

Gebelikte Viral Hepatit

Klinik İstanbul Toplantıları , Kasım 2017

Prof. Dr. Neşe Saltoğlu

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

***Konuşma planı**

*Gebelik ve viral hepatit B enfeksiyonu

*Akut HBV ve gebelik

*Kronik hepatit B'nin gebede etkisi

*Kronik hepatit B'nin bebeğe etkisi

* Kr. HBV enfeksiyonlu gebeye ne zaman antiviral tedavi verilmeli?

*Hangi antiviraller kullanılmalı?

*Gebelik ve viral hepatit C

*Gebelik ve viral hepatit

- Viral hepatit anne ve çocuęu etkiler.
- Gebelik hastalığı daha da kötüleştirebilir.
- Vertikal bulaşma, viral hepatitin yaygınlığına katkıda bulunur
- Yenidoęanda sağlığı ve prognozu tehlikeye atar.
- Gebe kadınlarda tedavi endikasyonları genel popölasyondan farklı
- Yeni tedaviler mevcut

Gebelik ve Hepatit B enfeksiyonu

- HBV enfeksiyonu gebelik sırasında hem anne hem de bebek açısından önemli
- HBV'nin anne ve bebek sağlığına etkileri,
- Gebeliğin HBV enfeksiyonu seyrine etkisi,
- Gebelik sırasında HBV tedavisi,
- Anneden bebeğe HBV geçişinin önlenmesi değerlendirilmeli

Gebelik ve akut hepatit B enfeksiyonu

- Gebelik sırasında akut HBV enfeksiyonunun seyri genellikle hafif
- Mortalitede artış veya bebekte teratojenite ile ilişkisi bildirilmemiş

Hieber JP,. Hepatitis and pregnancy. J Pediatr 1977;91(4):545

- Gebelikte akut HBV enfeksiyonunda
 - * düşük doğum ağırlıklı bebek
 - * Nadiren fetal distres, prematür doğum, mekonyum peritoniti

- Gebeliğin 2.-3. trimestirinde akut hepatit B enfeksiyonu geçiren 3 gebe ve 24 kronik HBV enfeksiyonlu gebenin izlemi
- kanama, erken doğum gözlenmedi
- Bu annelerden doğan bebeklerde doğumda hepatit B aşıları+HB hiper Ig uygulanması yapılan bebeklerin altı aylık takibinde HBV enfeksiyonu gelişmedi.

Saltoğlu N. Gebelerde hepatit B prevalansı ve kronik hepatit B enfeksiyonlu anneden doğan bebeklerde immunizasyon, Uzmanlık tezi, 1992, KTÜ Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.

Gebelikte akut hepatit B enfeksiyonu

- Gebelikte akut hepatit B enfeksiyonunun tedavisi genellikle semptomatik
- Akut fulminan hepatit ya da şiddetli seyir gözlenir ise gebeye antiviral tedavi başlanabilir.

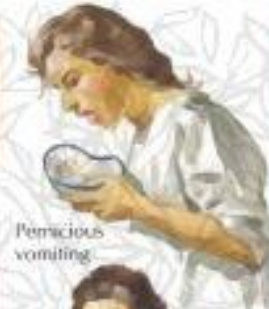
Kronik hepatit B li gebede deęişiklikler

- Gebelik immun toleran faz
- Gebede östrojen, progesteron, adrenal kortikosteroidler artar
- Östrojen HBV ekspresyonunu baskılar.
- Gebede serum albümin ve hematokrit azalır.
- ALP ve AFP artar.
- Kortizol düzeyleri üçüncü trimestirde pik yapar,
 - * Doğumdan sonra gebelik öncesi düzeylerine hızlıca düşer.

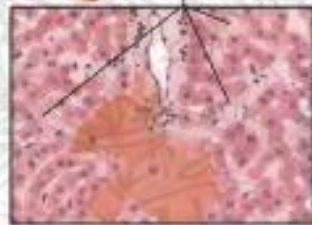
Caused by pregnancy



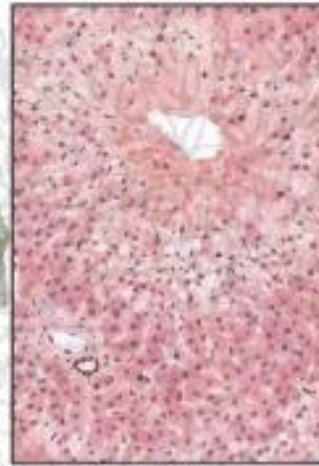
Fibrin clots



Pernicious vomiting



Eclampsia



Fatty liver of pregnancy

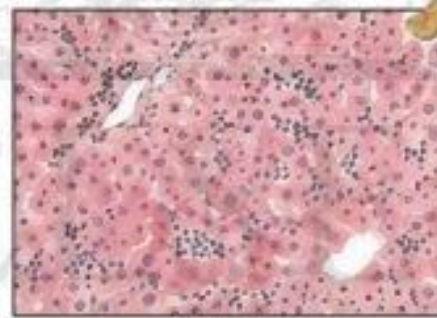
Incidental to pregnancy



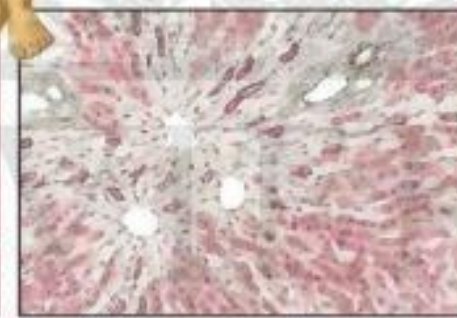
Hemolytic familial jaundice



Choledocholithiasis



Viral hepatitis



Viral hepatitis with massive necrosis

Kronik HBV enfeksiyonu ve gebelik

- İlerlemiş karaciğer hastalığı olmayan HBV enfeksiyonlu gebede, genellikle iyi tolere edilir.
- Bazı gebelerde, hepatik alevlenme sonucu karaciğer yetmezliği
 - * Postpartum dönemde daha sık
 - * Hastada immun rekonstitüsyonla ilişkili.
 - * Ancak bu kısa sürede siroza ilerleme beklenmez.

•Park JS, Pan C. Current recommendations of managing HBV infection in preconception or pregnancy
Front. Med. 2014, 8(2): 158–165.

- Gebelik sırasında HBeAg negatif annelerin %25 kadarında HBV DNA düzeylerinde 10 kat artış
- HBe Ag pozitif gebelerde doğum sonrası HBe Ag klirensi, hatta serokonversiyonu

Gambarin-Gelwan M. Hepatitis B in Pregnancy. Clin Liver Dis 2007; 11: 945-963

- Alevlenmeler HBe Ag pozitif kronik HBV hastalarda daha sık
- HBe serokonversiyonu ile ilişkili olabilir.
- Hastaların %12.5-20'sinde HBe Ag klirensi, Anti HBe oluşumu, HBV DNA düzeylerinde azalma ve ALT düzeylerinin normale dönme

•Lin HH,. Postpartum subsidence of hepatitis B viral replication in HBeAg-positive carrier mothers. J Med Virol. 1989; 29(1):1–6.

•Lin HH,. Hepatitis B post-partum e antigen clearance in hepatitis B carrier mothers: Correlation with viral characteristics. J Gastroenterol Hepatol. 2006; 21(3): 605– 609.

•ter Borg MJ, Leemans WF, de Man RA, Janssen HL. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. J Viral Hepat. 2008; 15(1):37–41.

Kronik HBV nin gebeye etkisi

- **Vaka-kontrol çalışması**
- HBs Ag pozitiflerde sıklıkla aktif karaciğer hastalığının varlığı ile ilişkili
 - * gestasyonel diyabetes mellitus,
 - * doğum sırasında kanama,
 - * erken doğum tehdidi
- Mortalite ile iki grup arasında anlamlı bir ilişki yok

•Rapti IN, Hadziyannis S. Treatment of special populations with chronic hepatitis B infection. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2011; 5(3): 323-28.

HBV Siroz ve gebelik

- Sirozu olan kadınlarda perinatal komplikasyon riski yüksek,
- Maternal ve fetal sonuçlar bildirilmiş
 - * intrauterin büyümenin etkilenmesi,
 - * intrauterin enfeksiyon,
 - * gestasyonel hipertansiyon,
 - * plasenta ayrılması,
 - * prematüre doğum
 - * intrauterin fetal ölüm

Shaheen AA, Myers RP. The outcomes of pregnancy in patients with cirrhosis: a population-based study. Liver Int 2010; 30: 275-83

Gebelik ve hepatoselüler karsinoma

- Gebeliğin HCC prognozu üzerinde istenmeyen etkisi mevcut
 - * hormonal değişikliğin etkisi ile **hastalığın progresyonu**
 - * östrojenlerin tümör uyarıcı etkisi
- Bulantı, kusma, epigastrik ağrı, kilo kaybı gebede en sık yakınmalar
- Olguların %57'sinde canlı doğum görülür, anne ölüm oranı yüksek
- Gebelik mümkünse erken sonlandırılır

•Cobey FC,. Am J Surg 2004; 187 (2):181–91.
•de la Rosa MAJ Obstet Gynaecol Res 2006;32(4): 437–39.
•De Maria N,. Mol Cell Endocrinol 2002; 193: 59–63.
•Lau WY,. Cancer 1995; 75(11): 2669–76.

Kronik hepatit B enfeksiyonunun bebeğe etkileri

- HBV enfeksiyonunun yenidoğanlar üzerindeki etkisi iyi tanımlanmamış ve veriler çelişkili
- Çok sayıda gebeyi içeren vaka-kontrol çalışması
- Gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, prematürite insidansı, neonatal sarılık, konjenital anomaliler veya perinatal mortalitede fark yok

•Wong S,. Am J Perinatol 1999; 16: 485-88.

- Gestasyonel diyabet, prematürite insidansında artış, düşük doğum ağırlığı ileri süren çalışmalar

•Tse KY,. J Hepatol 2005; 43: 771-75.
•Reddick KL. J Viral Hepat 2011; 18:e 394-98.
•Safir A, E. Liver Int 2010; 30: 765-70.
•Lao TT,. J Hepatol 2007; 47: 46-50.
Lao TT, Diabetes Care 2003; 26: 3011-16.

Kronik hepatit B enfeksiyonunun bebeğe etkileri

- Fetusa geçiş genellikle natal dönemde,
- Annenin HBV yükünün artması sonucu prenatal dönemde de olabilir.
- HBV'nin perinatal bulaşı sonucu
- **önemli oranda kronik enfeksiyon;**
 - * siroz ve hepatosellüler Ca gibi komplikasyonların gelişmesi.
- Perinatal bulaşı olan çocukların izlemi
 - * yaklaşık %25 'i erken dönemde siroz ve karaciğer kanserinden öldü
 - * çoğu son dönem karaciğer hastalığı gelişene kadar asemptomatik

Gebelikte hepatit B virusun bebeğe bulaş riski



- Gebeliğin erken döneminde bulaş riski %10 oranında
- Doęuma yakın dönemde geçirilir ise bu oran %60
- Anneden bebeğe bulaş açısından gebenin yakın takibi önerilir
- Anne HBs Ag pozitif ve/veya HBV DNA belirlenirse doğumda **hepatit B aşılarının yanında bebeğe Hepatit B Ig** yapılmalı
 - * Ayrıca doğuma yakın zamanda viral DNA yüksek ise gebenin viral yükünü azaltmak amacı ile antiviral tedavi başlanabilir.

* Gebelikte hepatit B antiviral tedavi nedeni

- HBIg ve HBV aşılarının yapılmasına rağmen özellikle HBeAg pozitif ve viral yükün yüksek olduğu gebelerden bebeğe geçişin olabilir

van Zonneveld M, .J Viral Hepatol 2003;10: 294-97.

- Yirmialtı çalışmayı inceleyen bir metaanalizle antiviral tedavinin neonatal HBV bulaşını azalttığı sonucuna varılmış

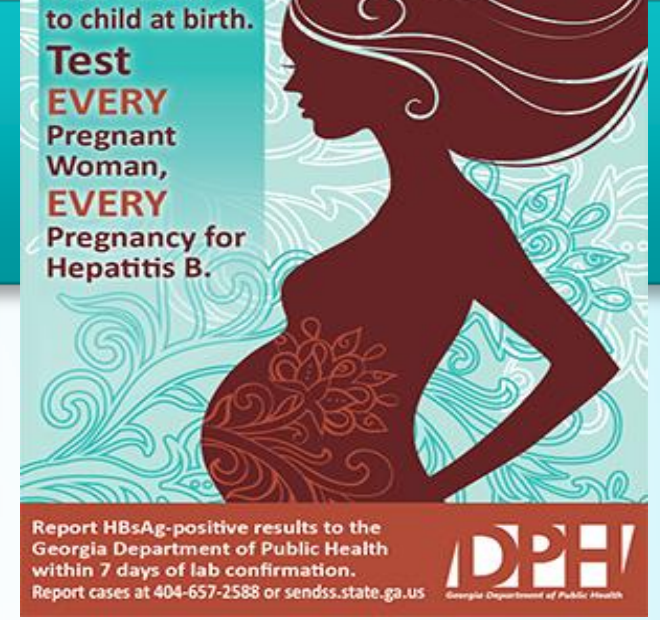
Brown RS Jr, Hepatology 2016; 63: 319-33

- Fötüsün temasını azaltmak için **tedavi sirotik veya yüksek viral yükü** olan gebelere uygulanmalı

Park JS, Pan C. Front Me 2014; 8 (2): 158-65.

Kronik hepatit B enfeksiyonlu gebenin takibi

- İlk vizitte HBs Ag pozitif bulunan gebede;
- HBeAg, AntiHBe, aminotransferaz**
- HBV DNA düzeyi** bakılmalı
- Serum HBV DNA ve ALT düzeyleri 3 ayda bir ve üçüncü trimestirin sonuna doğru yakın izlenmeli



Nguyen G, Aliment Pharmacol Ther 2009; 29(7):755-764

- Gebede ilk trimestirde bakılan HBV DNA titresi düşük ise 26-28. haftalarda test tekrar edilmeli
- HBV DNA titresi yüksek ise ($>10^6$ copies/mL) antiviral başlanması açısından değerlendirilmeli

- Persistan aktif karaciğer hastalığı olan, ALT'si yüksek, HBV DNA düzeyleri artmış ve/veya önemli hepatik fibrozu saptanan gebelerde gebeliğin erken döneminde dahi tedavi düşünülebilir.
- Tedavinin riskleri ve yararları gebe ile tartışıldıktan sonra tedavi kararı alınmalı

Yogeswaran K, The Korean J Hepatol 2011;17(1):1-8.

*Kronik hepatit Bli gebenin izlemi

- Viral yükün yüksekliği bulaş riskini arttırır
- HBV DNA $<10^6$ kopya/mL ($<2 \times 10^5$ IU/mL) olan gebelerden bebeğe bulaş bildirilmemiş

- Wiseman E, Med J Aust 2009;190:489-492.
- Han L, . World J Gastroenterol 2011;17: 4321-33.

- Gebede antiviral profilaksi HBV DNA düzeyi $>10^6$ copies/mL ($>2 \times 10^5$ IU/mL) ise önerilmiş

AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. HEPATOLOGY, 2016; 261-83.
Zou H, J Viral Hepatol 2012;19:e18-25.

* Tedavisiz izlenen kronik HBV enfeksiyonlu gebeler

- HBeAg pozitif, başlangıç HBV DNA < 10^6 kopya/mL
- ya da Anti-HBe pozitif, HBV DNA < 10^5 kopya/mL olan hastalarda gebelik süresince izlemek koşulu ile tedavi beklenebilir.
- 3 ay aralıkla ve hepatik alevlenmeler açısından **doğumdan sonra 6 aya** kadar ALT bakılmalı
- ALT yükselir ise HBV DNA bakılmalı,
- HBV DNA sonucuna göre 26-28. haftalar arasında tedavi edilebilirlik açısından gebe tekrar değerlendirilmeli.
- HBV DNA sonucu ($>2 \times 10^5$ IU /mL) ise antiviral tedavi başlanmalı

Marcellin P, N Engl J Med 2008; 359: 2442-55.

Tran TT. Cleveland Clin J Med 2009;76 (Suppl 3): S25-S29.

Bzowej NH.. Curr Hepat Rep 2010; 9: 197-204

Kronik hepatit B enfeksiyonlu olan gebenin takibi

- Gebelik süresinde ve gebelik sonrası dönemde de hepatik alevlenmeler açısından gebe yakın izlenmeli
- Hepatik alevlenmeler sıklıkla doğumdan 1-2 ay sonra görülebilir.

Tran TT. Curr Hep Rep 2009; 8: 91-95.
Giles M,. Gut 2015; 64: 1810-15.
ter Borg MJ,. J Viral Hepat 2008; 15: 37-41.



Antiviral tedavi neden 26-28. haftada bakılmalı?

- Yapılan çalışmalara göre **olası intrauterin bulaşın** 28. haftadan itibaren başlaması
- Ayrıca bu dönem ilaç tedavisinin fetusa yan etkinin en az olduğu dönem olması
- HBs Ag pozitif ve HBV DNA ≥ 7 log IU/mL olan gebelere üçüncü trimestirde oral antiviral tedavi başlanması breakthrough enfeksiyonu (alevlenme) önlemede yararlı

■ HBV DNA değeri gebeden bebeğe bulaşta bağımsız risk faktörü

- Doğumdan sonraki 12 saat içerisinde bebeğe HBIg +HBV aşısının uygulanması ile bulaş oranı % 95lere kadar önlenebilmiş.
- HBV aşıları+HBIg'nin çok önemli koruyucu etkisine rağmen %5-10 bebekte anneden bebeğe bulaş görülebilmekte
 - * annenin viral yükünün yüksek olması,
 - * aşıdaki escape mutantlar
 - * in-utero enfeksiyon

- Annenin viral yükü HBV DNA: 200.000 IU ml⁻¹ (>6 log₁₀ copies ml⁻¹) fazla olduğu durumda bebeğe bulaş görülebilir.
- Hepatit B viral yükü 10⁸ olan gebeden doğan bebeğe bulaş oranı (%9) olmayanlara (%0) göre anlamlı derecede yüksek

Wiseman E, . Med J Aust 2009;190:489-492.

- HBeAg pozitif bulunması
- HBV DNA'nın $\geq 10^8$ kopya/mL olmasının bulaşta önemli
- viral mutasyonun ve genotipin rolü net değil

Yogeswaran K, The Korean J Hepatol 2011;17(1):1-8.

- HBeAg pozitif, HBV DNA seviyesi(>200,000 IU/ml) ve/veya HBs Ag düzeyi $>4-4.5 \log_{10}$ IU/ml. olan gebelerden doğan bebekte Hepatit B aşısı+HBİg uygulamasının yetersiz olduğu bildirilmiş

EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017 Aug;67(2):370-398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021. Epub 2017 Apr 18

- Tedavinin amacı, annede karaciğer hastalığının remisyonunu sağlamak bu sayede doğum sırasında transmisyon riskini azaltmak

Jonas MM.. Liver Intern 2009; 29 (s1): 133-139.

- Tedavi kesilmeden önce hasta bazında değerlendirme yapılmalı

AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM and Murad MH.

Gebelikte tedaviyi etkileyen faktörler

- Gebe hastada kronik B hepatit tedavisi planlandığı zaman aşağıdaki kurallar değerlendirilmeli
 - * tedavi endikasyonu,
 - * tedavi süresi,
 - * fetusa olası yan etkiler,
 - * ilaç direnci
- Hepatit B enfeksiyonunda gebelik sırasında optimal tedavi net değil
- HBV pozitif gebelerde tedavi bireysel bazda düşünülmeli
 - * Direncinin düşük olması ve gebelikte güvenli görünmesi nedeni ile tenofovir önerilir.

Keeffe EB,. Clin Gastroenterol Hepatol 6 (12):1315-41.
Petersen J. Journal of Hepatology 2011; 55: 1171-73.

EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017 Aug;67(2):370-398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.

AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM and Murad MH. HEPATOLOGY, 2016; 261-83

Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et al. Hepatol Int. 2016 Jan;10(1):1-98

EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection[☆]

European Association for the Study of the Liver^{*}

EASL 2017 rehberi

Gebede viral yük $>2 \times 10^5$ IU /mL

- veya HBsAg düzeyi $>4 \log_{10}$ IU/ml ise, çocuğa bulaşı azaltmak için **gebeliğin 24-28-haftasında antiviral tenofovir başlanması , doğum sonrası 12 haftaya kadar devam**

PRACTICE GUIDELINE

AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B

Norah A. Terrault,¹ Natalie H. Bzowej,² Kyong-Mi Chang,³ Jessica P. Hwang,⁴ Maureen M. Jonas,⁵ and
M. Hassan Murad⁶

- AASLD 2016 rehberi HBV DNA >200,000 IU/mL (1 milyon kopya/ mL) ise 28-32. hafta tedavi başlanması
- Tedavi kesildikten sonra 6 ay anne izlenmeli!



GUIDELINES

Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update

S. K. Sarin¹ · M. Kumar¹ · G. K. Lau^{2,27} · Z. Abbas³ · H. L. Y. Chan⁴ ·
C. J. Chen⁵ · D. S. Chen⁶ · H. L. Chen⁷ · P. J. Chen⁸ · R. N. Chien⁹ ·
A. K. Dokmeci¹⁰ · Ed Gane¹¹ · J. L. Hou¹² · W. Jafri¹³ · J. Jia¹⁴ · J. H. Kim¹⁵ ·
C. L. Lai¹⁶ · H. C. Lee¹⁷ · S. G. Lim¹⁸ · C. J. Liu⁷ · S. Locarnini¹⁹ ·
M. Al Mahtab²⁰ · R. Mohamed²¹ · M. Omata²² · J. Park²³ · T. Piratvisuth²⁴ ·
B. C. Sharma²⁵ · J. Sollano²⁶ · F. S. Wang²⁸ · L. Wei²⁹ · M. F. Yuen³⁰ ·
S. S. Zhen³¹ · I. H. Kao³²

- Gebede
- HBV DNA > 6-7 log10 IU/ml ise
- 28 - 32 . gebelik haftasında
- tenofovir veya telbivudin önerilir.

Gebelikte Kronik Hepatit B Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşısı Raporu

Management of Chronic Hepatitis B in Pregnancy: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Nazlım Aktuğ-Demir, Ali Asan, Celal Ayaz, Mustafa Kemal Çelen, Şükran Köse, Ziya Kuruüzüm, Bahar Örmən, Neşe Saltoğlu, Murat Sayan, Fatma Sırmatel, Sûda Tekin-Koruk, Necla Tûlek, Nesrin Türker, Onur Ural, Saadet Yazıcı

KLİMİK Uzlaşısı raporu, HBV DNA düzeyi $>10^7$ kopya /mL, Gebeliğin 28-30. haftasında tedavi başlanmalı