

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

Calvin Q. Pan, M.D., Zhongping Duan, M.D., Erhei Dai, M.D., Shuqin Zhang, M.D., Guorong Han, M.D., Yuming Wang, M.D., Huaihong Zhang, M.D., Huaibin Zou, M.D., Baoshen Zhu, M.D., Wenjing Zhao, M.D., and Hongxiu Jiang, M.D., for the China Study Group for the Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B*

N Engl J Med 2016; 374:2324-2334 June 16, 2016

Hintergrund

- Verhinderung der vertikalen Transmission von Hepatitis B ist entscheidend, da eine Eradikation selten ist; durch aktive und passive Immunisierung zwar Reduktion der Transmissionsrate von 90% auf 10%, jedoch - v.a. bei hoher Viruslast- z.T nicht ausreichend
- Hypothese: Mittels antiviraler Therapie kann die Viruslast vor der Geburt und somit das Transmissionsrisiko gesenkt werden → bis anhin nicht klar belegt bzw. nur schwache bis widersprüchliche Datenlage und somit nicht in den Guidelines aufgenommen

Studienziel

Kontrollierte randomisierte Studie im Hinblick auf Verträglichkeit und Wirksamkeit von Tenofovir (TDF) zur Prävention der vertikalen Hepatitis B Übertragung

Methoden

Design:

- Randomisierte multizentrische Studie (Blockrandomisierung), Einschluss März 2012-Juni 2013 in diversen tertiären Spitälern aus 5 verschiedenen Regionen Chinas
- Kontrollgruppe (Standardmassnahmen inkl. passiver und aktiver Immunisierung) vs. Gruppe mit Standardmassnahmen PLUS TDF ab Gestationswoche 30-32 bis 4 Wochen postpartal
- 4-wöchentliche safety-Kontrollen mit HBV PCR bis zur Geburt, danach Woche 4, (8), 12, (16), 24 und 28
- Gilead Sponsoring

Einschluss:

- Schwangere Frauen zw. 20-35 Jahren mit chronischer, HBeAg- positiver Hepatitis B und DNA Level > 200'000 IU/ml
- diverse Ausschlusskriterien, insbes. HIV-/HCV-Koinfektionen, vorgängige Schwangerschaftsprobleme, Niereninsuffizienz, Einnahme nephrotox. Medikamente...)

Outcome:

- I° Rate vertikaler Hep. B- Transmissionen und Geburtsschäden/Missbildungen
- II° prozentualer Anteil Frauen mit HBV DNA < 200'000 IU/ml zum Zeitpunkt der Geburt, HBs- oder HBeAg-Verlust/Serokonversion sowie Erfassung von TDF NW/adverse events

Statistik:

- Intention-to-treat Analyse: lost to follow up und Therapieabbruch als failure interpretiert
- Zusätzlich per-protocol Analysen

Resultate

- 200 Teilnehmerinnen eingeschlossen und randomisiert, wovon 180 (88 in der Kontroll- bzw. 92 in TDF-Gruppe) die Studie beendet haben (Abbildung 1)
- Baseline characteristic ausgeglichen (Tabelle 1)

Wirksamkeit:

- HBV-DNA zum Zeitpunkt der Geburt in der TDF-Gruppe signifikant tiefer (4.7 log vs 8.0 log, $p < 0.001$)
- 66/97 (68%) in der TDF-Gruppe mit HBV DNA $< 200'000$ IU/ml vs 2/100 (2%) in der Kontrolle; „Versagen“ in der TDF-Gruppe hauptsächlich Frauen mit hoher baseline Viruslast > 8 log (61%) oder Adhärenzproblemen
- Serokonversion ohne Differenz (TDF: 1 HBsAg Verlust, Kontrolle: 4 HBeAg-Verlust)
- Transmissionsrate (Abb. 2): 5/97 (5%) in TDF- vs 18/100 (18%) in Kontrollgruppe bzw. 0/92 (0%) vs 6/88 (7%) in der per-protocol-Analyse; $p = 0.01$
→ alle infizierten Kinder von Mütter mit Viruslast $> 200'000$ IU/ml zum Zeitpunkt d. Geburt

Safety (Tabellen 2&3):

- Differenzen: in TDF-Gruppe vermehrt CK- wie auch ALAT*-Erhöhung in der TDF-Gruppe, allerdings ohne klinische Relevanz
- * „viral rebound“ in 85/95 Frauen (89%) nach Absetzen von TDF ohne klinisch relevante Vorkommnisse
- 1 Totgeburt in der TDF-Gruppe (keine strukturellen Anomalien, bereits Fehlgeburt in der Vorgeschichte)
- Kinder: keine sign. Unterschiede hinsichtlich Missbildungen und Entwicklung

Fazit

Behandlung mit TDF peripartal führt zu einer Reduktion der vertikalen Transmission von Hepatitis B mit dokumentiert guter Verträglichkeit und sollte somit in die Guidelines aufgenommen werden

- + klares und einfaches Studiendesign, beweist das Naheliegende
- kein Einfluss auf Serokonversion (zu kurze Therapiedauer)
- Stillen?