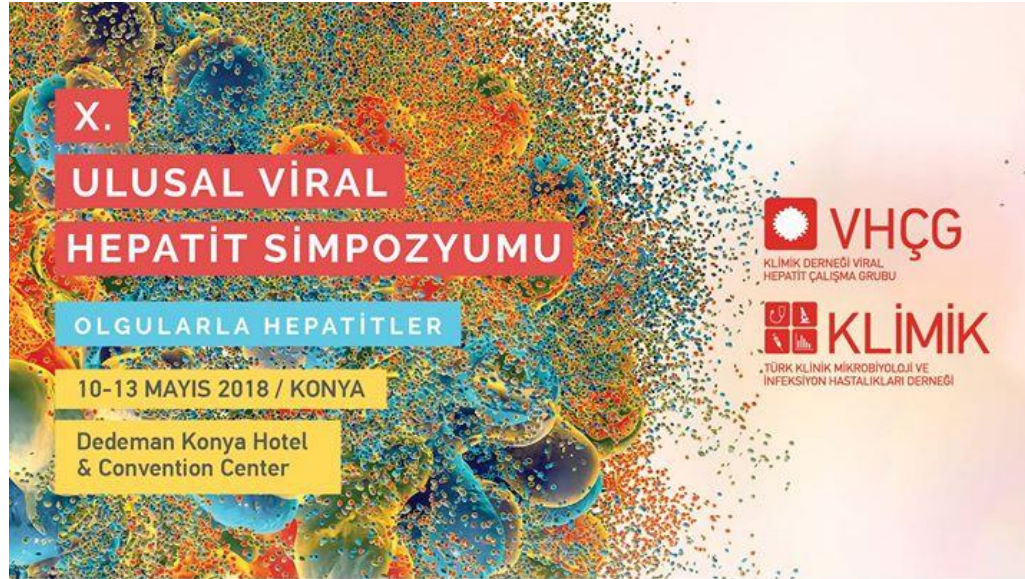


GEBELİK ve HEPATİT B

Dr. Nazlım AKTUĞ DEMİR



X.
ULUSAL VİRAL
HEPATİT SİMPOZYUMU

OLGULARLA HEPATİTLER

10-13 MAYIS 2018 / KONYA

Dedeman Konya Hotel
& Convention Center

VHÇG
KLİMİK DERNEĞİ VİRAL
HEPATİT ÇALIŞMA GRUBU

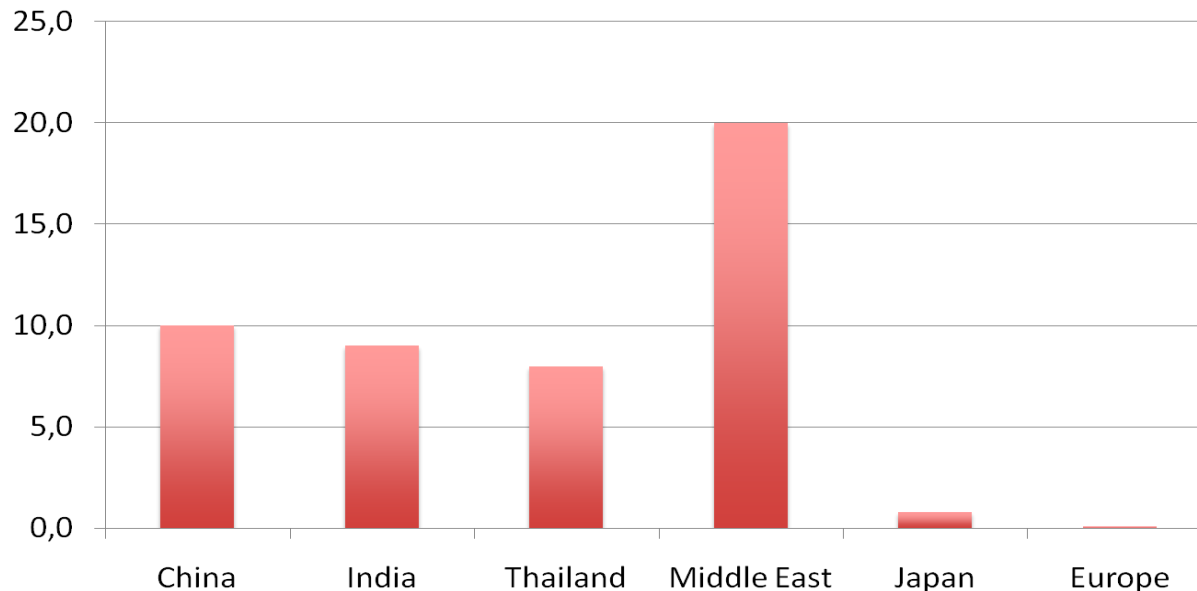
KLİMİK
TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

Gebelerde HBsAg Pozitiflik Oranı

- Gebelikte HBsAg pozitiflik oranı % 0.6- %5.8

Margarikte L et al. Management of Hepatitis B Infection in Pregnancy
Clinical Obstetrics and Gynecology 2018;61:137-45.

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



Ülkemizde Gebelerde HBsAg Pozitiflik Oranı

- 41107 gebede HBsAg pozitifliği %4.3 (1998-2012)
- 7600 gebede HBsAg pozitifliği %1.5 (1995-2015)
- *İlk yıllara göre HBsAg oranlarında azalma

Gebelikte Hepatit B Enfeksiyonunun Seyri

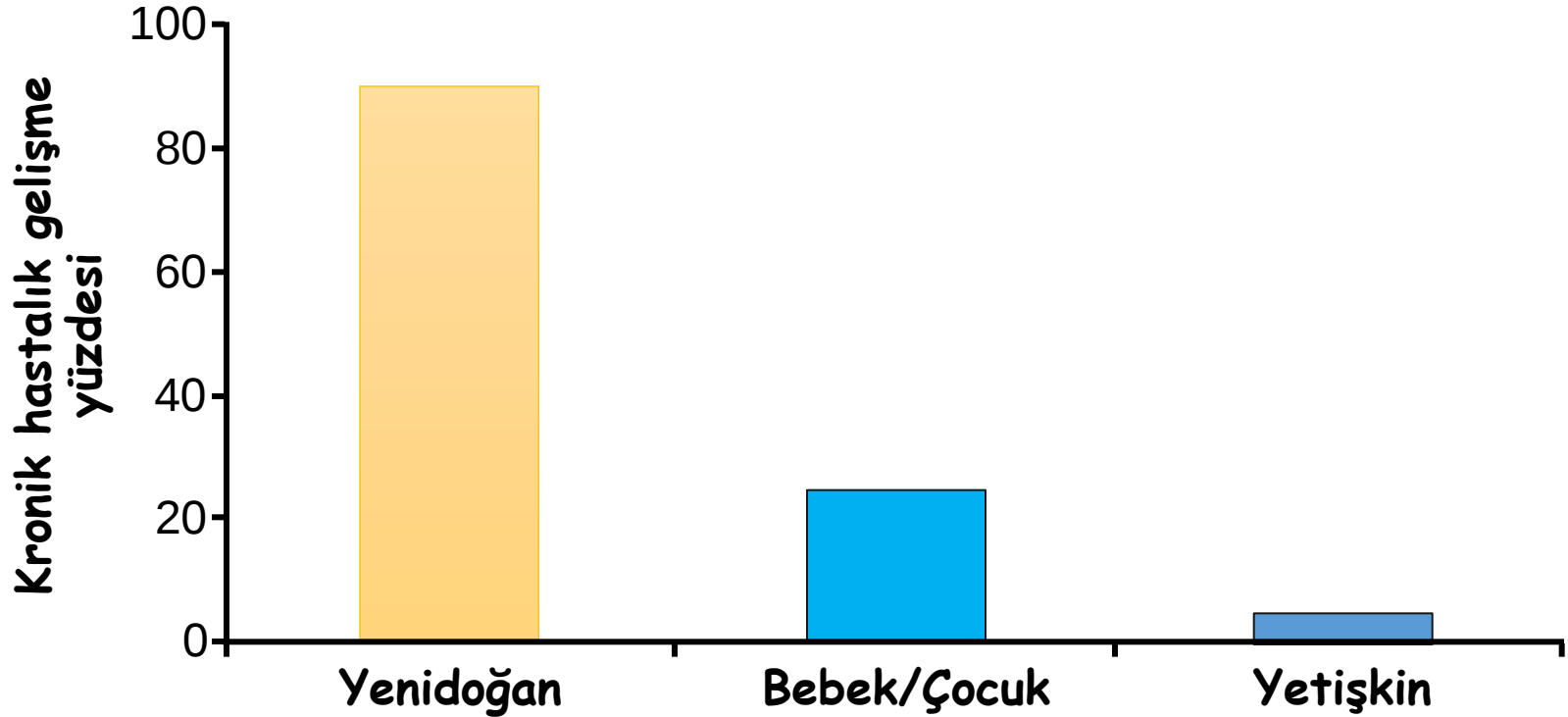
- İlerlemiş karaciğer hastalığı olmayan HBV enfeksiyonu gebede genellikle iyi tolere edilir.
- Olgu raporlarında HBsAg (+) gebelerde gebelik seyri sırasında hepatik dekompanseasyon/fulminan hepatik yetmezlik bildirilmiştir.
- Gestasyonel hipertansiyon, plasental ayrılma, peripartum kanama, diyabet görülebilir.



Terrault NA, et al. Semin Liver Dis. 2007;18-24.
Mahtab MA, et al. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2008;7:161
Shaheen AAM, Liver Int 2010; 30: 275-83.

Hepatit B Enfeksiyonunun Bebeğe Etkisi

- Kronik hastalık gelişme riski enfeksiyonun alındığı yaşla ters orantılıdır.
- Endemik bölgelerde KHB olgularının %50 erken çocukluk döneminde veya intrauterin kazanıldığı bilinmektedir.
- Spontan abortus, erken doğum ihtimali ???



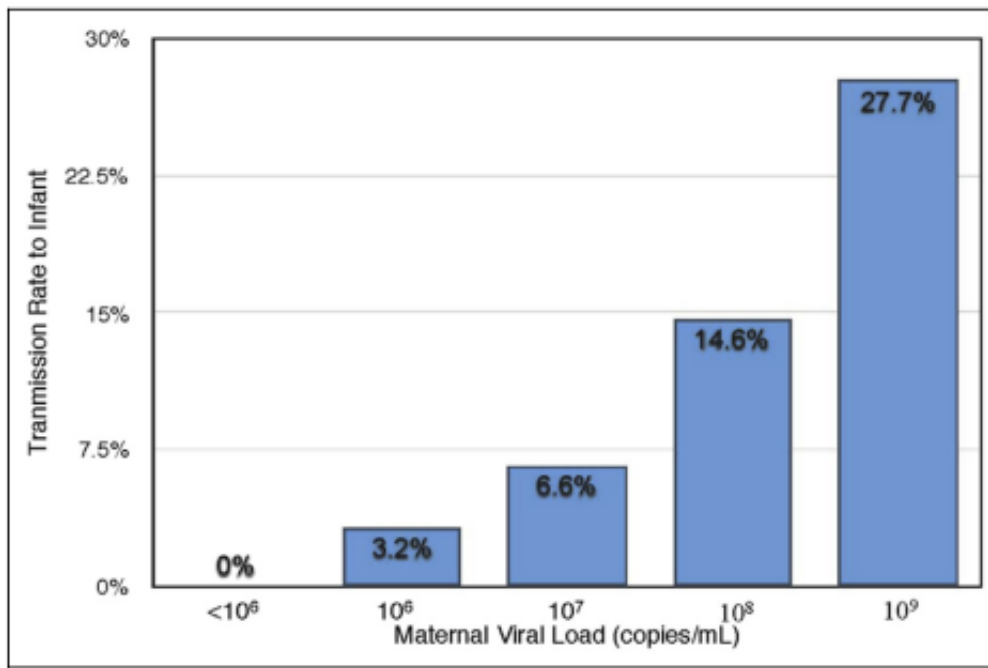
Hepatit B Virüsü Bebeğe Nasıl Geçer?

- İntrauterin bulaşma
- İntrapartum bulaşma
- Postpartum bulaşma

EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the Management of Hepatitis B Virus Infection
Wu TW. Hepatology. 2013;57:37-45.

Intrauterin dönemde ;

- Fetüs plasenta ile korunduğu için intrauterin geçiş riski düşüktür ve bu geçiş annenin viremisi ve plasentada HBV-DNA varlığı ile ilişkilidir .
- HBV DNA düzeyi > 200.000 IU/ml
- HBsAg düzeyi $> 4 \log_{10}$ IU/ml



SOGC Clinical Practice Guideline 2017

- Pan ve ark. HBV DNA seviyesinin **200.000 IU/ml (10⁶ copy/ml)** üzerinde olmasının ve **HBeAg pozitifliğinin** geçiş için önemli risk faktörleri olduğunu, pasif ve aktif immunoproflaksiye rağmen yüksek viremik yüklü annelerden doğan bebeklerde **%8-30** arasında geçiş bildirmiştir.

Pan CQ et al Clin Gastroenterol Hepatol.2012;10:452-9.

Doğum anı;

- Kontraksiyon sırasında anneden bebeğe transfüzyon olasılığı
- Erken membran rüptürü ile fetüsün direkt kan veya sekresyonla teması bulaşma ihtimalini arttırır.
- Sezeryan ve normal doğum arasında fark yok.
- Sezeryan önerilmiyor!

Wang J Chin Med J (Engl) 2002; 115: 1510-2.

Türkiye Viral Hepatitler Tanı Tedavi Kılavuzu 2017

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Cesarean section to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus in China: A meta-analysis

Mei Yang^{1†}, Qin Qin^{2,3†}, Qiong Fang¹, Lixin Jiang¹ and Shaofa Nie^{3*}

- 28 çalışma
 - 9906 vaka
 - Anneden bebeğe bulaş %6.76
 - Sezeryan doğumda %4.37
 - Normal doğumda %9.31
 - Relative risk (RR) 0.51 ($P < 0.001$)
-
- Anne HBV DNA düzeyi ?
 - Annelerin HBeAg durumu ?
 - Bebeklere yapılan postpartum müdahale verisi eksik

Pospartum dönem;

En kısa sürede (12 saati geçmemeli) → Aşı
İmmunglobülin
***%95 koruma

- İntrauterin enfeksiyon
- HBsAg mutasyonları
- Aşının saklanma ve soğuk zincire uyumu
- Aşı takviminin devam edilmemesi

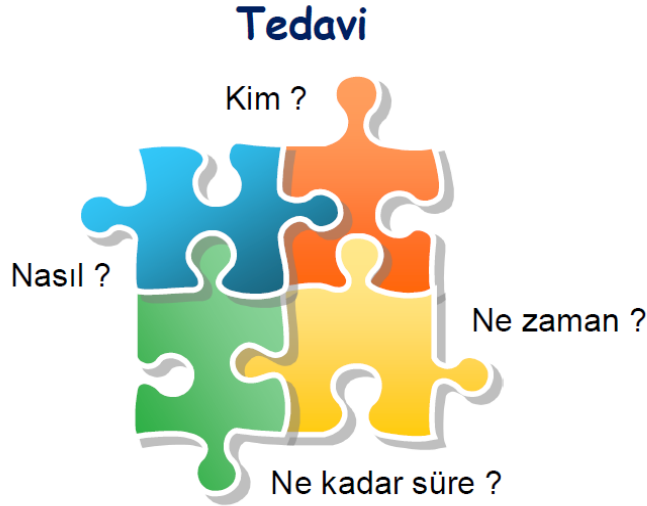
Yakın gelecekte
gebelik planlayan
kadınlar

Gebelikte yeni
teşhis edilmiş
HBV enfeksiyonu
olan kadınlar



Tedavi alırken
oluşan gebelik

Gebelikte Hepatit B Tedavisi



Bireysel değerlendirilir.

1-İnaktif Taşıyıcı

2-İmmüntoleran Dönem

3-KHB hastası erken evre

4-KHB hastası ileri evre

5-Siroz

Table 1. Phases of chronic HBV as proposed by the EASL Guidelines [2].

	HBeAg positive		HBeAg negative	
	Chronic infection	Chronic hepatitis	Chronic infection	Chronic hepatitis
HBsAg	High	High/intermediate	Low	Intermediate
HBeAg	Positive	Positive	Negative	Negative
HBV DNA	$>10^7$ IU/ml	10^4 - 10^7 IU/ml	$<2,000$ IU/ml**	$>2,000$ IU/ml
ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated*
Liver disease	None/minimal	Moderate/severe	None	Moderate/severe
Old terminology	Immune tolerant	Immune reactive HBeAg positive	Inactive carrier	HBeAg negative chronic hepatitis

Gebelikte Hepatit B Tedavisi

1-Karaciğer fonksiyonlarının stabilizasyonu

2-Perinatal transmisyonun önlenmesi



Gebelikte Hepatit B Yönetimi

- 1-İnaktif Taşıyıcı; her trimester başında ALT ve HBV DNA ile takip et
- 2-İmmüntoleran Dönem; HBV DNA $>10^6$ copy/ml 24-28 haftada tedavi başla
- 3-KHB hastası erken evre takip et, tedaviyi doğum sonrasında planla
- 4-KHB hastası ileri evre veya siroz tedavi planla

Gebelikte Hepatit B Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

İlaç	Gebelik kategorisi	Yorum
IFN alfa		Kontrendike
PegIFN alfa		Kontrendike
Adefovir	C	Önerilmiyor
Entekavir	C	Önerilmiyor
Lamivudin	C	Çok sayıda güvenli insan verisi, antiviral direnç riski
Telbivudin	B	Antiviral direnç riski
Tenofovir	B	İlk tercih

Table 2 Landmark study results of nucleos(t)ide analogues in hepatitis B virus infection and pregnancy

Ref.	Medication	Treatment timing	Major adverse events	% of transmission	
				Treatment group	Control group
Han <i>et al</i> ^[14]	LdT 600 mg daily	20 to 32 wk	0%	0%	8%
van Zonneveld <i>et al</i> ^[15]	LAM 150 mg daily	34 wk	0%	12.5%	28%
Pan <i>et al</i> ^[19]	LdT 300 mg daily	23 wk	0%	0%	8.6%
Zhang <i>et al</i> ^[20]	LdT 600 mg daily or LAM 100 mg daily	28 wk	0%	0%	2.8%
Greenup <i>et al</i> ^[21]	TDF 300 mg daily	32 wk	0%	1.1%	20%

Table 4. Comparison of safety and efficacy of lamivudine, entecavir, telbivudine, and tenofovir in pregnant women with CHB.

Nucleos(t)ide analogue	FDA Category	Resistance rate in the literature	Number of found studies/patients	Safety	Effectiveness	Recommendation
LAM	B	High	17/794	Safe, but with a risk of resistance	Effective	Better to be started at the last trimester of pregnancy to minimize the risk of resistance. Breastfeeding during the treatment should be avoided.
ETV	C	Low	2/11	No enough evidence	Effective	Using a category B drug is suggested. Breastfeeding during the treatment should be avoided.
LdT	B	Low	15/2338	Fairly safe	Very effective	Foetus/infants should be monitored for any side effects and abnormalities. Breastfeeding during the treatment should be avoided.
TDF	B	Not reported	12/731	Safe in both typical and drug-resistant patients	Very effective	In patients who develop HBV antiviral drug resistance could be employed safely. Mothers and infants monitored for possible adverse events.

Han L, et al. *World J Gastroenterol* 2011
Deng et al. *Virology Journal* 2012
Celen MK et al. *World J Gastroenterol* 2013
Greenup. AJ. *Journal of Hepatology* 2014
Tavakolpour S, *Infectious Diseases* 2017

- Bebekte anomali gelişme riski normal populasyon ile benzer
- Anneden bebeğe HBV transmisyonunu kontrol gruba kıyasla belirgin olarak azaltmakta
- Tenofovir

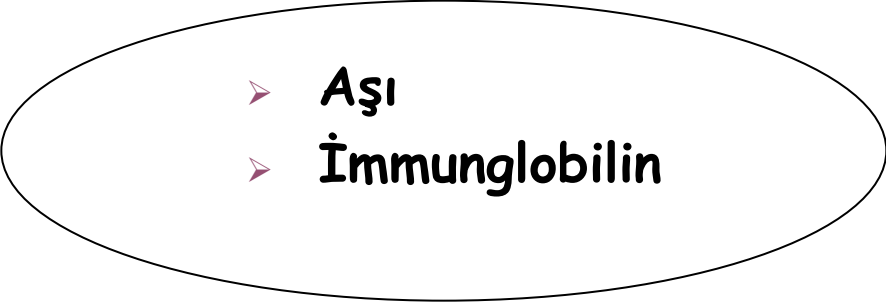
Gebelikte Başlanan Hepatit B Tedavisi Ne Zaman Kesilmeli?

- KHB hastalarında tedavi kesilmemeli
- İmmuntoleran fazda intrauterin geçişi engellemek için başlanan tedaviler doğumu takip eden 3 ay içinde kesilmeli
- 6 ay boyunca aylık ALT ve HBV DNA ile takip edilmelidir.

HBsAg Pozitif Anne Bebeğini Emzirebilir mi?

- 1985-2010 yılları arasında 32 çalışma ve 5650 aşılama programı tam olan bebekte anne ve bebek arasında vücut sıvısı ve kan teması olmadığı sürece anne sütünden geçişin çok düşük olduğu bildirilmiştir.
- Anne sütünün vertikal geçiş riski ile ilişkisi gösterilmemiştir.

Zheng Y, BMC Public Health. 2011 ;11:502.

- 
- Aşı
 - İmmünglobilin

HBsAg Pozitif Tedavi Alan Anne Bebeğini Emzirebilir mi?

- Tenofovirin anne sütündeki konsantrasyonları çok dűşűktűr.
- Tedavisiz HBsAg pozitif annelerde veya tenofovir almakta olan annelerde anne sűtű ile beslenme kontrendike olarak deđildir.

Tűrkiye Viral Hepatitler Tanı Tedavi Kılavuzu 2017

EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the Management of Hepatitis B Virus Infection

EASL 2018



Özet

- HBV enfeksiyonu açısından tüm gebeler taranmalı
- HBsAg pozitif anneden doğan bebeklere aşı+immunglobulin profilaksisi yapılmalı
- HBsAg pozitif gebeler takibe alınmalı, ilk trimesterde;
*** HBeAg, HBV DNA, KCFT, CBC, INR istenmeli
- Takip veya tedavi kararı bireyselleştirilmeli

- İnaktif taşıyıcı her trimester başında HBV DNA, ALT ile takip edilmeli
- HBV DNA düzeyi >200.000 IU/ml veya HBsAg düzeyi $>4 \log_{10}$ IU/mL ise gebeliğin 24-28 haftasından TDF ile antiviral profilaksi başlanmalı ve postpartum 12 hf süre ile devam edilmeli
- İleri evre fibrozisi olmayan gebelerde bebek doğana kadar tedaviye başlanmamalı
- İleri evre fibrozisi veya sirozu olan gebe hasta TDF ile tedavi edilmeli
- HBsAg pozitif tedavisiz izlemde olan veya TDF temelli profilaksi/tedavi almakta olan annelerin emzirmelerinde sakınca yoktur.

OLGU-1

- 24 yaş
- Takipli hasta
- HBsAg (+), HBeAg(-)
- HBV DNA: 650-1100 IU/ml
- ALT:15-20 U/L
- 8 haftalık gebe

İNAKTİF TAŞIYICI

Her trimester başında ALT, HBV DNA
Takip



OLGU-2

- 33 yaşı
- Takipli hasta
- HBsAg (+), HBeAg (+)
- HBV DNA: 10010000/ 12501000 IU/ml
- ALT:15-20 U/L
- 6 haftalık gebe

İMMUNTOLERAN FAZ
24-28. haftada tedavi planla



OLGU-3

- 27 yaşı
- HBsAg (+), AntiHBe (+)
- HBV DNA: 10.000 IU/ml
- ALT:55 U/L, AST:51 U/L
- Evre:2, HAI :7
- 8 haftalık gebe

ERKEN EVRE KHB
Takip
Doğum sonrası tedavi



OLGU-4

- 32 yaş
- HBsAg (+), HBeAg (+),
- HBV DNA > 10⁸ IU/ml
- ALT:214 U/L, AST:186 U/L
- Evre:4, HAI:11
- 8 haftalık gebe

İLERİ EVRE KHB
Tenofovir tedavisi



OLGU-5

- 37 yaş
- HBsAg (+), AntiHBe (+)
- HBV DNA > 10⁷ IU/ml
- ALT:184 U/L, AST:153 U/L
- Evre:4, HAI:13
- Entecavir tedavisi alıyor
- Tedavinin 3. yılı 24 aydır HBV DNA negatif , ALT normal
- 8 haftalık gebe

İLERİ EVRE KHB tedaviye devam
Tenofovir ile değiştir.
ERKEN EVRE KHB tedaviyi kesmek???

In pregnant women already on NA therapy, TDF should be continued while ETV or other NA should be switched to TDF (Evidence level II-2, grade of recommendation 1).

**Bir bilge varmış ;
Ne sorsan cevap verirmiş.**

Onu çekemeyen biri demiş ki:

**- Ona öyle bir soru soracağım ki
kesinlikle bilemeyecek.**

**Ne soracaksın ?
Diye sordukların da ise :**

**- Elimde bir kelebek var.
Ölü mü diri mi ?**

Diye soracağım.

**Eğer diri derse
elimi sıkıp öldüreceğim.**

**Ölü derse de elimi açıp
bırakacağım uçup gidecek.**

**Bilgenin yanına gidiyor ve
sorusunu soruyor.**

- Elimdeki kelebek ölü mü diri mi ? Diyor

Bilgenin cevabı ise müthiş;

- O SENİN ELİNDE ! ...