

## Tenofovir versus placebo to prevent perinatal transmission of hepatitis B.

*N Engl J Med 2018; 378:911-23.*

Υψηλό ιικό φορτίο (>200.000 IU/ml) του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV) και παρουσία του ΗΒε αντιγόνου (ΗΒε-Ag) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αποτελεί παράγοντα κινδύνου για μετάδοση της ηπατίτιδας Β από τη μητέρα στο νεογνό, παρά τη χορήγηση της ανοσοσφαιρίνης ηπατίτιδας Β.

Η πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη από την Ταϊλάνδη εξετάζει την αποτελεσματικότητα της τενοφοβίρης (TDF) στην πρόληψη της κάθετης μετάδοσης της HBV λοίμωξης. Γυναίκες με θετικό ΗΒε-Ag, επίπεδα της ALT  $\leq 60$  IU/L και HIV (-) λάμβαναν TDF ή εικονικό φάρμακο από την 28<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης έως και 2 μήνες μετά τον τοκετό. Σε όλα τα νεογνά χορηγήθηκαν η άνοση σφαιρίνη και οι 5 δόσεις εμβολίου έναντι της ηπατίτιδας Β (αμέσως μετά τον τοκετό, στην ηλικία 1, 2, 4 και 6 μηνών). Δεν υπήρχε περιορισμός του θηλασμού. Πρωτεύων στόχος ήταν το ποσοστό των ΗΒsAg θετικών βρεφών, επιβεβαιωμένο με θετικό HBV DNA στην ηλικία των 6 μηνών.

Συμμετείχαν 331 γυναίκες, από τις οποίες οι 168 τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν TDF 300 mg την ημέρα και οι 163 - το εικονικό φάρμακο. Κατά την ένταξη η ενδιάμεση ηλικία της κύησης ήταν 28,3 εβδομάδες, το ενδιάμεσο επίπεδο του HBV DNA 8,0 log IU/ml. Από τους 322 τοκετούς (97% των συμμετεχόντων) οι 319 ήταν μονές κυήσεις, 2 δίδυμες κυήσεις και μία γέννηση νεκρού εμβρύου. Ο ενδιάμεσος χρόνος μεταξύ γέννησης και χορήγησης της άνοσης σφαιρίνης ήταν 1,3 (0,8-2,5) ώρες, ενώ το εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας Β χορηγήθηκε κατά μέσο όρο 1,2 (0,7-2,2) ώρες μετά τον τοκετό. Ποσοστά λοίμωξης των νεογνών με HBV ήταν 0% (95% CI 0-2) στην ομάδα της TDF, και 2% (3/147 νεογνά, 95% CI 0-6) στην ομάδα placebo ( $p=0,12$ ). Οι μητέρες των 3 νεογνών που απέκτησαν την HBV λοίμωξη είχαν ιικό φορτίο  $> 7,8 \log_{10}$  IU/ml κατά την περιγεννητική περίοδο. Δύο παιδιά είχαν ανιχνεύσιμα ΗΒsAg και HBV DNA από τη γέννηση, ενώ στον 3<sup>ο</sup> παιδί ΗΒsAg και HBV DNA ανιχνεύτηκαν για πρώτη φορά στην ηλικία των 6 μηνών. Η ανάλυση της αλληλουχίας ανέδειξε ότι μητέρα και βρέφος μολύνθηκαν από το ίδιο στέλεχος του HBV, χωρίς αντίσταση στην TDF.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων. Η αύξηση της ALT  $> 300$  IU/L μετά τη διακοπή της θεραπείας παρατηρήθηκε σε 3% των γυναικών, οι οποίες λάμβαναν TDF και σε 6% των γυναικών της ομάδας του εικονικού φαρμάκου ( $p=0,29$ ), σε όλες εντός 6 μηνών μετά τον τοκετό. Όλες οι αυξήσεις ήταν

ασυμπτωματικές και καμία γυναίκα δεν χρειάστηκε να λάβει εκ νέου την αγωγή. Επίσης, δεν διαπιστώθηκε διαφορά στην ανάπτυξη των βρεφών.

Συμπερασματικά, το όφελος της θεραπείας με TDF κατά τη διάρκεια του 3<sup>ου</sup> τριμήνου της κύησης σε γυναίκες με HBe-Ag θετική χρόνια ηπατίτιδα Β και υψηλό ιικό φορτίο δεν ήταν στατιστικά σημαντικό, λαμβάνοντας υπόψη το χαμηλό ποσοστό μετάδοσης της HBV λοίμωξης στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

### **Σχολιασμός.**

Η παρούσα μελέτη δεν τεκμηριώνει το πλεονέκτημα της TDF στην προφύλαξη της κάθετης μετάδοσης της ηπατίτιδας Β σε HBeAg θετικές γυναίκες με υψηλό ιικό φορτίο στο 3<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης. Πιθανή εξήγηση αποτελεί χαμηλό ποσοστό της κάθετης μετάδοσης της HBV λοίμωξης στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (2%), συγκριτικά με 7-12% σε ανάλογες μελέτες από την Κίνα. Αξίζει να σημειωθεί η ταχεία χορήγηση της άνοσης σφαιρίνης και του εμβολίου έναντι της ηπατίτιδας Β στο συγκεκριμένο πληθυσμό, μόνο σε 4% των νεογνών το εμβόλιο χορηγήθηκε πάνω από 4 ώρες μετά τον τοκετό. Ως εκ τούτου, τα δεδομένα, παρόλο αρνητικά, τονίζουν τη σημασία της έγκυρης ανοσοπροφύλαξης και του εμβολιασμού των νεογνών στην προφύλαξη της κάθετης μετάδοσης της HBV.

Πηγή:

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1708131>

Επιμέλεια κειμένου:

Έλενα Βεζαλή

Παθολόγος-Ηπατολόγος

ΔΘΚΑ «Υγεία»