

Infezione da HBV in gravidanza

HBV and pregnancy

Salvatore Nardiello¹, Annarita Orsini¹, Ivan Gentile²,
Giovanni Battista Gaeta¹

¹Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica, A.O.U. Seconda Università di Napoli, Servizio di Diagnosi e Terapia Epatiti Virali Acute e Croniche, Napoli, Italy;

²Dipartimento di Malattie Infettive e Medicina Legale, A.O.U. Federico II, Napoli, Italy

■ DATI EPIDEMIOLOGICI

In tutto il mondo, i soggetti con infezione pregressa o in atto da HBV ammontano a circa 2 miliardi e si stima che il numero di portatori cronici sia compreso tra i 300 e i 400 milioni [1]. La prevalenza di soggetti portatori di HBsAg, il principale marcatore di infezione da HBV, varia nelle differenti aree geografiche. Le regioni ad alta endemia (>8% di portatori nella popolazione) includono Africa, regioni in via di sviluppo a est del Mediterraneo, parte dell'Europa dell'Est e zone in via di sviluppo a ovest del Pacifico; le regioni a media endemia (2-7% della popolazione) includono altre zone in via di sviluppo a est del Mediterraneo, parte dell' Europa dell'Est e il sud-est dell'Asia; le regioni a bassa endemia (<2% della popolazione) sono gli Stati Uniti, l'Europa occidentale e le zone sviluppate a ovest del Pacifico.

La prevalenza di HBsAg-positività nelle donne in gravidanza riflette la prevalenza di HBsAg nell'area geografica di appartenenza [2] (Tabella 1). I dati sulla prevalenza dell'HBsAg nelle donne gravide possono comunque non riflettere la realtà, in quanto lo *screening* delle gravide non viene effettuato con sistematicità in tutti i Paesi. In Italia, lo *screening* per HBsAg delle gestanti è raccomandato dal 1984 ed è obbligatorio dal 1991. Dati recenti indicano che il 97,7% delle gestanti è sottoposto a *screening* per HB-

sAg: la prevalenza di HBsAg-positività nelle gravide è dello 0,86% e, in particolare, dello 0,4% nelle donne italiane e del 2,5% nelle immigrate. Pertanto, l'aderenza allo *screening* in Italia è buona ma è comunque necessaria una maggiore sensibilizzazione delle donne che afferiscono agli ospedali pubblici e delle immigrate, popolazioni nelle quali l'aderenza è più bassa [3]. La prevalenza di donne italiane portatrici di HBsAg è destinata a ridursi ulteriormente, dal momento che la popolazione fino al 30° anno di età è coperta dalla vaccinazione. Il problema si concentrerà quindi sulla popolazione immigrata. Lo stesso fenomeno è segnalato in Grecia dove, dal 1998, è in atto un programma di prevenzione per l'HBV che prevede lo *screening* delle gestanti e la vaccinazione dei neonati. In uno studio su 3.760 partorienti, osservate dal 17 al 30 marzo 2003, lo *screening* preo perinatale è stato effettuato in una percentuale molto alta (96,8%): la prevalenza dell'HBsAg è risultata pari al 2,89% (range 2,3-3,4%) con valori più bassi, dell'1,7% (range 1,3-2,3%) nelle gestanti di nazionalità greca e più elevati nelle immigrate, specialmente in quelle di nazionalità albanese (9,8%, range 7,1-13,3%) [4]. Negli Stati Uniti, a seguito della decisione della *Preventive Services Task Force* del 2004, vengono sottoposte a *screening* per HBsAg tutte le gestanti alla prima visita, incluse le donne già vaccinate e quelle che hanno effettuato un precedente te-

Tabella 1 - Prevalenza di HBsAg-positività nelle donne gravide.

	Zone ad alta endemia	Zone a media endemia	Zone a bassa endemia
Donne gravide	9,9%	5,2%	0,7%
Popolazione generale	13,6%	6,7%	0,9%

st con risultato negativo. Al momento dell'ammissione in ospedale per il parto, vengono sottoposte a *screening* le gestanti di cui sia sconosciuta l'antigenemia HBs e quelle negative in precedenza ma che presentino nuovi o continui fattori di rischio per l'infezione da HBV [5].

■ ASPETTI GENERALI DELL'INFEZIONE DA HBV IN GRAVIDANZA

L'infezione da HBV, sia pre-esistente sia acquisita nel corso della gravidanza, può produrre effetti sulla salute tanto della madre quanto del prodotto del concepimento. Da una parte va considerato l'effetto della gravidanza e del parto sul decorso dell'infezione da HBV e, dall'altra, l'effetto dell'infezione da HBV, acuta o cronica, sul decorso della gravidanza. Inoltre, l'infezione da HBV materna può essere trasmessa al nascituro al momento del parto. Un ulteriore aspetto da considerare è la potenziale teratogenicità dei farmaci anti-HBV in gravidanza.

Effetto della gravidanza sul decorso dell'infezione da HBV

Durante la gravidanza si verifica una serie di cambiamenti fisiologici che possono influenzare l'andamento dell'infezione da HBV [6-8]. Sebbene gli antigeni fetali siano allogenici, essi non elicitano una risposta immunitaria grazie ad un adattamento del sistema immune della madre, necessario per un corretto sviluppo fetale. Proprio questi cambiamenti nel sistema immunitario potrebbero consentire una maggiore replicazione dell'HBV nelle donne cronicamente infette [9]. Inoltre, le donne in gravidanza hanno livelli aumentati di estrogeni e progesterone, i quali hanno effetti immunosoppressivi e possono far aumentare la replicazione virale; d'altro canto, gli estrogeni hanno mostrato la capacità di sopprimere l'espressione di HBV in topi maschi senza timo [10, 11]. L'elevato livello di steroidi sessuali può anche causare cambiamenti nelle funzioni metaboliche epatiche.

La maggioranza delle donne con epatite cronica da HBV mostra una malattia stabile durante il corso della gravidanza, frequentemente con normalizzazione delle transaminasi [12]. Tuttavia, i dati non sono univoci. In uno studio retrospettivo su 29 gestanti HBsAg-positive, un *flare* epatitico e scompenso della malattia epatica sono stati osservati in una e quattro gestanti,

rispettivamente [13]. Altri casi aneddotici di riattivazione o di scompenso della malattia epatica sono riportati in letteratura [14, 15].

Dopo il parto, i sopracitati cambiamenti nel sistema immunitario della gestante regrediscono e il sistema immunitario ripristina completamente le sue funzioni, esponendo al rischio di un *flare* epatitico. In uno studio su 38 gravide HBV-infette, la riattivazione dell'epatite cronica dopo il parto si è verificata in circa la metà di esse: comunque, l'aumento delle ALT di solito non superava il valore di 4 volte il limite superiore della norma, e la riattivazione non causava mai scompenso della malattia epatica. Le riattivazioni non sono prevedibili ed è dunque opportuno uno stretto monitoraggio dopo il parto e, se necessario, iniziare terapia anti-HBV [16].

La gravidanza in donne con malattia epatica avanzata è rara, in quanto la cirrosi comporta frequentemente anovulazione ed amenorrea [17]. Inoltre, in una donna gravida con cirrosi si assiste ad un aumento delle percentuali di aborti spontanei, prematurità e morte perinatale. Le pazienti con cirrosi hanno un elevato rischio di scompenso della malattia epatica durante la gravidanza, con sviluppo di ascite ed encefalopatia, a causa di una deficitaria sintesi epatica, e un elevato (10,5%) rischio di decesso [18, 19]. L'aumento del volume plasmatico, associato all'aumento delle resistenze vascolari dovute alla compressione che l'utero gravido esercita sulla vena cava inferiore, peggiorano l'ipertensione portale. È stimato che più del 25% delle gravide con cirrosi può andare incontro a sanguinamento da rottura di varici esofagee, specie a partire dal secondo trimestre, quando inizia ad aumentare la pressione portale, e durante il parto, per l'utilizzo della manovra di Valsalva [19, 20].

Le donne che contraggono l'epatite B durante la gravidanza hanno in genere una malattia indistinguibile da quella della popolazione generale. L'epatite acuta da HBV deve essere differenziata dalle altre patologie epatiche acute che si verificano durante la gravidanza: in presenza di ittero, la diagnosi differenziale va posta con la colestasi intraepatica o la steatosi epatica acuta, in assenza di ittero con l'emolisi, l'aumento isolato degli enzimi epatici, la sindrome delle piastrine basse. Non sembra che l'infezione acuta da HBV provochi una più elevata mortalità durante la gravidanza o che abbia un effetto teratogeno.

Va ricordato che la vaccinazione contro l'HBV durante la gravidanza è sia sicura che efficace e

pertanto va effettuata in tutte le donne HBV-in-denni che siano esposte a rischio di contagio [21, 22].

HBV e comorbidità in gravidanza

Pochi sono gli studi che hanno indagato l'effetto dell'infezione da HBV sul decorso di altre patologie non epatiche nella donna in gravidanza. In un ampio studio che ha preso in considerazione il comportamento dell'ipertensione, del diabete e di altre malattie nel corso della gravidanza in più di 1.000 donne HBsAg-positive, solo la frequenza del diabete gestazionale era significativamente più elevata rispetto alla sua frequenza in donne gravide HBsAg-negative [23]. In una piccola serie di 29 gravide, i livelli basali di HBV-DNA, i livelli di ALT e l'HBeAg-positività non erano predittivi di eventi avversi durante la gravidanza [13].

Farmaci anti-HBV in gravidanza

Il trattamento dell'infezione da HBV in gravidanza non è ben codificato: mancano linee-guida specifiche, per cui il comportamento dei medici non è univoco [24]. I farmaci anti-HBV attualmente approvati negli Stati Uniti dalla *Food and Drug Administration* (FDA) e in Europa sono sette: 2 interferoni pegilati (Peg-IFN alfa-2a e alfa-2b) e 5 analoghi nucleos(t)idici (lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina e tenofovir) [25]. Nessuno dei farmaci suddetti è stato studiato a fondo nelle gravide: pertanto, in accordo alle categorie di rischio dei farmaci in gravidanza della FDA, nessuno di essi è considerato pienamente sicuro (categoria A) e solo 2 (tenofovir e telbivudina) appartengono alla categoria di rischio B (Tabella 2) [26].

Di fatto, i farmaci più utilizzati in gravidanza

sono la lamivudina e il tenofovir. La lamivudina fa parte della categoria C della FDA perché è stata riportata tossicità nei conigli in seguito all'esposizione durante il primo trimestre di gravidanza ma, poiché è da lungo tempo parte della terapia anti-HIV ed è il primo agente orale approvato per il trattamento di HBV, esiste un'ampia esperienza clinica sul suo impiego. Più di 4600 donne sono state esposte alla lamivudina tra il secondo e terzo trimestre di gravidanza: il suo uso è risultato associato ad un rischio di difetti alla nascita (2,2-2,4%) non superiore a quello atteso nella popolazione generale [27]. Per quanto riguarda l'esperienza col tenofovir, 606 donne sono state esposte a questo farmaco durante il primo trimestre e 336 durante il secondo: la percentuale di difetti alla nascita è stata pari all'1,5% e al 2,3%, rispettivamente. La telbivudina, sebbene appartenga alla categoria di rischio B, conta su una esperienza minore, essendo un farmaco relativamente recente.

a) Indicazione al trattamento prima della gravidanza

Nel caso che una donna HBV-infetta voglia intraprendere una gravidanza, bisogna accertare con attenzione lo stadio di evoluzione dell'epatopatia e la eventuale necessità di trattamento. Il trattamento non è indicato nel soggetto portatore inattivo e potrebbe essere rinviato a dopo il parto, anche in corso di patologia epatica se questa non è avanzata e/o presenta bassa attività. Se l'epatopatia è avanzata, oppure se l'attività biochimica e virologica è elevata, e pertanto c'è indicazione al trattamento, devono essere presi in considerazione farmaci indicati di prima scelta dalle linee guida correnti. Attualmente la lamivudina non è indicata nella terapia delle epatiti croniche da HBV a causa della bassa barriera genetica. La scelta resta quindi limitata ai farmaci di categoria B della FDA, tenofovir e telbivudina. Quest'ultima, anche se dotata di buona potenza, ha una barriera genetica non elevata e il suo uso è limitato ai casi con bassa viremia e che presentino una negativizzazione di HBV-DNA plasmatico dopo 3 mesi di trattamento [28]. Se non si soddisfano queste condizioni, il tenofovir è il farmaco di scelta. Nel caso di donne HBsAg-positive, l'IFN può essere preso in considerazione, in quanto induce remissione della malattia, con sieroconversione ad anti-HBe, nel 27-32% dei casi, dopo un periodo definito (48 settimane) di trattamento. La conoscenza del genotipo di HBV può aiutare nella decisione in quanto la risposta al tratta-

Tabella 2 - Categorie di rischio dei farmaci anti-HBV in accordo alla classificazione della FDA.

<i>Antivirale</i>	<i>Categoria di rischio in gravidanza</i>
Adefovir	C
Entecavir	C
Interferone alfa-2b	C
Lamivudina	C
Interferone pegilato alfa-2a	C
Telbivudina	B
Tenofovir	B

mento è significativamente più elevata nel genotipo A e in presenza di valori di ALT $>3 \times$ v.n. e di viremia $<10^7$ IU/mL [25]. Va comunque ben precisato alla donna che l'IFN è controindicato in gravidanza, e che pertanto vanno prese tutte le precauzioni per evitare una gravidanza durante il trattamento e nei 6 mesi successivi all'interruzione.

Nei casi HBeAg-negativi, la probabilità di risposta all'IFN è più bassa ed è elevato il rischio di *relapse* alla sospensione. Anche in questo caso, sono fattori predittivi favorevoli il genotipo non-D, l'elevato valore di ALT e la bassa viremia. D'altra parte, poiché in questa condizione gli analoghi nucleos(t)idici devono essere usati indefinitamente, vanno valutati con molta attenzione, insieme alla paziente, i rischi del mancato trattamento e comparati con i potenziali rischi dei farmaci antivirali in gravidanza.

b) Gravidanza in donna già in trattamento

Per le donne già in terapia con analoghi nucleos(t)idici che diventano gravide, si pongono le opzioni se sospendere la terapia o se continuarla, e in quest'ultimo caso se con lo stesso farmaco o con un farmaco differente. Poiché la terapia con analoghi è attualmente condotta indefinitamente, gli effetti della loro sospensione possono essere dedotti dai primi *trials* registrati, nei quali i pazienti interrompevano la terapia al completamento della sperimentazione: nel *follow-up* post-trattamento si osservava spesso *relapse* della viremia, talora associato a *flare* epatitico e a scompenso in pazienti con malattia epatica avanzata. Pertanto, nelle pazienti con malattia epatica non avanzata, si potrebbe sospendere la terapia durante il primo trimestre e riprenderla a partire dal IV mese di gravidanza. Nelle poche donne con malattia epatica grave che in-

traprendono una gravidanza, il rischio legato ai farmaci può essere inferiore al rischio della sospensione della terapia. Se stanno assumendo la lamivudina, soprattutto se da molto tempo, è consigliabile continuare con questo stesso farmaco; in tutti gli altri casi è consigliabile, se possibile, lo *switch* a tenofovir (classe B della FDA).

c) Prevenzione della trasmissione verticale

La trasmissione verticale è una frequente via di infezione nelle aree endemiche, dove più del 20% delle donne gestanti può albergare l'HBV ed è elevata la proporzione di soggetti HBeAg-positivi: queste donne costituiscono un *reservoir* per la trasmissione verticale, alla quale si associa una percentuale molto elevata di cronicizzazione dell'infezione [29-31].

Prima dell'introduzione della immunizzazione attiva e passiva del neonato, la trasmissione dell'infezione dalla madre al neonato avveniva nel 70-90% dei casi quando la madre era HBeAg-positiva, in percentuale più bassa (12%) in caso di madre anti-HBe-positiva [32, 33]. Nel 1984, Wong et al. dimostrarono che la vaccinazione del neonato alla nascita, associata alla somministrazione contemporanea di immunoglobuline anti-HBs, procurava un abbattimento del rischio di trasmissione verticale di HBV da parte di gestanti HBeAg-positive (Figura 1) [34].

Nonostante una pratica corretta di immunoprofilassi alla nascita, persiste un rischio residuo di acquisizione dell'infezione da parte del neonato, e questo rischio è strettamente correlato alla viremia HBV della madre. In un recente studio condotto in Australia, è stato riscontrato un tasso di trasmissione del 9% in nati da madri con viremia $>10^8$ copie/mL sottoposti ad immunoprofilassi e dello 0% in nati da madri con vire-

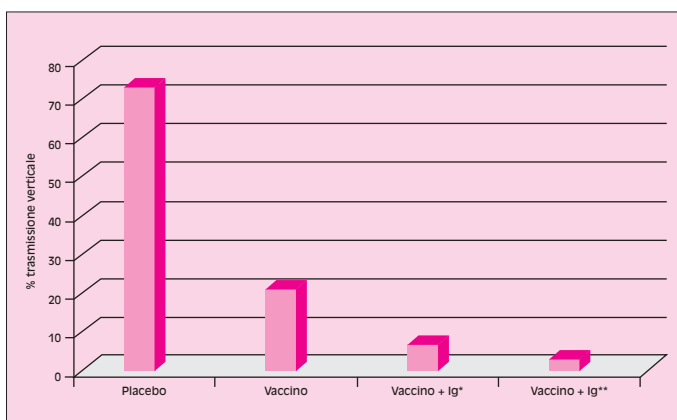


Figura 1 - Effetti della immunoprofilassi attiva e passiva sulla trasmissione verticale di HBV (da Wong V.C. et al. [34], modificata). Ig* = somministrazione di Ig anti-HBs in dose singola; Ig** = somministrazione di Ig anti-HBs in dosi multiple.

mia $<10^8$ copie/mL [35]; tassi più elevati di trasmissione, fino al 28%, sono riportati in popolazioni cinesi [36-38]. In uno studio italiano su 522 bambini nati da madri HBsAg-positivi (in larga maggioranza anti-HBe-positivi), correttamente sottoposti a profilassi alla nascita e testati dopo 5-14 anni, segni di avvenuto contatto con HBV erano presenti in 20 di essi: solo 3 di essi erano HBsAg-positivi, di cui 1 portatore di una variante *escape* di HBsAg [39].

Il fallimento dell'immunoprofilassi può talora essere imputabile alla trasmissione intrauterina dell'infezione. Questa modalità di trasmissione è comunque molto rara, si verifica solo in casi di elevata viremia materna, e naturalmente è più comune in Paesi ad elevata endemia, in particolare Cina, Taiwan e Giappone, dove sono anche più frequenti i casi di infezione acuta in corso di gravidanza [40].

Il rischio residuo di trasmissione verticale può essere ridotto trattando con analoghi nucleos(t)idici le madri con viremia elevata durante l'ultimo trimestre di gravidanza. È importante sottolineare che viremie elevate sono frequentemente rilevate in pazienti HBeAg-positivi con valori normali di ALT e senza segni di malattia epatica (fase di immuno-tolleranza): pertanto, in questi casi la terapia non ha l'obiettivo di curare la malattia epatica della madre ma quello di abbassare la carica virale al momento del parto, quando c'è il più alto rischio di contagio materno-fetale. Va ricordato che la crescente immigrazione nel nostro Paese, anche da parte di soggetti provenienti dal Sud-est Asiatico, porrà in misura sempre maggiore tali problematiche all'attenzione dei nostri medici. In uno studio pilota, van Zonneveld et al. hanno trattato 8 donne HBeAg-positivi con viremia $\geq 10^9$ UI/mL con 150 mg/die di lamivudina a partire dalla 34esima settimana di gestazione, e hanno confrontato la percentuale di trasmissione perinatale rispetto a 24 controlli storici (gestanti HBeAg-positivi che non avevano ricevuto trattamento). Tutti i bambini alla nascita ricevevano l'immunoprofilassi standard. Cinque delle madri trattate (62,5%) mostravano un calo di viremia (a livelli $<10^8$ UI/mL): degli 8 neonati, 4 erano HBsAg-positivi alla nascita, ma solo 1 lo era dopo un anno. La percentuale di trasmissione perinatale nel gruppo trattato era notevolmente più bassa rispetto alla percentuale di trasmissione nei controlli (12,5% vs 28%). Inoltre, l'uso della lamivudina non era associato ad eventi avversi seri [36]. Studi successivi hanno confermato l'efficacia della lamivu-

dina nella prevenzione della trasmissione verticale e la sua sicurezza [41, 42]. In un recente studio multicentrico, randomizzato in doppio cieco, 150 gravide con elevata viremia ($>10^9$ UI/mL) sono state trattate con lamivudina o con placebo: il tasso di HBsAg-positività nei neonati da madri trattate con lamivudina era significativamente inferiore rispetto a quello nei nati da madri trattate con placebo (18% vs 39%, $P<0,014$). Questi dati sembrano dimostrare che la lamivudina riduce ma non elimina del tutto il rischio di trasmissione verticale da madri con elevata viremia. L'uso di antivirali più potenti della lamivudina, quali il tenofovir e la telbivudina, potrebbe migliorare notevolmente l'efficacia della profilassi. In ogni caso il farmaco può essere sospeso dopo il parto in tutti i casi in cui non vi sia stata l'indicazione al trattamento della malattia epatica, anche se non è definita la durata ottimale del trattamento post-partum. Di recente, uno studio non randomizzato, condotto su 190 gravide HBeAg-positivi con alta viremia ($>10^6$ copie/mL), ha valutato l'efficacia e la sicurezza di telbivudina alla dose di 600 mg/die vs placebo [43]. In entrambi i gruppi i neonati ricevevano immunoglobuline e vaccino entro 24 ore dalla nascita. La telbivudina veniva somministrata alla madre dalle settimane 20-32 prima del parto e veniva proseguita fino a 4 settimane dopo il parto in caso di malattia inattiva o fino a 28 settimane nei casi di epatite cronica attiva. La percentuale di positività per HBsAg e/o HBV-DNA nei nati da madri trattate con telbivudina era significativamente più bassa rispetto al gruppo controllo sia alla nascita (6,3% vs 30,4%, $P<0,001$) che dopo 28 settimane dalla nascita (2,1% vs 13,0%, $P<0,004$). La percentuale di parti cesarei e di emorragie post-partum e la durata della gravidanza erano simili nei 2 gruppi, così come il peso, la lunghezza e l'indice di Apgar nei neonati.

Lee et al. (44) hanno riportato che il taglio cesareo d'elezione, prima della rottura delle membrane, associato all'immunizzazione alla nascita, è consigliabile nei neonati da madri con elevata viremia pre-parto rispetto al parto per via naturale. Una recente metanalisi ha riportato che la trasmissione verticale dell'HBV, accertata dalla presenza di viremia nel neonato, è notevolmente più bassa nei bambini nati da parto cesareo (10,5%) rispetto a quelli nati da parto vaginale (28%) [45]. L'uso appropriato degli antivirali nelle donne con elevata viremia dovrebbe escludere il ricorso al parto cesareo per la profilassi del neonato.

Allattamento al seno

Sebbene i primi studi sembravano dimostrare che la trasmissione di HBV potesse avvenire attraverso il latte materno, numerosi studi recenti hanno mostrato percentuali simili di acquisizione dell'infezione indifferentemente se il bambino venga allattato al seno od artificialmente.

Nel 1975, prima della disponibilità dell'immunizzazione neonatale, le percentuali di trasmissione erano del 53% per i bambini allattati al seno e del 60% per quelli allattati artificialmente [46]. Questi dati però presentano un potenziale *bias* perché l'elevato tasso di trasmissione verticale poteva nascondere la vera percentuale di acquisizione mediante allattamento al seno ma-

terno. Dopo l'introduzione dell'immunoprofilassi, Hill et al. hanno rilevato una percentuale non differente di infezione nei bambini allattati al seno e quelli allattati artificialmente [47]. Pertanto, le linee guida attuali affermano che non c'è controindicazione all'allattamento al seno per le madri infette da HBV che non stanno ricevendo terapia antivirale, purché i figli ricevano immunoprofilassi [25]. Per le madri in terapia antivirale, l'allattamento al seno è controindicato. Sebbene sia noto che lamivudina e tenofovir sono escreti nel latte materno, poco si sa sull'esposizione agli agenti antivirali durante l'allattamento.

Key words: HBV, pregnancy.

RIASSUNTO

L'infezione da HBV in gravidanza decorre di norma alla stessa maniera che al di fuori della gravidanza: la riattivazione dell'epatite è rara in corso di gravidanza, ma frequente dopo il parto. Lo stato di portatore di HBV è associato ad una maggiore incidenza di aborto, parto pre-termine e diabete gestazionale. Per le donne HBV-infette che desiderano una gravidanza, la terapia antivirale può essere rinviata a dopo il parto se la malattia epatica non è avanzata; se la malattia epatica è avanzata o se la donna è già in trattamento, i rischi del tratta-

mento vanno comparati con i rischi legati alla riattivazione dell'epatite e alla sua progressione fino allo scompenso in assenza di trattamento. La profilassi del neonato con il vaccino anti-HBV e con le immunoglobuline anti-HBs ha ridotto notevolmente l'incidenza della trasmissione verticale dell'infezione da HBV, ma un rischio residuo esiste in caso di livelli elevati di viremia nella madre: la terapia con antivirali nel III trimestre di gravidanza può ridurre ulteriormente il rischio di infezione nel neonato.

SUMMARY

The clinical course of HBV infection in pregnant women does not usually differ from the course in non-pregnant women. Hepatitis flare rarely occurs during pregnancy, but it is frequent after delivery. HBV carrier status is associated with a higher incidence of gestational diabetes mellitus, pre-term labour and miscarriage. In the case of HBV-infected women wishing to become pregnant, the therapy could be delayed after delivery if the liver disease is mild, while if the woman has a moderate/severe liver disease, or becomes pregnant while on treatment, the potential risks of the antivirals

have to be compared with the risks of hepatitis flares with progression to hepatic decompensation without treatment. The availability of highly effective passive-active immunoprophylaxis of the neonate using hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine has considerably reduced the incidence of the vertical transmission of HBV infection, but a residual risk exists in cases of high maternal HBV-DNA levels: in such cases, the administration of anti-viral therapy during the third trimester of pregnancy may further reduce the risk of neonatal infection.

■ BIBLIOGRAFIA

[1] World Health Organization: Hepatitis B: World Health Organization fact sheet 204 (revised August 2008). Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>.

[2] Merrill R.M., Hunter D.B. Seroprevalence of markers for hepatitis B viral infection. *Int. J. Infect. Dis.* 15, e78-121, 2011.

[3] Spada E., Tosti M.E., Zuccaro O., Stroffolini T., Mele A. Collaborating Study Group Evaluation of the compliance with the protocol for preventing peri-

- natal hepatitis B infection in Italy. *J. Infect.* 62, 1-7, 2011.
- [4] Papaevangelou V., Hadjichristodoulou C., Cassimos D., Theoridou M. Adherence to the screening program for HBV infection in pregnant women delivering in Greece. *BMC Infect. Dis.* 6, 84, 2006.
- [5] Screening for Hepatitis B Virus Infection in Pregnancy: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann. Intern. Med.* 150, 869-873, 2009.
- [6] Gambarin-Gelwan M. Hepatitis B in pregnancy. *Clin. Liver Dis.* 11, 945-963, 2007.
- [7] Angel Garcia A.L. Effect of pregnancy on pre-existing liver disease physiological changes during pregnancy. *Ann. Hepatol.* 5, 184-186, 2006.
- [8] Tan J., Surti B., Saab S. Pregnancy and cirrhosis. *Liver Transpl.* 14, 1081-1091, 2008.
- [9] Trowsdale J., Betz A.G. Mother's little helpers: mechanisms of maternal-fetal tolerance. *Nat. Immunol.* 7, 241-246, 2006.
- [10] Lin H.H., Chen P.J., Chen D.S., et al. Postpartum subsidence of hepatitis B viral replication in HBeAg-positive carrier mothers. *J. Med. Virol.* 29, 1-6, 1989.
- [11] Almog Y., Klein A., Adler R., Laub O., Tur-Kaspa R. Estrogen suppresses hepatitis B virus expression in male athymic mice transplanted with HBV transfected Hep G-2 cells. *Antiviral Res.* 19, 285-293, 1992.
- [12] Terrault N.A., Jacobson I.M. Treating chronic hepatitis B infection in patients who are pregnant or are undergoing immunosuppressive chemotherapy. *Semin. Liver Dis.* 27 (Suppl 1), 18-24, 2007.
- [13] Nguyen G., Garcia R.T., Nguyen N., Trinh H., Keeffe E.B., Nguyen M.H. Clinical course of hepatitis B virus infection during pregnancy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 29, 755-764, 2009.
- [14] Mahtab M.A., Rahman S., Khan M., Mamun A.A., Afroz S. Etiology of fulminant hepatic failure: experience from a tertiary hospital in Bangladesh. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 7, 161-164, 2008.
- [15] Yang Y.B., Li X.M., Shi Z.J., Ma L. Pregnant woman with fulminant hepatic failure caused by hepatitis B virus infection: a case report. *World J. Gastroenterol.* 10, 2305-2306, 2004.
- [16] ter Borg M.J., Leemans W.F., de Man R.A., Janssen H.L. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. *J. Viral Hepatitis* 15, 37-41, 2008.
- [17] Russell M.A., Craigo S.D., Cirrhosis and portal hypertension in pregnancy. *Semin. Perinatol.* 22, 156-165, 1998.
- [18] Aggarwal N., Sawney H., Suril V., Vasishta K., Jha M., Dhiman R.K. Pregnancy and cirrhosis of the liver. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 39, 503-506, 1999.
- [19] Steven M.M. Pregnancy and liver disease. *Gut* 22, 592-614, 1981.
- [20] Hay J.E. Liver disease in pregnancy. *Hepatology* 47, 1067-1076, 2008.
- [21] Okamoto H., Tsuda F., Akahane Y., et al. Hepatitis B virus mutations in the core promoter for an e antigen-negative phenotype in carriers with antibody to e antigen. *J. Virol.* 68, 8102-8110, 1994.
- [22] Liu C.J., Jeng Y.M., Chen C.L., et al. Hepatitis B virus basal core promoter mutation and DNA load correlate with expression of hepatitis B core antigen in patients with chronic hepatitis B. *J. Infect. Dis.* 199, 742-749, 2009.
- [23] Lao T.T., Chan B.C., Leung W.C., Ho L.F., Tse K.Y. Maternal hepatitis B infection and gestational diabetes mellitus. *J. Hepatol.* 47, 46-50, 2007.
- [24] Ahn J., Salem S.B., Cohen S.M. Evaluation and management of hepatitis B in pregnancy: a survey of current practices. *Gastroenterol. Hepatol.* 6, 570-578, 2010.
- [25] Lok A.S., McMahon B.J. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology.* 50, 661- 662, 2009.
- [26] Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J. Drugs in pregnancy and lactation. 8th edition. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia (PA), 2008.
- [27] Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral pregnancy registry international interim report for 1 January 1989 through 31 July 2010. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2010. Available from URL: www.APRRegistry.com.
- [28] Carosi G., Rizzetto M., Alberti A., et al. Treatment of chronic hepatitis B: Update of the recommendations from the 2007 Italian Workshop. *Dig. Liver Dis.* 43, 259-265, 2011.
- [29] Chen C.J., Wang L.Y., Yu M.W. Epidemiology of hepatitis B virus infection in the Asia-Pacific region. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 15 (S2), E3-E6, 2000.
- [30] Lok A.S. Chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med.* 346, 1682-1683, 2002.
- [31] Yao J.L. Perinatal transmission of hepatitis B virus infection and vaccination in China. *Gut.* 38 (S2), S37-S38, 1996.
- [32] Beasley R.P., Trepo C., Stevens C.E., Szmunes W. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am. J. Epidemiol.* 105, 94-98, 1977.
- [33] Okada K., Kamiyama I., Inomata M., Imai M., Miyakawa Y. e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N. Engl. J. Med.* 294, 746-749, 1976.
- [34] Wong V.C., Ip H.M., Reesink H.W., Lelie P.N., Reerink-Brongers E.E., Yeung C.Y., Ma H.K. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomised placebo-controlled study. *Lancet* 1, 921-926, 1984.
- [35] Wiseman E., Fraser M.A., Holden S., et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. *Med. J. Aust.* 190, 489-492, 2009.
- [36] van Zonneveld M., van Nunen A.B., Niesters H.G., de Man R.A., Schalm S.W., Janssen H.L. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J. Viral Hepat.* 10, 294-297, 2003.

- [37] Han G.R., Zhao W., Cao M.K., Jiang H.X., Pan C. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine (LTD) in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus (HBV) to the infants. 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, 2010 (abstract).
- [38] Xiao X.M., Li A.Z., Chen X., Zhu Y.K., Miao J. Prevention of vertical hepatitis B transmission by hepatitis B immunoglobulin in the third trimester of pregnancy. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 96, 167-170, 2007.
- [39] Mele A., Tancredi F., Romanò L., et al. Effectiveness of hepatitis B vaccination in babies born to hepatitis B surface antigen-positive mothers in Italy. *J. Infect. Dis.* 184, 905-908, 2001.
- [40] Poovorawan Y., Chongsriswat V., Theamboonlers A., Vimolkeij L., Yaho M. Is there evidence for intrauterine HBV infection in newborns of hepatitis B carrier mothers? *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health* 28, 365-369, 1997.
- [41] van Nuen A.B., de Man R.A., Heijtkink R.A., Nijesters H.G., Schalm S.W. Lamivudine in the last 4 weeks of pregnancy to prevent perinatal transmission in highly viremic chronic hepatitis B patients. *J. Hepatol.* 32, 1040-1041, 2000.
- [42] Su G.G., Pan K.H., Zhao N.F., Fang S.H., Yang D.H., Zhou Y. Efficacy and safety of lamivudine treatment for chronic hepatitis B in pregnancy. *World J. Gastroenterol.* 10, 910-912, 2004.
- [43] Han G.R., Zhao W., Cao M.K., Jiang H.X., Pan C. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine (Ltd) in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus (HBV) to the infants. In Program and Abstracts of the 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases Boston MA 2010.
- [44] Lee S., Tsai Y., Wu T., et al. Role of caesarean section in prevention of mother-infant transmission of hepatitis b virus. *Lancet* 2, 833-834, 1988.
- [45] Yang J., Zeng X.M., Men Y.L., Zhao L.S. Elective caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus-a systematic review. *Viol. J.* 5, 100, 2008.
- [46] Beasley R.P., Stevens C.E., Shiao I.S., Meng H.C. Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet* 2, 740-741, 1975.
- [47] Hill J.B., Sheffield J.S., Kim M.J., Alexander J.M., Sercely B., Wendel G.D. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet. Gynecol.* 99, 1049-1052, 2002.