

* HBV tedavisi alan gebe nasıl izlenmeli?

- Hastaların tedavi başlangıcından 4-6 hafta sonra
- Ve her 12 haftada bir
 - HBV DNA,
 - ALT
 - Kreatinin düzeyleri ölçülmeli

* Antiviral tedavi alan annenin bebeğini emzirmesi

- Kronik HBV enfeksiyonu olan gebeler doğum sonrasında antiviral tedaviyi alabilir
- Tedavinin devam edilmesi ya da kesilmesi ve anne sütünün bebeğe verilmesi hasta ile tartışılarak alınması gereken bir karar
- Olgu çalışmalarında tenofovir tedavisi alan gebenin bebeğinde kısa süreli istenmeyen etki saptanmamış .

Ehrhardt S,. Clin Infect Dis 2015; 60: 275-78.

EASL rehberinde tenofovir bazlı tedavi ya da profilaksi alanlarda anne sütü ile beslenme kontrendike değil (EASL 2017, kanıt düzeyi III)

- Bu antivirallerin anne sütüne minimal geçtiği ve önemli toksisiteye neden olmadığı bildirilmiş

AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. HEPATOLOGY, 2016; 261-83.

- Bununla birlikte, gebelik döneminde tedavi alan ve sonrasında emzirilen bebeklerin uzun süreli antiviral güvenlik verileri yetersiz
- Bu karar anne ile birlikte alınmalıdır.
- Anne sütü vermek isteyen ve tedavisi kesilen gebeler hepatik alevlenme açısından 6 aya kadar sürede üç ay aralıkla ALT takibi ile izlenmeli

Gebelerde HBV tedavisi

- FDA önerisi
- Telbivudin ve tenofovir B kategorisi
- Entekavir, lamivudin?, adefovir C kategorisi
- İnterferon gebede kesinlikle önerilmemekte
- Tedavi ile ilişkili sorunlar
 - * yüksek düzeyde HBV DNA varlığında düşük bariyerli bir ilaç kullanımının annede ilaca karşı direnç gelişimine neden olması,
 - * tedaviyi kesince alevlenme
 - * tedavide kullanılan antivirallerin emzirme için kontrendikasyon oluşturması

* Tedavi almakta iken gebe kalan kr HBV enfeksiyonlu kadınlar

- En uygun yol hasta bazında değerlendirme !
- Hiçbir antiviral ajanın gebelikte kullanımı onaylanmamış
- Gebelik süresince bütün kararlarda annenin sağlığı ve fetüs bağımsız olarak düşünülmeli
- Gebeye tedavinin kesilmesi durumunda karşılaşılabileceği sorunlar ya da tedavinin devamı ile ilgili riskler konusunda bilgi verilmeli

.

Tedavi almakta iken gebe kalan kr HBV enfeksiyonlu kadınlar

- Antiviral tedavi başlananlar doğum kontrolü ve ilaçların bebeğe olası etkileri hakkında bilgilendirilmeli
- Tedavi almakta iken gebe kalınması durumunda iki seçenek var:
 - * 1. Tedavinin kesilmesi ve hepatik alevlenme yönünden gebede ALT, HBV DNA bakılması ile yakın takibi
 - * hafif hepatiti olan, nüks riski ve hastalığın progresyon riski düşük olanlar

Tedavi devam kararında etkili faktörler

- Fetüs yönünden bakıldığında en önemli karar erken embriyogenez süresince ilaca ilişkin riskler
- Kullanılan ajanın maternal-fötal tranmisyonu önleyip önlemediği
- Anne yönünden bakıldığında ilacın kesilmesinin ya da başka bir ilaçla değiştirilmesinin hem kısa dönemde hem de uzun süreli karaciğer hastalığı sonuçlarına etkileri

Tedavi almakta iken gebe kalan kr HBV enfeksiyonlu kadınlar

- Gebeliğin ilk trimestirinde tedavinin kesilerek gebenin yakın izlenmesi bir seçenek olabilir,
- ancak ikinci ya da üçüncü trimestirde olan, ya da tedaviye başladığı sırada viremisi yüksek olan hastada tedavi kesilmesi **annedeki viremiyi ve bebeğe bulaş riskini arttırabileceği için** önerilmez

Petersen J. Journal of Hepatology 2011; 55: 1171-73
Bzowej NH. Curr Hepat Rep. 2012; 11(2): 82-89.

2. seçenek almakta olduğu antiviral tedavisinin sürdürülmesi ya da güvenli bir ajanla değiştirilmesi

- * NA tedavisi almakta iken gebe kalanlarda tenofovirle tedaviye devam edilebilir,
- * Entekavir ya da diğer NA alanlarda tedaviyi tenofovire değiştirmek
- * Gebe kalanlarda interferon alıyor ise tedavi mutlaka kesilmeli
- * Bu geçiş döneminde de viral supresyon açısından gebe dikkatle izlenmeli

- ❖ Tedaviye devam edilmesi fetus için bir risk ancak tedavinin kesilmesi de gebede hepatik alevlenme riskini ortaya çıkarabilir.
 - ❖ Tedavi kesildiğinde reaktivasyon ve hatta dekompanse karaciğer hastalığı!
 - ❖ Annenin sağlığındaki bu etki fetüse etkisi !
-
- * Eğer annenin önemli fibrozu varsa tedavi kesildiğinde alevlenme riski nedeni ile tedavi sürdürülmeli
 - * Sirozu olmayanlarda tedavinin kesilmesi ve gebenin izlenmesi düşünülebilir.

Petersen J. HBV treatment and pregnancy. Journal of Hepatology 2011; 55: 1171-73.

* Gebelik öncesinde kronik hepatit B tedavisi

- İleri derecede fibrozu olmayan ve yakın zamanda gebelik planlayan kronik hepatit B li kadında çocuk doğana kadar tedavi ertelenebilir

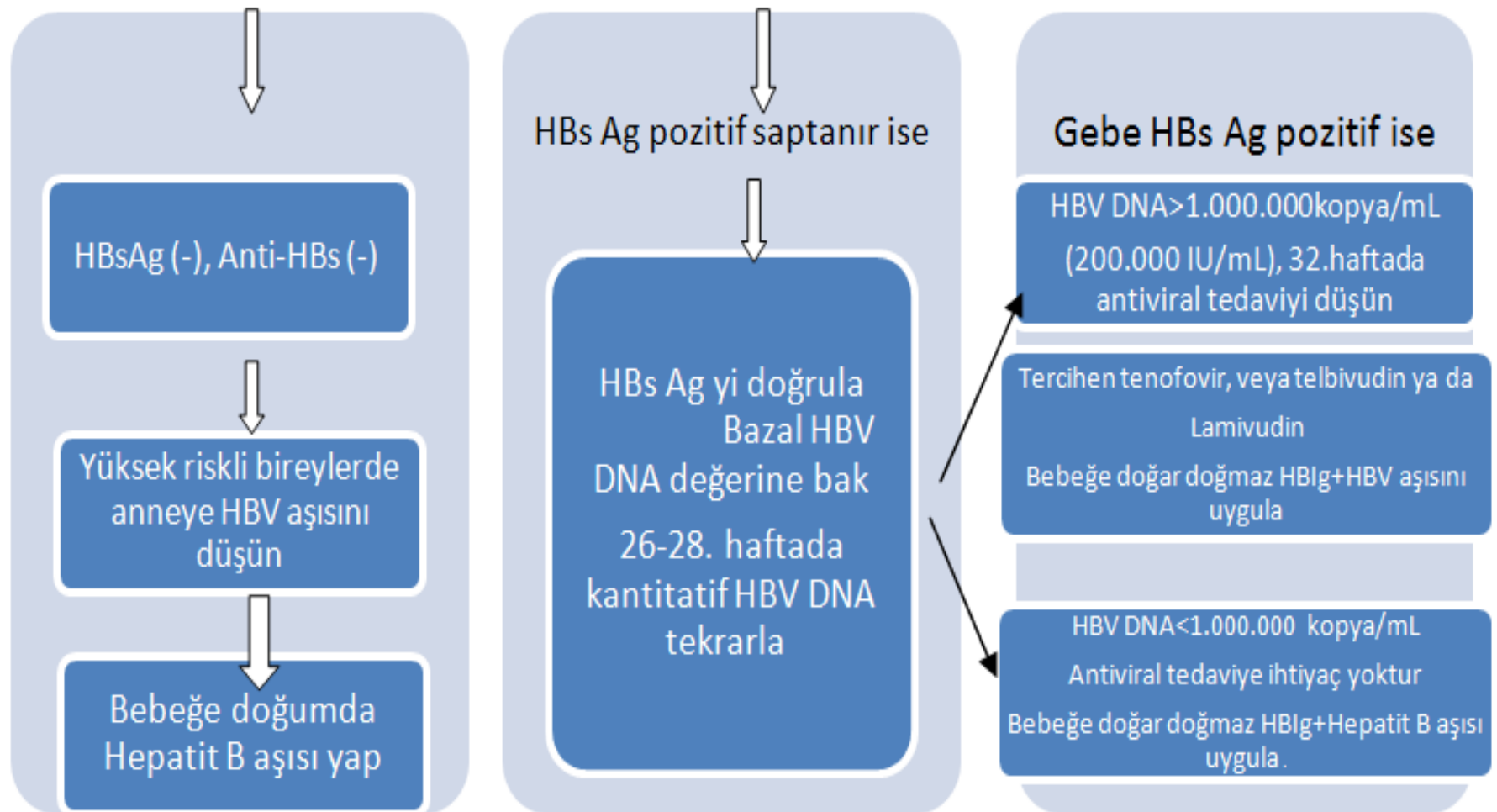
EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017 Aug;67(2):370-398.

- İleri derecede fibroz ve sirozu olan kadında öncesinde tedavi önerilir.

- * Hasta bazında tedavinin kısa süreli olması açısından **Peg INF alfa önerilebilir**
 - * **Doğum kontrolü uygulanmalı**
 - * Tedavi bittikten sonra birkaç ay süre ile de doğum kontrolü sürdürülmelidir
- * veya tenofovir ile tedaviye başlanabilir.
- * Gebelik öncesinde INF tedavisi alanlarda doğum kontrolü uygulanmalı,

Tablo 1. Gebelikte kronik hepatit B yönetimi

Gebelik birinci trimestirde HBs Ag, Anti-HBc, Anti-HBs değerlendir





Gebelik ve antiviraller

*Lamivudin,

- Gebelikte LAM tedavisi ile ilgili çalışmalar diğer tedavi ajanlarından fazla
- 15 randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarına göre gebeliğin 28. haftasından itibaren kullanılan LAM tedavisi annenin viral yükü (HBV DNA < 10^6 kopya/mL altına) düşürüldüğünde bebeğe bulaş etkili bir şekilde önlenebilir

Han L, . World J Gastroenterol 2011;17: 4321-33.

Kr HBV enfeksiyonlu gebelerde Lamivudin tedavisi

- Ülkemizden yapılan bir çalışmada
 - * gebeliğin 32.-36. haftaları arasında 7 gebeye 8 hafta süre ile LAM tedavisi verilmesi ile HBV DNA seviyeleri doğumdan sonra tümünde negatif bulunmuş, bebeklerde 6 ay sonrasına kadar izlemde HBsAg pozitifliği saptanmamış

Köse S. J Infect Dev Ctries 2011; 5 (4): 303-06.

Kr HBV enfeksiyonlu gebelerde Lamivudin tedavisi

Tedavide Sorunlar

- * Uzun süreli tedavi HBV DNA seviyesinde azalmanın yanısıra YMDD mutasyonlar
- * Lamivudin çalışmalarında doğum defektleri toplumdan %3 daha fazla
- * İstenmeyen etkiler laktik asidoz, mitokondrial hasar, olası kemik anomalisi, akut yağlı karaciğer

The antiretroviral pregnancy registry.

http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf. (Accessed on January 18, 2017.

Tenofovir

- Gebelik kategorisi B, gebelikte ilk kullanılacak tedavi
- HIV ile ilgili çalışmalardan gebelerde kullanımı ile ilgili güvenli çalışmalar mevcut
- **Sorunlar**
- Kemik dansitesinde azalma ile ilgili bazı veriler mevcut

Buchanan C, Tran TT.. Clin Liver Dis. 2010;14 (3):495-504.

- Retrospektif çalışma 1731 hasta
 - * Doğumsal defekt oranı 2. ve 3. trimestirde tenofovir almayanlara benzer
 - * Tenofovir kullananlarda doğum defekti %2 oranında
 - * Annesi tenofovir kullanan bebeklerle kullanmayanlar arasında kemik mineral yapısında bir farklılık yok. USG incelemede bebekte kemik uzamasında sorun gözlenmedi

Jao J Clin Infect Dis 2016; 62: 1604-09.

- Uzun süreli kullanım için güvenli. AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. HEPATOLOGY, 2016; 261-83.

Telbivudin

- Telbivudin çalışması ikinci-üçüncü trimestirden post partum 4. haftaya kadar telbivudin kullanan 53 HBeAg pozitif gebe 35 tedavi almayan gebe ile karşılaştırılmış
 - * Tüm bebeklere doğumda HBIG ve HBV aşısı uygulanmış.
 - * HBsAg pozitifliği telbivudin alan annelerin bebeğinde (%4) kontrol gruptan (%23) ($P < 0.001$) anlamlı olarak düşük

Zhang H,. Hepatology 2014; 60 (2): 468-76.

- iyi planlanmış, randomize kontrollü geniş çalışmaya ihtiyaç var

Deng M, Virology 2012; 9: 185

- Gebeliğin 2. ya da 3. trimestirinden doğuma ya da doğum sonrası bir aya kadar telbivudin kullanan 306 kronik HBV enfeksiyonlu gebe, hiçbir ilaç kullanmayan 270 gebe ile karşılaştırılmış,
 - * Gebeliğin geç döneminde telbivudin uygulanması intrauterin enfeksiyonu önlemede etkin
 - * Tedavi sırasında önemli yan etki ve komplikasyon saptanmamış
- Telbivudin ile yapılan in vitro çalışmada organ toksisitesi, karsinogenesite, genotoksisite, mitokondrial toksisite, terotogenite veya embriyo-fötal toksisitede önemli fark saptanmamış,
- Faz 3 GLOBE çalışmasında telbivudin kullananlarda diğer gruplara göre sadece CK'da artış farkı

Pan CQ, . Clin Gastroenterol Hepatol. 2012; 10(5): 520-26.

*Entekavir

- Gebelik C kategorisinde yer alan bir ilaçtır.
- Entekavirin yüksek direnç bariyerine rağmen gebelikte kullanımına ilişkin az çalışma vardır.
 - * 36 yaşında sarılık ve halsizlik şikayeti olan HBeAg pozitif, HBV DNA=7.6 log10 kopya/mL, kronik HBV enfeksiyonlu gebede, AST=2,386 IU/L yükselmesi nedeni ile gebeliğin 13. haftasında entekavir 0.5mg dozda başlanmıştır,
- HBV DNA düzeyi ikinci haftada azalmış, tedavi 32. günde kesildi.
- Post partum dönemde annede ve bebekte istenmeyen etki gözlenmedi

Kakogawa J, Arch Gynecol Obstet 2011; 284:1595-96.

- ❖ Lamivudin, tenofovir ve telbivudin gebelikte seçilmesi güvenli ve etkili ajanlar
- ❖ Doğumsal defekt oranları (%2.7) normal popülasyonla benzer
- ❖ Antiviral tedavinin gebe hastadaki rolü konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç var
- ❖ HIV tedavisinden dolayı lamivudinin gebelerde kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışma vardır,
- ❖ Teratojenitesi hakkında kanıt yok veya gebelikte istenmeyen etkileri diğer gruplara benzer (www.apregistry.com)

Peters MG. Special Populations with Hepatitis B Virus Infection. Hepatology 2009; 49:S 146-S 155.

*Yan etkiler

- ❖ Tüm polimeraz inhibitörleri laktik asidoz sendromuna yol açan mitokondrial toksisiteyle sonuçlanabilir.
- ❖ Laktik asidoz sendromu erişkinde az görülmekle birlikte mitokondrial toksisitenin fötusa etkileri az bilinmekte
- ❖ Bu etkiler çok farklı olabilir



Gebelik ve HCV

Gebelik ve HCV

- Hepatit C virus ülkemizde Hepatit B den sonra ikinci sırada
- Ülkemizde sağlıklı kontrollerde HCV prevalansı %0.85
- HCV pozitif bireylerin aile bireylerinde bu oran %4.3

Saltoğlu N. Sexual and non-sexual intrafamilial spread of hepatitis C virus: intrafamilial transmission of HCV. Eur J Epidemiol 1998; 14 (3): 225-28.

- Gebelerin ortalama %1 (%0.1-2.4) kadarında anti- HCV pozitifliği
- HCV'nin bebeğe geçişi %3-7 oranında
- HCV HIV ile birlikte olduğunda geçiş %20lere artar

Thomas SL, et al. Intern J Epidemiol 1998; 27:108-117.

Roberts EA. Hepatology 2002; 36: S106-S113.

- HCV pozitif annelerde gebelikte geçici viremler sırasında bebeğe bulaş meydana gelebilir
- Bulaş özellikle 3. trimestirde annenin viral yükü ile ilişkili artar

■ Anneden bebeğe geçişini arttıran faktörler

- * Annede HCV RNA'nın yüksek düzeyde olması ($>2 \times 10^6$ kopya/mL),
- * HIV koenfeksiyonu
- * ve invazif işlemler

Ferrero S, Acta Obstet Gynecol Scand 2003; 82: 229-34.
Mast EE, J Infect Dis 2005; 192: 1880-89.

- Genotiple geçiş arasında ilişkili bulunmamış
- Önceki bebekte HCV enfeksiyonunun varlığı ya da yokluğu bulaşta etkili bulunmamış

Hangi gebelerde HCV bakılmalı

- ◆ Risk grubunda olan gebelerde anti-HCV bakılmalı
 - * aile öyküsü,
 - * kan ürünleri alınması,
 - * i.v ilaç bağımlılığı
- ◆ Anti -HCV pozitif ise karaciğer fonksiyon testleri ile HCV RNA bakılmalı
- ◆ HCV RNA pozitif gebelerden doğan bebeklerde HCV enfeksiyonu yönünden inceleme yapılmalı

Dunkelberg JC,. J Perinatol. 2014; 34(12): 882-91.

- Gebelikte akut hepatit C enfeksiyonu nadir
- İ.v ilaç bağımlısı,
- HIV pozitifliği olan risk grubunda bildirilmiş

Dunkelberg JC,. J Perinatol. 2014; 34(12): 882-91.

- Akut hepatitli gebeler akut yağlı karaciğer ve HELP sendromu gibi nadir komplikasyonlar açısından yakın takip edilmeli

Floreani A. World J Gastroenterol 2013; 28; 19(40): 6714-20.

*Kronik hepatit C enfeksiyonlu gebe

- Genelde gebeliğin kronik HCV enfeksiyonuna olumsuz etkileri yok
- Gebelik sırasında ALT düzeylerinde baskılanma
- doğum sonrası ALT düzeylerinde artış

Conte D,. Hepatology 2000; 31: 751-55.
Paternoster DM. Am J Gastroenterol 2001; 96: 2751-54.

Bazı hastalarda gebelik sırasında alevlenmeler bildirilmiş

- Serum HCV RNA düzeyleri değişebilir, son trimesterde doğuma doğru artış görülebilir
- Spontan klirens bir olguda bildirilmiş

Pontisso P, Hepatology 1999; 29: 585-89.

- HCV enfeksiyonunun gebeliğin seyrine etkisi

Zein CO, Am J Gastroenterol 2001; 96: 3044-45.

- Bebekte düşük doğum ağırlığı, erken doğum gibi komplikasyonlar

Pergam SA, Am J Obstet Gynecol 2008; 199: 38.e1-38.e9

* Kronik hepatit C li gebede yaklaşım

- HCV enfeksiyonlu gebede **gebeliğin son döneminde HCV RNA** bakılması önerilir
- Gebelik sırasında HCV tedavisi önerilmemiş
- * Doğum sonrasında gebe hastalar az toksik ve %90 etkili rejimlerle tedavi almaya adaydır
- Annede HCV alevlenmesi yönünden doğum sonrasında yakın izlenmeli

Dunkelberg JC,. J Perinatol. 2014; 34(12): 882-91.
Shiraki K, Pediatr Int.2008; 50(1): 138-40.

- Hepatit C virüs anne sütünde veya kolostrumda
- Emzirme geçiş açısından risk faktörü olarak düşünülmemekte

Indolfi G and Resti M. J Med Virol 2009; 81: 836-43

- Kronik HCV’de Elektif sezaryen yapılması, gebelikte ve doğumda diğer invazif girişimlerden kaçınma **tek başına etkili değil**

- **Ko-enfeksiyon gibi bazı özel durumlar hariç elektif sezaryen önerilmemiştir**

- Bulaşı engellemede öneriler

- * fetal elektrot uygulaması
- * doğum travmasından kaçınılması
- * yeni doğanın doğum sonrasında yakın izlemi

- Gebelikte INF ve ribavirin tedavisi kontrendike
- Gebelik öncesinde tedavi önerilir
- Tedavi sonrası ribavirinin teratojenik etkisi nedeni ile hastanın tedavi sonrası dönemde doğum kontrolü

* HCV pozitif gebeden doğan bebeğin izlenmesi

- Bebeğin doğumdan 3-4 ay sonra HCV RNA ile ALT, AST'ne bakılmalı
- Bebek ilk 3-4 ayda HCV RNA negatif ise
 - * 6-12. ay arasında tekrar HCV-RNA bak, negatifliğin devam edip etmediği değerlendir
 - * Doğrulamak için 18. ayda bebekten anti-HCV testi iste
 - * Halen negatif devam ediyorsa daha fazla izlemeye gerek yok

Resti M . Dig Liver Dis. 2003;35(7): 453-57.

- ❖ Pasif olarak anneden geçen antikorlar bebekte ilk 12-15 ayı arasında belirlenebilir, 18 aya kadar da uzayabilir.
- ❖ HCVnin perinatal geçişini düşündüren durumlar;
 - * yaşamın ilk yılında 3 ay ara ile bakılan en az 2 serum örneğinde HCV RNA pozitifliği,
 - * ve /veya 18. aydan sonra bebekte bakılan anti-HCV testinin pozitif olması

- * Genelde 3 yaşına kadar HCV-RNA pozitif bulunan bebeklere bir tedavi verilmez.
- * ALT, AST yükseliyor/ flüktüasyon görülüyorsa
- * HCV RNA, genotip, biyopsi, ALT-AST düzeyleri göz önüne alınarak 3 yaş üzerinde INF tedavisi önerilebilir

Shiraki K, Pediatr Int. 2008; 50(1): 138-40.

- ❖ Kronik hepatit C enfeksiyonu olan anne adayları, mümkünse gebelik öncesi tedavi süresi kısa olan DAAlarla tedavi edilmeli
- ❖ Tedavi sırasında ve tedavi sonrası 6 ayda gebelik önlenmeli

Metts J,. FP Essent. 2014; 427: 18-24

- ❖ İnterferonsuz rejimler FDA tarafından onaylanmıştır,
- ❖ Gebelikte kullanımları ile ilgili çalışmalar mevcut değil



Dikkatiniz için teşekkür ederim

HEPATITIS Pregnancy