

Kronik HBV Nedeniyle Tedavi Alan Gebede Yaklaşım

Prof. Dr. Neşe SALTOĞLU
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

- **Kronik hepatit B
infeksiyonunun**

- **Gebeliğe etkisi**

- **Bebeğe etkisi**

Bebeğe olan etki

- Dünyada 350 milyonun üzerindeki hepatit B taşıyıcısının %50sinden fazlasında enfeksiyon perinatal kazanılmıştır.
- Perinatal kazanılmış enfeksiyonun kronikleşme oranları %95
- **Bulaş çoğunlukla doğum sırasında olur**
 - Aşıya rağmen bulaş riski %5-10 oranında olabilir.

Bulaş için risk faktörleri

- Maternal HBV DNA önemli risk faktörü
- HBe Ag pozitifliği=yüksek viral DNA
- Erken doğum
- Uzamış doğum süreci
- Çocukta immunoprofilaksi yapılmayışı

• Pan CQ, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; xxx

İntrapartum süreçte geçiş

- Uzamış doğum süreci **transplental kaçak sonucu** maternal-fetal **mikrotransfüzyona** neden olabilir
- Hastanın HBs antijeni durumu ve kantitasyonu
- **Maternal prenatal HBsAg titresi** kord kanında **>1:2560** olması **transmisyonla güçlü ilişkili**
- Wong WC, et al. Br J Obs Gynecol 1980; 87: 958.

- Hepatit B pozitif anneden doğan bebekte
 - Doğumda HBİg+HBV aşısının başlanması ve takiben 2 doz daha verilmesi HBV transmisyonunu %95 önler.
- Buna rağmen, annenin **yüksek viremisi** nedeni ile hepatit B'li anneden doğan bebeğe (%8-30) virus geçebilir.
- **HBV DNA'nın $\geq 10^8$ kopya/mL** olması bulaşta önemli

Kronik hepatit B infeksiyonlu gebede

- gestasyonel diyabetes mellitus,
- doğum sırasında kanama,
- erken doğum tehdidi belirlenmiş

sıklıkla **aktif karaciğer hastalığının olması ile ilişkilendirilmiş**

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

Tse KY, et al. J Hepatol 2005;43:171-175.



www.shutterstock.com · 55522801

- HBs Ag pozitif taşıyıcılarda gebelik esnasında aktif karaciğer hastalığı gelişebilir,
 - **ALT gebeliğin geç döneminde ve doğum sonrası artmakta**
 - **Hepatik alevlenme**
- Kronik hepatitte akut ekzezarvasyonla fatalite oranları %20-30'lara çıkabilir
- EASL (2009) European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol 50(2):227–242).

Hepatit B'nin gebelikte etkisi

- Kronik hepatit B ile infekte gebelerde gebelik sırasında Siroz insidansı düşük bulunmuş.
- Kortikosteroidlerin düzeylerinde artış gözlenmiştir.
- Gebelik döneminde kronik hepatitli hasta yakın izlenmeli



Soderstrom A, et al. *Scand J Infect Dis* 2003;**35**:814-819. 2. Borg MJ, et al. *J Viral Hep* 2008;15; 37-41

- Sirozlu gebe hastalar
- Kadın doğum uzmanı- hepatolog tarafından yakın izlenmeli
 - 2. trimestir veya doğum sırasında varis kanamaları sorunu
 - Hepatik dekompanasyonu
 - Sarılık
 - Trombositopeni



- **Kronik hepatitli gebe-hepatiti olmayan gebe ile karşılaştırmada iki grup arasında mortalitede anlamlı fark yok.**
- Tse KY, Ho LF, Lao T. The impact of maternal HBsAg carrier status on pregnancy outcomes: a case-control study. J Hepatol 2005;43:771-775.

Gebede HBV DNA düzeyi

- En önemli ve bağımsız risk faktörü

- **Annede HBV DNA seviyesi önemli!**
- HBV DNA 10^8 kopya/mL ise neonatal infeksiyonla ilişki önemli
- HBV DNA $>7-8$ log kopya/mL (>2 milyon) IU/mL) ise risk artmakta
- **HBV DNA $>10^6$ kopya/mL bulaş için önemli sınır**
 - Xiao-Mao Li et al. ,World J Gastroenterol 2003;9(7):1501-1503
 - Liu ve ark

- 1043 gebede ve infantta yapılmış çalışmada
- HBe Ag pozitif olan bazı gebelerde **immunoprofilaksinin yetersiz** kaldığı gözlemlendi.
- Annede HBV DNA $<10^6$ kopya/ mL ise
% 0
- 6-6.99 kopya /mL ise %3.2
- 7-7.99 kopya/mL ise %6.7
- **>8 kopya/mL ise**
%7.6

• Zou H, et al. J Virol Hepatol 2011 (Epub. Print)

- Kronik hepatit B olan gebelerde
- HBe Ag, anti-HBe,
- HBV DNA,
- Hastalığın şiddeti,
- Diğer viral hastalıkların varlığı gibi baz değerlerin bilinmesi önemlidir

Hepatit B pozitif gebenin izlemi

- Yüksek viral yükü olan gebede antiviral tedavi
 - Annede viral yükü azaltır
 - Perinatal transmisyonu azaltabilir.

Kronik hepatit B tedavisi alması planlanan gebe olmayan kadın hastalarda ne yapılmalı?

- Tedaviye başlamadan önce hastanın gebelik isteği konusu tartışılmalı!
- Antiviral tedavi başlananlar doğum kontrolü konusunda sorgulanmalı ve bebeğe olan etkiler hakkında bilgilendirilmelidir.
- Tedavi alırken gebe kalanlar ya da gebe kalmak isteyen kadınlar tedavi sırasında önemli bir sorundur

Antiviral tedavi almakta iken gebe kalanlarda ne yapılmalı?

- Tedaviye devam mı edilmeli?
- Tedavi kesilmeli mi?
- Tedavi deęiştirilmeli mi?
- **Bu konuda standart bir yaklaşım yoktur.**
- Tedavi almakta iken önceden planlanmamış gebeliği olanlarda hasta bazında değerlendirme yapılmalıdır.
- Hiçbir antiviral ajanın gebelikte kullanımı onaylanmamıştır.

Antiviral tedavi almakta iken gebe kalan hastada ne yapmalı?

- Tedavi alırken gebe kalanlarda interferon alıyor ise tedavi hemen kesilmelidir.
- Nükleozid analogları alanlarda tedavi kesilebilir ya da en azından güvenli olduğu bilinen bir ajanla değiştirilebilir.

Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue

Maureen M. Jonas. Liver International 2009; 29(s1): 133–139.

Antiviral tedavi almakta iken gebe kalan hastada ne yapmalı?

- Gebeye tedavinin kesilmesi durumunda karşılaşılabileceği sorunlar ya da tedavinin devamı ile ilgili riskler konusunda bilgi verilmelidir.
- İkinci önemli nokta kullanılan ajanın maternal-föetal tranmisyonu önleyip önlemediğidir.

- **Lamivudin, tenofovir ya da telbivudin almakta iken gebe kalan** kişilere ilacın fetüs üzerine yan etkileri açıklanmalı, onam alındıktan sonra tedaviye devam edilebilir.
- Gebelikte **entekavir ve adefovir kullanım ile ilgili yeterli veri olmadığından gebede devam edilmesi önerilmemektedir.**
 - Bu hastalarda tedavinin değiştirilmesi ve gebenin bilgilendirilmesi önerilir.

- **Bebek yönünden değerlendirme**
 - Gestasyonel dönem 4-14 hafta arası organogenez için kritik dönem
 - İlacın teratojenik etkileri düşünölmeli!

•Anne yönünden değerlendirme

•İlacın kesilmesinin ya da başka bir ilaçla değiştirilmesinin hem kısa dönemde hem de uzun süreli karaciğer hastalığı sonuçlarına etkileri değerlendirilmelidir.

**“Tedavinin kesilmesi
dekompansasyona, hepatik yetmezliğe
giden alevlenmelere neden olabilir.”**

- Sirozdan şüphe edilirse tedavi kesilmemeli!
(düşük platelet sayısı veya USG görüntüleme, klinik bulgular)

- **Gebelik saptanır saptanmaz tedavinin kesilmesi**
 - Hafif hepatiti olan, nüks riski ve hastalığın progresyon riski düşük olanlarda düşünülebilir.
 - Hastaya tedavi kesildiğinde alevlenme olabileceği konusunda bilgi verilmeli ve yakın izlenmeli
 - ALT, HBV DNA bakılması ile yakın takibi,
 - ilave olarak doğum sonrasında tedavi gerekliliği yönünden durum değerlendirme

Bebeğe bulaşın önlenmesi

- **Tedavi kesilen gebenin izlenmesi gerekir**
 - **Yüksek viral yükü olan gebede son trimestirde antiviral başlanması fötal transmisyonu engeller**
 - **Annede alevlenmeleri engeller**

Pan CQ, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; xxx

- **28. haftada tekrar HBV DNA istenmeli**
- **HBV DNA >10⁶ kopya/mL ise tedavi başlanması düşünölmeli** ve doğumda bebeğe immunoprofilaksi başlanılmalı
- HBV DNA <10⁶ kopya/mL ise sadece doğumda bebeğe profilaksi yapılması (HBIG+hepatit B aşısı) yeterli

- **Annenin önemli fibrozu varsa tedavi kesildiğinde alevlenme riski nedeni ile tedavi sürdürülmelidir.**
- Tedavi kesildiğinde reaktivasyonla ve hatta dekompanse karaciğer hastalığı ile sonuçlanabilecektir.
- Annenin sağlığındaki bu etki fötüsü da etkileyebilecektir

- **Bilinen şiddetli fibrozisi olan gebelerde Gebe ile tedavinin yararları ve riskleri hakkında tartışarak onam alındıktan sonra tedavinin devamı ya da uygun bir diğer seçenikle tedavinin geçici olarak değiştirilmesi planlanır.**

- Gebelik kategorisi B olan bir ilaçla değiştirme ya da deneyim fazla olduğu için Lamivudine geçilmesi gibi

Hepatit B Tedavisinde Gebelik Kategorisi

Antiviral	Gebelik kategorisi
IFN alfa-2b	C
PegIFN alfa-2a	C
Adefovir	C
Entekavir	C
Lamivudin	C
Telbivudin	B
Tenofovir	B

Drugs [package insert].

FDA Classification of Drug Safety During Pregnancy

A	Controlled studies in women fail to demonstrate a risk to the fetus and the possibility of fetal harm appears remote
B	Either animal reproduction studies have not demonstrated a fetal risk, but there are no controlled studies in pregnant women, or animal reproduction studies have shown an adverse effect (other than a decrease in fertility) that was not confirmed in controlled studies
C	Either studies in animals have revealed adverse effects on the fetus (teratogenic or embryocidal or other), and there are no controlled studies in women or studies in women and animals are not available; drugs should be given only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus
D	There is positive evidence of human fetal risk, but the benefits from use in pregnant women may be acceptable despite the risk (eg, if the drug is needed in a life-threatening situation or for a serious disease in which safer drugs cannot be used or are ineffective)
X	Studies in animals or human beings have demonstrated fetal abnormalities or there is evidence of fetal risk based on human experience, and the risk of the use of the drug in pregnant women clearly outweighs any possible benefit; the drug is contraindicated in women who are or may become pregnant

1. trimestirde Hepatit B için antiviral kullananlarda doğum defekti prevalansı

Antiviral	Defekt/canlı doğum	Prevalans, % (95%CI)
Lamivudin	93/3226	2.9 (2.3, 3.5)
Tenofovir DF	16/678	2.4 (1.4, 3.8)
Adefovir dipivoksil	0/37	0
Entekavir	0/8	0
Telbivudin	0/3	0

a. Data collected January 1, 1989 – January 31, 2009; APR interim report issued June 2009

Drug	FDA Pregnancy Category*	Results of Animal Studies	No. of Women Treated
Lamivudine	C	<ul style="list-style-type: none"> ■ Not teratogenic in rats or rabbits to 35 times the human dose ■ Embryotoxic at human doses in rabbits but not in rats 	> 4000
Adefovir	C	<ul style="list-style-type: none"> ■ No toxicity in rats or rabbits to 23 times the human dose ■ Embryotoxic and teratogenic at 38 times the human dose 	14
Entecavir	C	<ul style="list-style-type: none"> ■ No toxicity in rats or rabbits to 228 times the human dose ■ Embryotoxic and teratogenic at 883-3100 times the human dose in rats and rabbits 	41
Telbivudine	B	<ul style="list-style-type: none"> ■ No toxicity in rats or rabbits at doses up to 125 times the human dose (1000 mg/kg) 	--
Tenofovir	B	<ul style="list-style-type: none"> ■ No toxicity in rats or rabbits at 15-19 times the human dose 	HIV-infected women only

*FDA pregnancy category B = no evidence of risk in humans; category C = risk cannot be ruled out.

Hangi antiviraller kullanılabilir?

- Telbivudin, Tenofovir, Lamivudin kullanılabilir.
- Gebelikte lamivudin ve tenofovirle güvenlik verileri daha güçlü
 - Gebelikte HIV tedavisindeki kullanımları nedeni deneyim fazla!
- APASL Guidelines 2009
- EASL Guidelines 2009
- VHSD Rehber 2011
- Tran T. Cleveland Clinic J Med 2009; 76: S25.
- Yogeswaran and Fung. Korean J Hepatol 2011;17:1-8

Lamivudin (LAM)

- LAM kategori C
- LAM kronik hepatit B'li gebelerde son trimestirde kullanıldığında güvenli
 - Van Zonnevel M, et al. J Viral Hep 2003; 10: 294.
 - Van Nunen AB, et al. J Hepatol 2000; 32: 1040.
- **10.094** HIV hastasında veya HBV ile koinfekte HIV li gebe kadınlarda deneyim
- Yeni doğanda defekt oranı : Antiviral tedavi almayan kadınlardaki orana benzer
 - ilk trimestirde %3.1
 - 2/3. trimestirde %2.7
- Pan CQ, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; xxx

A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus

- Lamivudin tedavisinin 28. haftada başlanması transmisyonu önlemede etkili
- LAM güvenli, eğer maternal HBV $<10^6$ ya düşürülür ise geçiş önlenebilecektir.

Han L, et al. *World J Gastroenterol* 2011 October 14; 17(38): 4321-4333

- LAM tedavisi almakta iken gebe kalan 38 olgu
- 32'sinde HBeAg kaybı,
- %26'sında tedavinin sürmesi ile anti-HBe serokonversiyonu
- Dirençli mutasyon oranı %11
- Yeni doğanların hiçbirinde ilk yılda HBsAg pozitifliği yok
- Sadece pasif-aktif immunizasyon uygulanan kontrol grupta bebeklerin %26'sında HBV enfeksiyonu gelişti

• Su GG, Pan KH, Zhao NF, et al. World J Gastroenterol 2004;10(6):910–2.

Telbivudin

- Telbivudin gebelik kategorisi B
- 600mg/gün
- Plasebo kontrollü prospektif çalışma
- HBV DNA > 10⁶ kopya/mL olan gebelerde
- Telbivudin grubunda tedavi alan 15 olguda bulaş oranı %0
- Tedavi verilmeyen grupta %8 p < 0.001
- İstenmeyen etki, konjenital defekt gözlenmedi.
- Han G-R, et al. J Hepatol 2011; 55: 1215.

Telbivudine Prevents Vertical Transmission from HBeAg-Positive Women With Chronic Hepatitis B.

- Open-label, Prospektif çalışma
- Kronik HBV 88 HBe Ag pozitif gebe , HBV DNA >6 log(10) kopya/mL
- 2./3. trimestirde
- 53 hastaya telbivudin başlandı
- 35 kontrol
- Doğum sonrası bebeklerde her 2 grupta da standart profilaksi uygulandı.
- Tedavi grubunda yetersizlik yok(P = .029).
- Kontrol grubunda %8.6
- [Yan etki belirlenmedi](#)

- [Pan CQ,et al Clin Gastroenterol Hepatol.](#) 2012 Feb 14. [Epub ahead of print

- **306 kronik HBV enfeksiyonlu gebe**
- Hiçbir ilaç kullanmayan 270 gebe ile karşılaştırıldı.
- Gebeliğin geç döneminde telbivudin uygulanması intrauterin enfeksiyonu önlemede etkin bulunmuş,
- Tedavi sırasında önemli yan etki ve komplikasyon saptanmamış

Deng M, Zhou X, Gao S, et al. Virology 2012;
9:185.

Tenofovir

- Tenofovir gebelik kategorisi B
- İlk seçenekler arasında
- Prospektif çalışma yok
- Ancak 1731 gebede retrospektif analiz
- Doğumsal defekt oranı ilk trimestirde
 - %2.4
 - 2/3. trimestirde %2
 - Tenofovir almayanlara benzer
- **Doğumdan sonra tedavi ihtiyacı olanda da direnç olmaması açısından uygun seçenek**
 - Ancak Süt verme kısıtlanmalı

- Tenofovirin kemik üzerine etkisi nedir?
- HIVli hastalarda kemik dansitesinde azalma ile ilgili bazı veriler mevcut
- Hastaya ilaç hakkındaki potansiyel riskler anlatılmalı. ●

Tran T. Cleveland Clinic J Med 2009; 76(3): S28

- **Tenofovir etkinlik, yüksek direnç bariyeri ve gebelikteki güvenlik profili nedeni ile ideal seçenek**
- **Lamivudin gebelerde güvenli , ancak uzun süre kullanımda direnç oranı yüksek.**
- **Bu seçimlerde annenin viral yükü önemli!!**

- Gebeliğin 3. trimestirinde başlanan tedavinin sonlanması konusunda yeterli veri yok!
- Tedavinin sonlandırılması kararı hasta bazında düzenlenmelidir.
- Biyopside Şiddetli hepatiti olan ve emzirmeyen annelerde tedaviye devam etmesi önerilir.
- Hafif şiddetli hepatiti olan olgular tedaviyi kesip alevlenme yönünden izlenir.
- Bu dönemde Hepatik alevlenme yönünden anne yakından izlenmeli

Doğum sonrası izlemi nasıl olmalı?

- Hepatik alevlenmeler sıklıkla gebeliğin son trimestirinde (%45) veya
- Doğum sonrası 6 ay içerisinde de görülür.
- Bu alevlenmeler antiviral tedavi ile önlenir.
- Gebeler bu süreçte yakından izlenmelidir.
 - 1, 3, 6, aylarda ALT ve HBV DNA bakılır.

- terBorg MJ, et al. VJ Viral Hep 2008; 15: 37.
- Nguyen G, et al. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29: 755.

Lamivudinle tedavi

- Doğum sonrası 4. haftada tedavi kesilenlerde hepatik alevlenme %62 oranında
- Tedaviye devam edilen grupta hepatik dekompanseasyon görülmedi.
- Xu WM, et al. J Viral Hepat 2009; 16: 94.
- Laktik asidoz ve hepatit steatoz sendromu gebe hastalarda bildirilmiştir.
- 3. trimestirde nükleozid analogu kullanan hastada karaciğer enzimlerinin ve elektrolitlerin yakın takibi

- Hepatit B'nin bulaşını önlemede en iyi yol HBIG+ HBV aşısı
- Annenin HBV DNA düzeyleri transmisyon riski ile ilişkili
- Doğurganlık çağında kadında HBV tedavisine başlamadan önce hasta ile aile planlaması tartışılmalı
- Tedavinin gerekliliğini belirle, mümkünse bekle
 - İlerlemiş hastalıkta endike olabilir
- Gebelik sırasında tedavinin güvenliği ile ilgili datalar çok fazla değil
- Tedavi 3. trimestirde düşünülebilecek
- Eğer gebelik nedeni ile sonlandırılır ise alevlenmeleri izle

Sonuç olarak; HBV ile infekte gebeler için öneriler



- **Hafif şiddetli hastalık, düşük viremi**
 - Gebelik öncesi tedavi
- **Orta derecede şiddetli hastalık, siroz yok**
 - Gebelik öncesi tedavi, eğer yanıt vermişse gebelik öncesi tedaviyi kes
- **İleri derecede karaciğer hastalığı**
 - Tedavi başla ve gebelik süresinde devam et, doğumdan sonra sürdür
- **Hafif şiddetli hastalık yüksek viremi**
 - Son trimestirde kategori B ilaçlarla tedavi et.

Wedemeyer H, et al. Dtsch Med Wochenschr. 2007;132:1775-1782.
EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol. In press.


IF YOU HAVE HEPATITIS B, PROTECT YOUR BABY

USE THIS CHART TO TRACK YOUR CARE AND YOUR BABY'S CARE

If you have hepatitis B, the virus can be transmitted to your newborn through your blood at birth. The baby can then carry this serious disease for a lifetime. To prevent infection, make sure your baby is protected with immunizations. Also, see your doctor regularly to take care of your hepatitis B and avoid liver damage.

DURING PREGNANCY

- Get blood tests.

 Hep B Viral Load
Liver tests
Hep B e antigen

If your disease is severe, your doctor may talk to you about taking hepatitis B medication.

- Make sure your spouse and those living with you are tested for hepatitis B.
- See a doctor regularly for hepatitis B.



AT BIRTH

- Tell the staff at the hospital you have hepatitis B.
- Baby must receive 2 shots within 12 hours of birth to protect from infection.



One shot of hepatitis B immunoglobulin (HBIG)



1st shot of the hepatitis B vaccine

Once baby gets the HBIG shot and hepatitis B vaccine, it is safe to breastfeed. Hospital staff will give you an immunization card to track baby's shots. Bring this card to all of your baby's doctor visits.

AFTER DELIVERY

1-2 MONTHS

- Make sure your baby receives the 2nd shot of the hepatitis B vaccine.




6 MONTHS

- Make sure baby receives the 3rd shot of hepatitis B vaccine. This shot should not be given before 6 months, or baby will not be protected.



9-15 MONTHS

- Make sure baby gets a blood test to check if he or she is protected after the shots. This is special for babies born to mothers with hepatitis B.

 HBsAg
HBsAb

Check the test result:
_____ Protected
_____ Not Protected*
_____ Infected

* If baby is not fully protected from hepatitis B, the doctor will repeat the vaccines.

IF YOUR BABY IS CARED FOR IN CHINA

- The caretaker must tell the new doctor that baby's mother has hepatitis B. It is very important to make sure the baby gets the 2nd and 3rd dose of the vaccine.
- Your baby must get the 3rd shot at 6 months and not earlier.
- Ask the doctor to test your baby by 15 months to check if he or she is protected from hepatitis B. This is not done for all babies, so the caretaker should request it because it is important for your baby. Keep a copy of the results.
- When your child returns to the United States, bring your child's vaccination records from China, and schedule a check up for your child. Immunization records are needed for children to enter to school.



CHARLES B. WANG
COMMUNITY HEALTH CENTER
五島康社區醫療中心

The Charles B. Wang Community Health Center encourages electronic or print redistribution of this material for non-profit purposes, provided that you acknowledge this material as the health center's work product. Unauthorized, for-profit redistribution is not allowed. The content of this brochure has been reviewed by clinical staff. The content is not a substitute for professional medical advice. See your doctor if you have questions about a medical condition. Health Education Department (212) 966-0461. 09/2010