

Decreased neonatal hepatitis B virus (HBV) viremia by maternal tenofovir treatment predicts reduced chronic HBV infection in children born to highly viremic mothers.

Chang KC, Chang MH, Lee CN, Chang CH, Wu JF, Ni YH, Wen WH, Shyu MK, Lai MW, Chen SM, Hu JJ, Lin HH, Hsu JJ, Mu SC, Lin YC, Liu CJ, Chen DS, Lin LH, Chen HL;

Taiwan Study Group for the Prevention of Mother-to-Infant Transmission of HBV (PreMIT study)

Περίληψη άρθρου

Εισαγωγή & Σκοπός

Η χορήγηση αντιικής αγωγής στην μητέρα προλαμβάνει την μετάδοση του HBV από την μητέρα στο παιδί, αλλά ο ρόλος της νεογνικής αιμίας σε επακόλουθη HBV λοίμωξη δεν είναι σαφής. Σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση της αντιικής αγωγής της μητέρας στο HBV DNA του ορού του νεογνού και το αντιγόνο επιφανείας (HBsAg) σε νεογνά μητέρων με υψηλή αιμία και ο ρόλος των νεογνικών δεικτών στην πρόληψη της χρόνιας HBV λοίμωξης στα παιδιά.

Μέθοδοι

Μετρήθηκε το HBV DNA και το HBsAg του ορού παιδιών. Από τις 201 έγκυες μητέρες οι 110 έλαβαν τενοφοβίρη κατά την διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης. Η χρόνια λοίμωξη στα παιδιά ορίστηκε ως η παραμονή θετικού HBsAg σε ηλικία 6-12 μηνών με διάρκεια για περισσότερο από 6 μήνες.

Αποτελέσματα

Τα μητρικά ιικά φορτία (HBV DNA) από την αρχή της μελέτης έως τον τοκετό ήταν 8.25 ± 0.48 έως $4.29 \pm 0.98 \log_{10}$ IU/mL και 8.29 ± 0.49 έως $8.12 \pm 0.68 \log_{10}$ IU/mL στην ομάδα που έλαβε τενοφοβίρη και την ομάδα ελέγχου αντίστοιχα. Από τα 208 παιδιά, εκείνα στην ομάδα της τενοφοβίρης είχαν χαμηλότερη αναλογία θετικού HBV DNA στον ορό κατά την γέννηση (5.22% vs 30.11%, $P < 0.0001$) και θετικού HBsAg στον ορό σε ηλικία 6 μηνών (1.74% vs 11.83%, $P = 0.003$) και 12 μηνών (1.74% vs 10.75%, $P = 0.007$). Σε μια πρώτη πολυπαραγοντική ανάλυση, το επίπεδο του μητρικού HBV DNA κατά τον τοκετό (odds ratio = 1.70, $P = 0.0172$) και το θετικό HBsAg στο νεογνό (odds ratio = 19.37, $P < 0.0001$) συσχετίστηκαν σημαντικά με τη χρόνια HBV λοίμωξη στα παιδιά. Σε ένα δεύτερο μοντέλο, η θετικότητα του νεογνικού HBV DNA ήταν μια ισχυρή ανεξάρτητη μεταβλητή επιρροής (odds ratio = 61.89, $P = 0.0002$).

Συμπεράσματα

Η θεραπεία της μητέρας με τενοφοβίρη μείωσε το ιικό φορτίο της μητέρας και την ιαιμία στο νεογνό. Το θετικό νεογνικό HBV DNA συσχετίστηκε ισχυρά με την χρόνια HBV λοίμωξη στα παιδιά. Clinical Trial Identifier: NCT01312012.

Σχόλιο άρθρου

Η πρόληψη της μετάδοσης της ηπατίτιδας Β από την μητέρα στο παιδί εξακολουθεί να έχει πολύ μεγάλη σημασία, καθώς ευθύνεται για το 50% των νέων λοιμώξεων από τον ιό παγκοσμίως, ενώ φαίνεται πως το 10% των λοιμώξεων δεν μπορεί να αποφευχθεί παρά την έγκαιρη χορήγηση ανοσοπροφύλαξης. Το υψηλό ιικό φορτίο και το θετικό HBeAg της μητέρας αποτελούν γνωστούς δείκτες ενεργού πολλαπλασιασμού του ιού. Η μετάδοση στο νεογνό μπορεί να γίνει ενδομήτρια (κατά το 2^ο ή 3^ο τρίμηνο της κύησης λόγω i.διαρροής μητρικού αίματος διαπλακουντιακά προς το νεογνό, ii. ηπατοτροπισμού του HBV στο σχετικά ώριμο εμβρυικό ήπαρ, iii. γονιδιακής ετερογένειας του HBV), περιγεννητικά ή μετά τον τοκετό.

Στην πολυκεντρική μελέτη των Chang και συνεργατών μελετήθηκαν έγκυες γυναίκες 20-40 ετών με χρόνια HBV λοίμωξη. Εντάχθηκαν γυναίκες που υποβλήθηκαν σε έλεγχο με HBsAg, HBeAg, ALT και είχαν HBV DNA > 7.5 log₁₀ IU/ml κατά τη διάρκεια του 2^{ου} ή 3^{ου} τριμήνου της κύησης, οι οποίες κατανεμήθηκαν στα 2 σκέλη της μελέτης αναλόγως της δικής τους επιθυμίας. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η συνυπάρχουσα HIV ή HCV λοίμωξη, η ύπαρξη συγγενούς ενδομήτριας παθολογίας και η λήψη αντικτικής αγωγής. Το σκέλος της προληπτικής αντικτικής αγωγής έλαβε 300 mg τενοφοβίρης από την 30-32 εβδομάδα της κύησης και για 4 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Όλες οι έγκυες υποβλήθηκαν σε έλεγχο με ιικό φορτίο και ALT κατά την ένταξη στην μελέτη, 1 μήνα μετά την έναρξη της αγωγής, κατά τον τοκετό, 1,2,4 και 6 μήνες μετά τον τοκετό. Όλα τα νεογνά έλαβαν ανοσοπροφύλαξη εντός 24ώρου (HBIG+ 1η δόση εμβολίου) μετά τον τοκετό και ολοκλήρωσαν τον εμβολιασμό (0,1,6 μήνες). Τα νεογνά υποβλήθηκαν σε έλεγχο με HBV DNA και HBsAg κατά τον τοκετό και σε ηλικία 6 και 12 μηνών, και με anti-HBs σε ηλικία 1 έτους.

Η παρούσα μελέτη επιβεβαιώνει την ευεργετική επίδραση της τενοφοβίρης στην πρόληψη της HBV λοίμωξης στα νεογνά. Το ιικό φορτίο των μητέρων κατά τον τοκετό στην ομάδα της τενοφοβίρης ήταν σημαντικά χαμηλότερο σε σχέση με τις μητέρες στην ομάδα ελέγχου (HBV DNA < 6.0 log₁₀ IU/ml, 106/110 και 3/91 αντίστοιχα) και 4-6 μήνες μετά τον τοκετό επανήλθε σε συγκρίσιμα επίπεδα με εκείνα της ομάδας ελέγχου. 3 μητέρες στην ομάδα της τενοφοβίρης αρνητικοποίησαν το HBeAg, αλλά καμία στην ομάδα ελέγχου. Όσον αφορά στα νεογνά, δεν υπήρχαν διαφορές στην προωρότητα, τον τύπο του τοκετού ή το φύλο. Αν και εκείνα στην ομάδα της τενοφοβίρης είχαν χαμηλότερο βάρος γέννησης, τελικά δεν υπήρχε διαφορά στην ανάπτυξη τους στους 4 και 6 μήνες ζωής.

Η πολυπαραγοντική ανάλυση κατέδειξε πως η ιαιμία του νεογνού (και μάλιστα ιικό φορτίο > 1.9 log₁₀ IU/ml) κατά την γέννηση είναι ένας παράγοντας που συσχετίζεται ισχυρά με την πιθανότητα ανάπτυξης χρόνιας λοίμωξης σε αυτό (odds ratio 132,7). Επίσης, το ιικό φορτίο της μητέρας θα πρέπει να μειωθεί σε < 6.0 log₁₀ IU/ml για να μειωθεί η πιθανότητα μετάδοσης στο νεογνό. Σε ηλικία 1 έτους, 10 παιδιά από το σκέλος της ομάδας ελέγχου είχαν θετικό αντιγόνο επιφανείας και 2 παιδιά από το σκέλος που έλαβε προληπτική αντικτική αγωγή η μητέρα. Το άρθρο ακολούθως εστιάζει στα δύο νεογνά της δεύτερης ομάδας όσον αφορά στην αιτιολόγηση της λοίμωξης καταλήγοντας ότι η επίμονη παρουσία

HBsAg στον ορό αμέσως μετά το τοκετό ενδέχεται να υποδηλώνει μετάδοση πριν την γέννηση.

Είναι όμως γνωστό ότι ο κίνδυνος μόλυνσης μετά την γέννηση εξακολουθεί να υπάρχει ιδίως στα παιδιά με ανεπαρκή αντισωματική απάντηση στον εμβολιασμό που έρχονται σε στενή επαφή με μητέρα με υψηλή ιαιμία (π.χ. θηλασμός) καθώς το αναμενόμενο θα είναι να επανέλθει το ιικό φορτίο στα πρότερα (ή και υψηλότερα) επίπεδα. Επίσης δεν είναι βέβαιο ότι η ενδομήτρια μετάδοση μπορεί να αποτραπεί με απόλυτη επιτυχία.

Η τενοφοβίρη προτιμάται λόγω του υψηλού γενετικού της φραγμού και της άριστης ανοχής επειδή μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της ιαιμίας και η χρήση της στοχεύει στην πρόληψη της ενδομήτριας και της περιγεννητικής μετάδοσης. Παρόλα αυτά εξακολουθούν να υπάρχουν συζητήσεις για το άριστο πλαίσιο χορήγησής της όσον αφορά στο χρόνο έναρξης χορήγησης στη μητέρα, την βέλτιστη διάρκεια της αγωγής και το στόχο της τιμής του HBV DNA κατά τη στιγμή του τοκετού. Η πρωιμότερη χορήγηση στην μητέρα ίσως μειώσει περαιτέρω τον κίνδυνο ενδομήτριας μετάδοσης.

Προβληματισμό αποτελεί το γεγονός ότι σε χώρες με υψηλό επιπολασμό HBV λοίμωξης όπως η Taiwan θεωρείται ηθικό να μη προσφέρεται στο σύνολο των εγκύων η δυνατότητα πρόληψης της μετάδοσης με την χορήγηση αντιικής αγωγής στην μητέρα. Επίσης, στην μελέτη δεν χρησιμοποιήθηκε ο ποσοτικός προσδιορισμός του αντιγόνου επιφανείας.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του EASL όλες οι έγκυες με ιικό φορτίο >200.000 IU/ml ή επίπεδα HBsAg $>4 \log_{10}$ IU/ml θα πρέπει να ξεκινά αντιική αγωγή με τενοφοβίρη στην 24-28^η εβδομάδα κύησης και να συνεχίζεται για 12 εβδομάδες μετά τον τοκετό, αλλά δεν υπάρχει σχόλιο για τα μεσοδιαστήματα των δόσεων του εμβολίου στο νεογνό. Η οδηγία του AASLD είναι η χορήγηση αντιικής αγωγής σε γυναίκες με HBV DNA >200000 IU/ml το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και ο εμβολιασμός σε μεσοδιαστήματα όπως ορίζει το CDC αλλά η 4^η δόση να μην γίνεται πριν την ηλικία των 2 ετών. Τέλος, το CDC διαχωρίζει το χρονοδιάγραμμα των δόσεων του εμβολιασμού βάσει του βάρους γέννησης (>2 κιλών ή <2 κιλών) και του διαθέσιμου εμβολίου (single antigen+/- combination vaccine).

Εφόσον η περίοδος επώασης είναι μεγάλη (30-180 ημέρες) Δεν θα πρέπει να παραμελείται ο επανέλεγχος των νεογνών με HBsAg και anti-HBs και μετά την ηλικία του ενός έτους για την έγκαιρη διάγνωση της χρόνιας λοίμωξης ή την έγκαιρη χορήγηση αναμνηστικής δόσης εμβολίου στα νεογνά με χαμηλό τίτλο αντισωμάτων.

Link άρθρου: <https://doi.org/10.1111/apt.15321>

Σχετική βιβλιογραφία

1. EASL Guidelines Hepatitis B
2. [cdc.org/viral hepatitis/hepatitis B information](https://www.cdc.org/viral/hepatitis/hepatitis-B-information)

Μπέλλου Αριστέα

Παθολόγος Ηπατολόγος

Επιστημονικός Συνεργάτης

Παθολογικής Κλινικής & Ομώνυμου Ερευνητικού Εργαστηρίου

Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας