

## Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load

Calvin QP, Zhongping D, Erhei D et al. *N Engl J Med* 2016; 374:2324-34.

Η χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) αποτελεί μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας με δυνητικά θανατηφόρες επιπλοκές, ήτοι κίρρωση και ηπατοκυτταρικός καρκίνος. Η μακροχρόνια θεραπεία με νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα αναχαιτίζει την πρόοδο της HBV ηπατοπάθειας, ωστόσο η κάθαρση του ιού συμβαίνει σπάνια. Συνεπώς, η πρόληψη της μετάδοσης του ιού θα πρέπει να αποτελεί τον πρωταρχικό στόχο για την ελάττωση του νοσολογικού φορτίου του HBV στην κοινότητα. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε περιοχές υψηλής ενδημικότητας όπου η περιγεννητική (κάθετη) μετάδοση αποτελεί τον κύριο τρόπο εξάπλωσης της λοίμωξης. Ο συνδυασμός παθητικής (υπεράνοση γ-σφαιρίνη) και ενεργητικής (εμβόλιο) ανοσοποίησης του νεογέννητου μειώνει αποτελεσματικά τον κίνδυνο κάθετης μετάδοσης από HBsAg(+) μητέρες, ωστόσο γνωρίζουμε πώς όταν το ιικό φορτίο κατά τον τοκετό είναι μεγαλύτερο από  $6 \log_{10}$  copies/mL η στρατηγική αυτή ενδέχεται να αποτύχει στο 10-30%. Η χορήγηση τενοφοβίρης (TDF, ισχυρός αναστολέας HBV πολυμεράσης-FDA Pregnancy Category B) στο τέλος της κύησης θα μπορούσε να συμβάλλει καθοριστικά στην περαιτέρω μείωση του κινδύνου περιγεννητική μετάδοσης, ωστόσο ελλείπουν δεδομένα τυχαιοποιημένων μελετών που να τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια αυτής της πρακτικής.

Στην παρούσα Ασιατική μελέτη (ClinicalTrials.gov Nr. NCT01488526) συμπεριελήφθησαν συνολικά 200 HBsAg(+)/HBeAg(+) μητέρες 20-35 ετών με HBV-DNA > 200.000 IU/ml (προσδιορισμός την 28<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης). Οι γυναίκες της μελέτης τυχαιοποιήθηκαν (1:1) σε 2 ομάδες: α) χορήγηση TDF (δόση: 300mg/ημέρα) από την 30-32<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης έως και την 4<sup>η</sup> εβδομάδα μετά τον τοκετό, και β) ομάδα ελέγχου, η οποία έλαβε την συνήθη προγεννητική φροντίδα χωρίς την χορήγηση TDF. Η παρακολούθηση συνεχίστηκε έως και την 28<sup>η</sup> εβδομάδα από τον τοκετό. Όλα τα νεογνά και από τις 2 ομάδες έλαβαν την προβλεπόμενη ενεργητική-παθητική ανοσοποίηση. Πρωταρχικά καταληκτικά σημεία της μελέτης ήταν το ποσοστό κάθετης μετάδοσης της HBV λοίμωξης και η εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών κατά τη γέννηση. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η ασφάλεια της TDF, το ποσοστό των γυναικών με ιικό φορτίο < 200.000 IU/mL κατά τον τοκετό, καθώς και η κάθαρση ή/και οροαναστροφή των HBeAg και HBsAg στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης.

Το ποσοστό γυναικών με HBV-DNA < 200.000 IU/mL κατά τον τοκετό ήταν 68% (66/97) στην ομάδα της TDF και 2% (2/100) στην ομάδα ελέγχου (P < 0.0001). Στις 28 εβδομάδες μετά τον τοκετό, το ποσοστό περιγεννητικής μετάδοσης του HBV ήταν σημαντικά μικρότερο στην ομάδα της TDF στην κατά-πρόθεση-θεραπείας (5% vs 18%, P = 0.007) και στην κατά-πρωτόκολλο ανάλυση (0% vs 7%, P = 0.01). Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικά προβλήματα ασφάλειας από τη χορήγηση TDF τόσο στις μητέρες όσο και στα νεογνά συμπεριλαμβανομένου του ποσοστού εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών (ομάδα TDF: 2%, Ομάδα ελέγχου: 1%, P = 1.00). Αυξήσεις των επιπέδων της κρεατινοφωσφοκινάσης [CPK, έως τριπλάσια της ανώτερης φυσιολογικής τιμής (ΑΦΤ)] ήταν πιο συχνές στις γυναίκες που έλαβαν TDF (7% vs 0%, P = 0.006). Η διακοπή της TDF (4<sup>η</sup> εβδομάδα μετά τον τοκετό) συσχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση παθολογικής αύξησης της ALT (46% vs 30%, P = 0.03), ωστόσο η πιθανότητα σοβαρών αναζωπυρώσεων (flares > 10xΑΦΤ) ήταν συγκρίσιμη στις δύο ομάδες (TDF: 1%, ομάδα ελέγχου 3%) και αντιμετωπίστηκε επιτυχώς σε όλες τις περιπτώσεις με τη χορήγηση TDF. Δεν διαπιστώθηκαν διαφορές ως προς την ορολογική έκβαση των γυναικών στις δύο ομάδες (ομάδα TDF: 1 περιστατικό HBeAg οροαναστροφής με κάθαρση HBsAg, ομάδα ελέγχου: 4 περιστατικά απώλειας HBeAg εκ των οποίων ένα με HBSAg οροαναστροφή).

Συμπερασματικά, η χορήγηση TDF κατά τον τελευταίο μήνα της κύησης και συνεπικουρικά στην ενεργητική-παθητική ανοσοποίηση του νεογνού φαίνεται να είναι αποτελεσματική και ασφαλής στην πρόληψη της περιγεννητικής μετάδοσης του HBV σε HBsAg(+)/HBeAg(+) γυναίκες με επίπεδα HBV-DNA στο 3<sup>ο</sup> τρίμηνο > 200.000 IU/mL.

**Επιμέλεια: Β. Παπαστεργίου**