, suonensisäisten huumeiden käyttö ja samanaikainen HIV-infektio. Rintaruokinnalla, synnytystavalla tai genotyypillä ei ole osoitettu olevan vaikutusta infektoriskiä (Yeung ym. 2001). Näiden neljän infektoituneen

lapsen äidin virustasosta ei ollut merkintää lasten sairaskertomuksissa. Imetys ei lisännyt vastasyntyneitten infektoitumista, koska pulloruokituista lapsista 13 % (n=1) ja imetetyistä lapsista 4 % (n=1) sai infektion.

Silmiinpistävin havainto on niiden potilaiden vähäinen määrä, joilla oli synnytyksen yhteydessä riski saada HBV-infektio. Yhteensä vain viisi potilasta löytyi hakukriteereillä. Herää epäily, että diagnoosien virusmaksatulehduksen mahdollisuus ja synnynnäinen B-hepatiittiviruksen aiheuttama infektio, ICD-10 koodit Z20.5 ja/tai P35.31, käyttö HBV-infektoituneiden äitien lapsilla on puutteellista. Yksi mahdollinen selitys ilmiölle on se, että kyseisillä potilailla ei ole seurantakäyntiä rokotusvasteen ja mahdollisen infektion osalta TaYS:ssa, vaan seuranta tapahtuu neuvolassa ja lapsi lähetetään erikoissairaanhoidon vain, jos lapsella todetaan hepatiitti B-tartunta. Tästä seuraa se, että jos diagnoosia ei aseteta lapselle synnytyksen yhteydessä, se ei päädy myöhemminkään potilastietoihin. Raskaana olevilta naisilta seulotaan HBs-antigeeniä. Seulotuista naisista n. 0,1 %:lla löydös on positiivinen, eli PSHP:n alueella pitäisi olla vuosittain 5–6 raskautta, jossa vastasyntynyt on riskissä saada HBV-infektio. Yhdellä lapsella, jonka äiti oli raskausseulonnassa HBsAg-positiivinen, todettiin puolentoista vuoden iässä otetuissa tutkimuksissa HBsAg-positiiviseksi merkinä kroonisesta infektiosta ja hänet lähetettiin erikoissairaanhoidon jatkotutkimuksiin. Seitsemäntoista vuoden seuranta-aikana Suomessa on laskennallisesti ollut 1020–1190 ja Pirkanmaan sairaanhoitopiirissä 85 raskautta, joissa äiti on ollut HBsAg-positiivinen, jos oletetaan että 0.1 % raskaana olevista naisista on HBsAg-positiivisia. Yksi tutkimuksen viidestä potilaasta, jolla oli HBV-infektion mahdollisuus synnytyksen yhteydessä, sai tartunnan. Slowikin ja Jhaverin (2005) mukaan rokotteen ja immunoglobuliinin yhdistelmä pienentää tartunnan riskin alle 5 prosenttiin. Jos äiti on HBeAg-positiivinen, ja hänen HBV-DNA-pitoisuutensa on yli 2×10^8 IU/ml, HBV tarttuu noin 20–25 %:ssa synnytyksistä tilanteissa, joissa lapsi on saanut kaikki rokotukset (Lindh ym. 2008). Tässä tutkimuksessa ei tarkasteltu äitien serologiaa tai HBV-DNA-pitoisuutta synnytyksen aikana, joten tuloksista ei voi päätellä vastaako se aikaisemmin saatuja tuloksia tartunnan riskistä. Myöskään tartunnan saaneen lapsen kohdalla ei ollut saatavilla tietoa äidin virustasosta tai serologiasta. Kaikilla HBV-infektion riskissä olleilla lapsilla rokotussarja toteutettiin samalla tavalla (0,1,2 ja 12 kk).

Antiviraalihoidon sai 48 % HBV-infektoituneista lapsista. Uusimmissa hoitosuosituksissa lapsilla suositellaan konservatiivista hoitolinjaa. PSHP:ssä annetut hoidot painottuvat 90-luvulle ja 2000-luvun alkupuolelle, sillä 15/18 hoidosta aloitettiin ennen v. 2005. Jos hoitoon kuitenkin päädytään, ensilinjan hoitona on interferoni (näytönaste A) tai pegyloitu interferoni (näytönaste

D). Ruotsalaisen hoitosuosituksen mukaan interferonihoidolla olisi odotettavissa HBeAg-serokonversio ja ALAT-arvojen normalisoituminen 30 %:lla HBeAg-positiivisista hoidetuista lapsista (Lindh ym. 2008). Yhteensä HBeAg-serokonversio tapahtui 67 %:lla (n=10) tarkastelluista potilaista. HBeAg-serokonversio tapahtui 75 %:lla (n=9) niistä lapsista, jotka olivat hoidettu joko pelkällä alfainterferonilla tai alfainterferonin ja lamivudiinin yhdistelmällä. Lamivudiinia ei suositella ensisijaisena hoitona, koska siihen liittyy huomattava resistenssin kehittyminen monoterapiana (Marcellin ym. 2010). Seuranta-aikana viisi potilasta sai lamivudiinihoidon. Heistä neljälle hoito annettiin 2000-luvun alkupuolella, jolloin lamivudiinia vielä käytettiin lapsilla monoterapiana. Kahdella potilaalla, jotka saivat lamivudiinihoidon, tapahtui HBeAg serokonversio. Toisella näistä potilaista oli membranoproliferatiivinen glomerulonefriitti krooniseen B-hepatiittiin liittyen, jossa mahdollisesti pelkkä virustason aleneminen lamivudiinihoidon seurauksena mahdollistaa munuaistilanteen rauhoittumisen ja oman immuunipuolustuksen normalisoitumisen. Tämä potilas sai lamivudiinihoitoa 18 kuukautta. Adefoviiriä saanut potilas hoidettiin Vaasassa. Adefoviirin käyttöä ei suositella lapsipotilailla, koska turvallisuudesta ja tehosta on vain rajallisesti tutkimustietoa. Kyseinen potilas oli kuitenkin jo 15-vuotias ja siirtymässä aikuispuolelle hoitoon, joten adefoviirihoito pystyttiin toteuttamaan.

Kroonisessa HBV-infektiossa suotuisaa hoitovastetta lapsilla ennakoi matala HBV-DNA-taso ja korkea ALAT (Torre ja Tambini 1996). Tässä potilasmateriaalissa hoitovaste saavutettiin osalla potilaista, vaikka ALAT-arvot olivat viitealueella tai lievästi koholla (25–73 U/l). Lisäksi heillä oli virustaso varsin korkea hoidon alkaessa. Tosin potilailla, jotka eivät reagoineet hoitoon, oli myös hyvin maltilliset ALAT-arvot (19–53 U/l) ja korkea virustaso. Yhteensä viisi potilasta (33 %) ei reagoanut hoitoon. Heistä kolme oli kotoisin Sudanista, yksi Suomesta ja yksi Kiinasta. Kaksi sudanilaista lasta sai monoterapiana lamivudiinia vv. 2004–2006. Koska potilailla oli eri hoito, on vaikea arvioida oliko syntyperällä vaikutusta hoitovasteeseen.

Suomessa HCV-vasta-aineita on n. 0,4 %:lla synnyttäjistä. Osa heistä on infektion kroonisia kantajia ja osa on taudistaan parantunut. Tässä tutkimuksessa löytyi 39 lasta, jolla oli synnytyksen yhteydessä riski saada HCV-tartunta. Nämä lapset löytyivät diagnoosikoodeilla luotettavasti, koska heidän laboratorioseurantansa on keskitetty TaYS:n lasteninfektiopoliklinikalle siihen asti kunnes äidin vasta-aineet häviävät lasten verenkierrosta. Tartunnan riskissä olleista lapsista 10 % sai tartunnan. Yeungin ym. (2001) mukaan tartunnan saa 1-5 % lapsista. Tartunnan riskiä nostaa äidin ruiskuhuumeiden käyttö, korkea virustaso sekä samanaikainen HIV-tartunta. Yhdelläkään äidillä ei tässä materiaalissa ollut HIV-tartuntaa. Lasten sairaskertomuksissa ei kaikkien äitien kohdalla ollut

merkintää huumeiden käytöstä eikä kenenkään kohdalla merkintää äidin HCV-RNA-tasosta, joten näiden tekijöiden vaikutusta ei pystytty arvioimaan tartunnan saaneiden lasten kohdalla.

Kroonista HCV-infektiota sairastaneista 22 lapsesta kahdeksan sai antiviraalihoidon. Lasten krooniseen HCV-infektioon suositellaan hoidoksi genotyypistä riippumatta pegyloidun alfainterferoni-2b:n ja ribaviriinin yhdistelmä. Alfainterferonin annos on $60\mu\text{g}/\text{m}^2$. Hoitoa tulisi harkita kaikille lapsille, jotka ovat infektoituneet genotyypillä 2 tai 3 (Lagging ym. 2012). Genotyyppiä 1 tai 4 sairastavien lapsien kohdalla voi hoitopäätöksen apuna käyttää maksabiopsiaa. Aikuisilla hoito riippuu genotyypistä. Genotyypillä 1 infektoituneita aikuispotilaita suositellaan hoidettavan pegyloidun alfainterferonin, ribaviriinin ja proteaasi-inhibiittorin kombinaatiolla. Käytössä on kaksi proteaasi-inhibiittoria telapreviiri ja bosepreviiri (Lagging ym. 2012). Koska proteaasi-inhibiittorin kombinoiminen hoitoon lisää haittavaikutuksia, osalla potilaista hoito voidaan toteuttaa myös pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin kombinaatiolla jos olosuhteet ovat suotuisat. Genotyypin 2 ja 3 infektoituneiden potilaiden hoitona on hyvän hoitovasteen johdosta aikuisillakin pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin kombinaatio. Myös genotyypeissä 4,5, ja 6 käytetään tätä kombinaatiota, mutta hoitoajat ovat pidempiä. Aikuisille soveltuvat molemmat alfainterferoni-2a ja 2b. Lapsipotilailla alfainterferoni-2a:n ja alfainterferoni-2b:n tehoa ei ole kliinisissä tutkimuksissa vertailtu, mutta Euroopassa vain alfainterferoni-2b:n käyttö on virallisesti sallittua. TaYS:ssa yhtä lukuun ottamatta, kaikki genotyypin 3 potilaat yhtä lukuun ottamatta saivat hoidon ja 2/12 genotyyppi 1 potilaista. Genotyyppiä 3 sairastanut lapsi, joka ei aineiston keruuseen mennessä ollut saanut hoitoa, oli aineistoa kerättyäessä alle 3-vuotias, jolloin hoitoa ei vielä suositella. Tutkimuksessa ei ollut yhtään potilasta, jolla olisi ollut genotyyppi 2 tai 4. Hoidon aloitus ajoittui potilailla 3,5 ja 8 ikävuoden väliin. Hoitoa ei suositella voimakkaan kasvun aikana alle 3-vuoden iässä eikä puberteetissa, koska interferonin sivuvaikutuksiin kuuluu kasvun hidastuminen, joka voi olla pysyväkin (Iorio ym. 1997). Ulkomaalaistaustaisilla, adoptoiduilla tai maahanmuuttajilla, hoidon ajankohtaa mietittäessä on otettava huomioon myös lapsen sopeutuminen perheeseen ja uuteen yhteiskuntaan, jotka yleensä ovat ensisijaisia tavoitteita Suomeen muutettaessa. Raskasta interferonihoitoa ei yleensä kannata antaa Suomeen sopeutumisvaiheen aikana. Virologinen hoitovaste saavutettiin neljällä (67 %) potilaalla, jos taudin aiheuttajana oli genotyyppi 3. Aineiston keruuseen mennessä hoitovasteen saaneita potilaita oli hoidon jälkeen seurattu 8-12 kuukautta. Pysyvä virologinen vaste saavutetaan, kun HCV-RNA:ta ei havaita verestä 24 viikkoa (6 kk) hoidon jälkeen. Lisäksi suositellaan yhtä HCV-RNA-määrittystä vielä myöhemmin. Molemmilla genotyypin 3A potilaalla, joilla ei tullut vastetta hoidolle, oli pienempi

annos alfainterferonia kuin tutkimuksissa, joissa genotyypin 2 ja 3 potilailla hoitovaste on saavutettu 80–90 %:ssa tapauksista. Pienempi annos on voinut aiheuttaa huonon hoitovasteen, sillä kaikilla potilailla, joilla oli käytetty suurempaa annosta, hoitovaste saavutettiin. Lisäksi genotyypin 3A potilaat, joilla ei tullut hoidolle vastetta, olivat lapsista isokokoisimpia (BMI 27 ja 34), mikä voi myös osaltaan selittää huonoa vastetta hoidolle. Obesiteetin tiedetään heikentävän vastetta antiviraalihoidolle erityisesti aikuisilla, mutta myös lapsilla (Delgado-Borrego ym. 2010). Tutkimuksia korkeammasta annoksesta $60\mu\text{g}/\text{m}^2$, joka vastaa n. $1,5\mu\text{g}/\text{g}$, julkaistiin v. 2010, minkä jälkeen ne otettiin käyttöön myös TaYS:n potilailla (Wirth ym. 2010). Ruotsalainen hoitosuositus päivitettiin v. 2012, johon päivitettiin myös lapsille suositeltu annos (Lagging ym. 2012). Hoidetuista genotyypin 1 potilaista (n=2) yksikään ei saanut hoitovastetta. Molemmilla hoitokokeilu lopetettiin n. 8 viikon kohdalla, koska HCV-RNA-pitoisuudessa ei ollut tapahtunut muutosta. Aikuisten genotyypin 1 potilaiden kohdalla jos 8 viikon kohdalla veressä havaitaan HCV-RNA:a, suositellaan hoitoa jatkettavaksi vielä 12. viikon kohdalle. Jos veressä on vieläkin yli 100 IU/ml HCV-RNA:a, hoito on syytä lopettaa, koska pysyvä virologinen vaste on epätodennäköinen. (Lagging ym. 2012).

Verrattaessa tartuntatautirekisterin tietoja kroonisista HBV- ja HCV-infektioista Pirkanmaan sairaanhoitopiiriin diagnoosikoodeilla poimituihin tietoihin, osoittautui, että infektiot päätyvät hyvin tartuntatautirekisterin tietoihin. Pirkanmaan sairaanhoitopiiristä on tartuntatautirekisteriin vv. 1995–2011 ilmoitettu 21 hepatiitti C-infektiota ikäryhmässä 0-14-vuotiaat. TaYS:n seurannassa on tuona aikana ollut 22 kroonista hepatiitti C-infektioita sairastavaa lasta, joista kaikki olivat diagnosihetkellä alle 15-vuotiaita. On mahdollista, että puuttuva potilas on muuttanut PSHP:n alueelle ja ilmoitus on jo tehty toisesta sairaanhoitopiiristä. Vastaavasti kroonisia hepatiitti B-infektioita on ilmoitettu PSHP:n alueelta 29 kappaletta alle 15-vuotiailla lapsilla. TaYS:n arkistoista poimittuja kroonista hepatiittia B-infektiota sairastavia lapsia oli tässä aineistossa 31. Yksi lapsista oli diagnosihetkellä yli 15-vuotias, joten hän asettuu tartuntatautirekisterin tilastoissa ikäryhmään 15–19-vuotiaat. Yli 15-vuotiaista tehtyjä ilmoituksia ei pysty vertaamaan lastentautien vastuualueella hoidettuihin lapsiin. Myös hepatiitti B:n osalta yhdestä lapsesta ilmoitus on jäänyt tekemättä tai ilmoitus on tehty toisessa sairaanhoitopiirissä, sillä osa TaYS:n seurannassa olleista lapsista on hoidettu itsenäisesti Vaasan keskussairaalassa ja heistä on tehty paperikonsultaatioita TaYS:n lasten infektiolääkärille.

5. Lähteet

But DY, Lai CL ja Yuen MF. Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology* 2008;14:1652-6.

Chang MH, You SL, Chen CJ, ym. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccines: a 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1348-55.

Chutaputti A. Adverse effects and other safety aspects of the hepatitis C antivirals. *Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2000;15:E156-63.

Custer B, Sullivan SD, Hazlet TK, Iloeje U, Veenstra DL ja Kowdley KV. Global epidemiology of hepatitis B virus. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:S158-68.

Delgado-Borrego A, Healey D, Negre B, ym. Influence of body mass index on outcome of pediatric chronic hepatitis C virus infection. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 2010;51:191-7.

European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167-85.

European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2001;108:371-7.

Färkkilä M. B-hepatiitin muuttunut lääkehoito. *Suomen lääkirilehti* 2009;64(13):1225-1232.

Iorio R, Pensati P, Botta S, ym. Side effects of alpha-interferon therapy and impact on health-related quality of life in children with chronic viral hepatitis. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:984-90.

Lagging M, Duberg AS, Wejstal R, ym. Treatment of hepatitis C virus infection in adults and children: updated Swedish consensus recommendations. *Scand J Infect Dis* 2012;44:502-21.

Leinikki P. Hepatiitti B ja Suomen rokotuspolitiikka. *Lääketieteellinen Aikakausikirja Duodecim* 2002;118(1):71-72.

Lindh M, Uhnoo I, Blackberg J, ym. Treatment of chronic hepatitis B infection: an update of Swedish recommendations. *Scand J Infect Dis* 2008;40:436-50.

Marcellin P, Sung J ja Piratvisuth T. Avoiding and managing lamivudine resistance in chronic hepatitis B: current approaches and potential strategies including pegylated interferon. *Liver International* 2010;30:657-68.

McMahon BJ. Natural history of chronic hepatitis B. *Clin Liver Dis* 2010;14:381-96:Aug.

Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, Murray KF, ym. The combination of ribavirin and peginterferon is superior to peginterferon and placebo for children and adolescents with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:450,458.e1.

Slowik MK ja Jhaveri R. Hepatitis B and C viruses in infants and young children. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases* 2005;16:296-305.

Sokal EM, Bourgois A, Stephenne X, ym. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *J Hepatol* 2010;52:827-31.

Te HS ja Jensen DM. Epidemiology of hepatitis B and C viruses: a global overview. *Clin Liver Dis* 2010;14:1-21.

Thomas DL ja Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2005;9:383-98.

Torre D ja Tambini R. Interferon-alpha therapy for chronic hepatitis B in children: a meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 1996;23:131-7.

Tran TT. Management of hepatitis B in pregnancy: weighing the options. *Cleve Clin J Med* 2009;76:S25-9.

Wedemeyer H ja Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2010;7:31-40.

Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA, ym. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol* 2010;52:501-7.

Yeung LT, King SM ja Roberts EA. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology* 2001;34:223-9.