

Gebelikte Tespit Edilen HBV İnfeksiyonunda Yaklaşım

Dr. Celal AYZAZ

**Dicle üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı /DİYARBAKIR**

Annede kronik hepatit B mevcut ise

- * Annede HBeAg pozitif ise bebeğe bulaşma riski %70-90 iken HBeAg negatif ise bu risk %10-40 oranındadır.
- * Bebek doğar doğmaz HBİG ile pasif ve Hepatit B aşısı ile aktif immünoproflaksi durumunda risk %5-10 oranındadır.
- * Bu infeksiyon oranı annenin yüksek miktarda viral yükü (HBV-DNA),intrauterin infeksiyon olması veya HBV yüzey proteininde mutasyon varlığı ile ilişkili olabilir.

Annede kronik hepatit B mevcut ise

- * Kronik hepatit B'li anne bebeğini doğumdan sonra pasif ve aktif immüno-proflaksi uyguladıktan sonra bebeğini emzirebilir.
- * 2002 yılında Hill ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 101 bebek anne sütü ile beslenirken 268 bebek mama ile beslenmiş. Mama ile beslenen bebeklerin 9 (%2.4) HBsAg pozitif bulunurken, anne sütü beslenen bebeklerin hiçbirinde HBsAg pozitifliği bulunmamış.

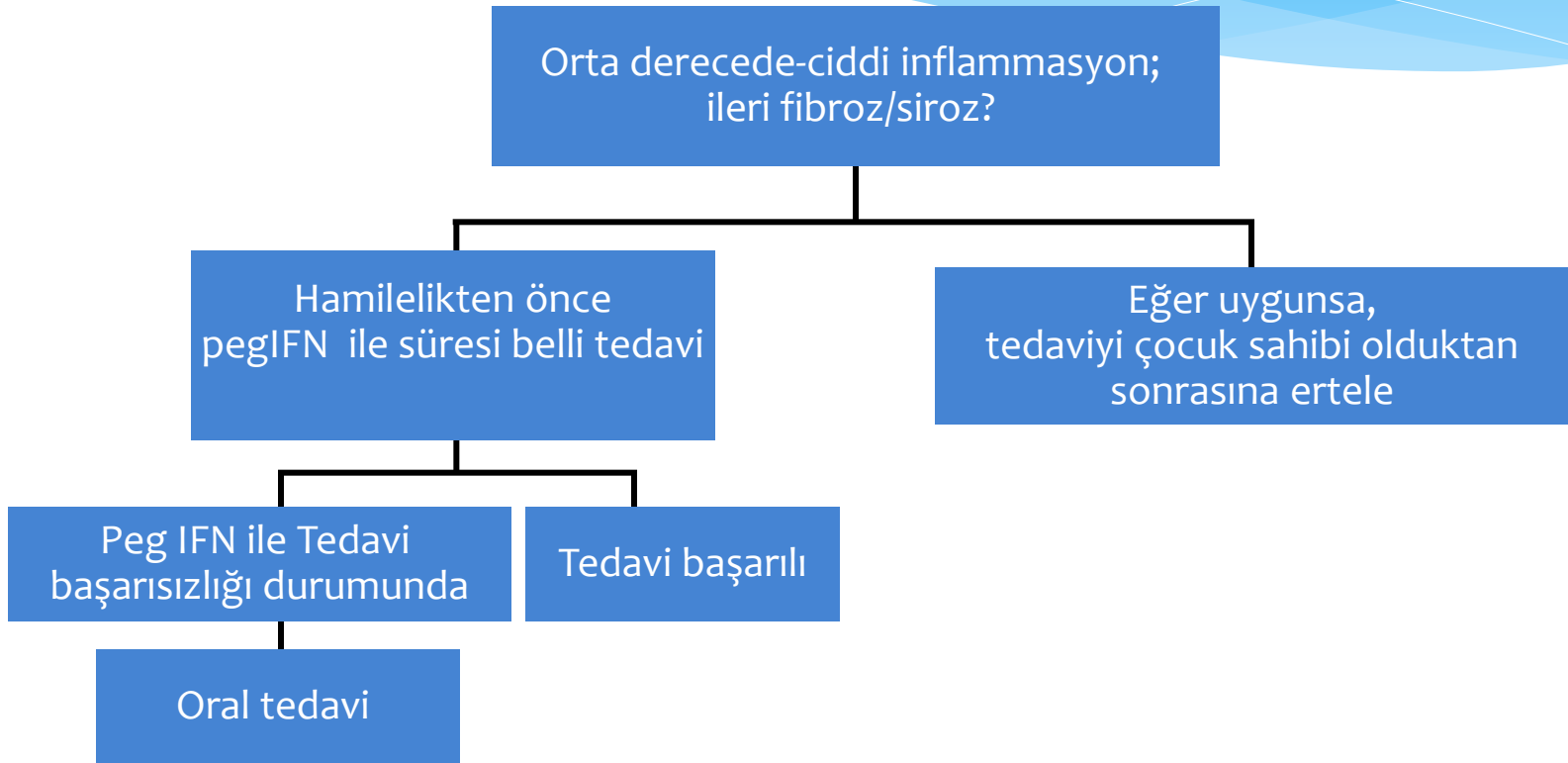
Kronik hepatit B infeksiyonu olan gebelerden

- * HBeAg, AntiHBe, ve HBV-DNA Hastalığın şiddeti ve diğer viral hastalıkların varlığı konusunda aydınlatıcı bilgi verebilir. HBV-DNA $>10^6$ kop/ml veya 2×10^5 IU/ml ise bulaşma ihtimali yüksek.
- * HBeAg pozitif, başlangıç HBV-DNA $<10^6$ kopya/mL veya
- * HBeAg negatif HBV-DNA $<10^5$ kopya/mL olan hastalarda izlenmek üzere tedavi bekletilebilir.
- * Gebeliğin 26-28. haftasında testler tekrarlanır.

HBV-DNA'nın bulaştaki rolü

- * Yapılan çalışmalarda hamilelerde viral yük (HBV-DNA) $> 8 \log_{10}$ copies/mL veya $7.3 \log_{10}$ IU/mL ne kadar yüksek ise yeni doğana bulaşın daha fazla olacağı bildirilmekte.
- * Bu nedenle HBV-DNA oranı yüksek olan hamilelerde doğum öncesi geçişi azaltmak için antiviral verilmesinin geçişi engelleyeceği savunulmaktadır.

Çocuk sahibi olmayı düşünen ailede tedavi algoritması.



1

- * HBsAg pozitif ve HBV-DNA $>7 \log$ IU/MI olan gebelere üçüncü trimestirde oral antiviral tedavinin kullanılması alevlenmeyi önlemede yararlı olabilir.
- * Gebeliğin son trimestirinde HBV-DNA $>10^7$ kopya /mL olan veya önceki gebeliğinde hepatit B pozitif hikâyesi olup HBV-DNA $>10^6$ kopya/mL olanlarda antiviral tedavi başlanmalı.
- * Antiviral tedavi başlamak için HBV-DNA kat-off değeri ne olmalı.
 - * $> 8 \log_{10}$ IU/mL: tedavi et
 - * $6-8 \log_{10}$ IU/mL: tedavi gerekli olabilir.
 - * $< 6 \log_{10}$ IU/mL: tedavi gerekmez.
- * Burk 1994; Xu 2009; Zonneveld 2003

2

- Tedavi gebeliğin 28-30. Haftaları arasında başlanıp doğum sonrası 4. Haftasına kadar sürdürülür. Tedavi kesilmeden önce hasta bazında değerlendirme yapılmalıdır.
- * Başlangıç HBV-DNA'sı yüksek, fibrozisi yüksek ve sirozu olan hastalarda tedavi önerilir.
- * Tedavinin sonlandırılması kararı hasta bazında olmalı. Tedavi sonlanmasından itibaren hasta 1,3,6 aylarda ALT ve HBV-DNA bakılarak yakın takibe alınmalıdır. Tedavinin kesilmesini takiben hepatit alevlenmesi HBeAg serokonversiyonu ve Anti-HBe gelişimi açısından değerlendirilebilir.

3

- * Gebelikten önce sirozu olanlarda da lamivudine, Telbivudin/tenofovir ile antiviral tedavi başlanması ve gebenin yakın izlemi önerilir.
- * Persistan aktif karaciğer hastalığı olan, ALT'si yüksek, HBV-DNA düzeyleri artmış veya önemli hepatik fibrozu saptanan gebelere gebeliğin erken döneminde dahi tedavi düşünülebilir.

Tedavi almakta iken hamile kalanlar veya gebelik isteyenlerde yaklaşıım 1

- * Antiviral tedavi başlananlar doğum kontrolü konusunda sorgulanmalı ve ilaçların bebeğe olası etkileri konusunda bilgilendirilmelidir.
- * Tedaviyi almakta iken gebe kalanlarda iki seçenek vardır. Birinci seçenek hafif hepatiti olan, nüks riski ve hastalığın ilerleme riski düşük olanlarda tedavinin kesilmesi ve hepatik alevlenme yönünden ALT ve HBV-DNA yönünden yakın takibi ayrıca doğum sonrasında tedavi gerekliliği yönünden durum değerlendirilir.

2

- * İkinci seçenek ise tüm seyir boyunca LAM, telbivudin veya tenofovir antiviral tedavisinin ardışık kullanılmasıdır.
- * Tedavi almakta iken önceden planlanmamış gebeliği olanlarda hasta bazında değerlendirme yapılmasıdır. Hiçbir antiviral ajanın gebelikte kullanımı onaylanmamıştır. Bu nedenle gebelik ortaya çıktığında tedaviye gebelik süresince devam edip edilmeyeceği kararı veya tedavinin hemen kesilmesi kararına gereksinim vardır.

3

- * Gebeye tedavinin kesilmesi durumunda karşılaşılabileceği sorunlar ve ya tedavinin devamı ile ilgili riskler konusunda bilgi verilmelidir.
- * Tedavi alırken gebe kalanlarda interferon alıyor ise tedavi kesilmelidir. Nükleozid analogları alanlarda ya tedavi kesilmeli veya en azından güvenli olduğu bilinen bir ajanla değiştirilmelidir. Diğer önemli bir nokta kullanılan ajanın maternal-föetal geçişi önleyip önlemediğidir.

4

Gebelik süresince bütün kararlarda annenin sağlığı ve fetüs bağımsız olarak düşünölmelidir. Fötüs yönünden bakıldığında en önemli karar erken embiryogenez süresince ilaca ilişkin risklerdir. Anne yönünden bakıldığında ilacın kesilmesinin ya da başka bir ilaçla değiştirilmesinin hem kısa dönemde hem de uzun süreli karaciğer hastalığı sonuçlarına etkileridir. Genelde eğer annenin önemli fibrozu varsa tedavi kesildiğinde alevlenme riski nedeniyle tedavi sürdürölmelidir. Zira tedavi kesildiğinde reaktivasyonla ve hatta dekompanse karaciğer hastalığı ile sonuçlanabilecek olmasıdır.

5

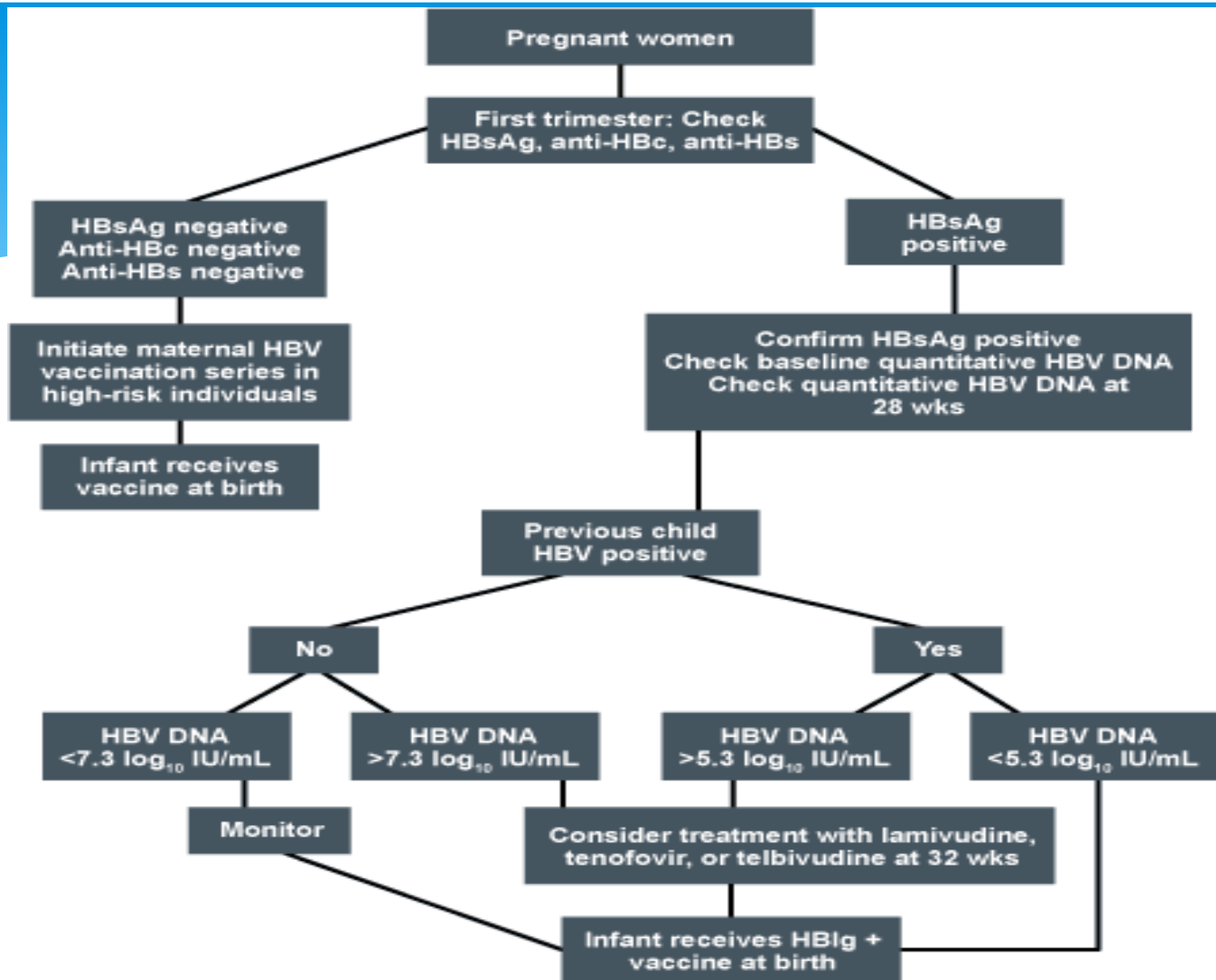
- * Annenin sağılığındaki bu etki f6t6su'da etkileyecektir. Su ve arkadaşlarının çalışmasında LAM tedavisi almakta iken gebe kalan 38 olguyu değerlendirdikleri çalışmada, 32 olguda HBeAg kaybı, %26'da tedavinin s6rmesi ile Anti-HBe serokonversiyonu g6r6lm6ř. Direnç mutasyon oranı %11 bulunmuş. Yeni doğanların hiçbirinde ilk yılda HBsAg pozitifliği bildirilmemiş. Anti viral verilmeyen sadece pasif-aktif immunizasyon uygulanan kontrol grubundaki bebeklerin %26'da HBV infeksiyonu gelişmiş.

6

- * Antiviral tedavinin avantajları güçlü antiviral süpresyon ve perinatal geçişte azalmayı sağlaması. Önemli hala çözülmemiş sorun olarak yüksek düzeyde HBV-DNA varlığında düşük bariyerli bir ilaç kullanımında annede ilaca karşı direnç gelişimi, tedaviyi kesince alevlenme ve tedavide kullanılan antivirallerin emzirme için kontrendikasyon oluşturmasıdır.

7

- * Lamivudin tedavisi alan gebelerin %62'de tedavi kesilmesini izleyen alevlenme gözlenmiş. Eğer anne doğumdan sonra bebeğini emzirmek isterse tedavi doğumda sonlandırılmalıdır. Tedavinin kesilmesini takiben anne ALT ve HBV-DNA artışı açısından ve tedaviye yeniden başlayabilmesi için yakından takip edilmelidir.



HBIg, hepatitis B immune globulin.

2013 yılı Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee verileri

- * Genel popülasyonda 1989-2003 yılları arasında her 100 canlı doğumda defekt %2.72 iken Doğumun ilk 7 gününde bu oran %2.09 bulunmuş.
- * APRCS 2013 verilerine göre tenofovir içeren tedavi rejimlerinde bu oran ilk trimesterde %2.3 iken 2.ve 3.trimesterde bu oran %2.2 bulunmuş ve tenofovir içeren rejimlerin defekt oluşturma riskini artırmadığı bildirilmekte.

Hamilelikte antiviral kullanımının avantaj ve dezavantajları

Antiviral ajan	FDA hamilelik kategorisi	1.trimesterde canlı doğumda defekt.	2 ve 3.trimesterde canlı doğumda def.	Avantaj ve dezavantaj.
Adefovir	C	0 0/48	0 0/0	Tavsiye edilmiyor
Entekavir	C	0 1/50	0 (0/2)	Tavsiye edilmiyor
Lamivudin	C	3.1 (135/4273)	2.8 (198/6989)	Direnç nedeniyle ilk tercih antiviral olarak önerilmiyor.
Telbuvidin	B	0 (0/10)	0 (0/14)	Direnç nedeniyle ilk antiviral olarak önerilmiyor.
tenofovir	B	2.3 (42/1800)	2.2 (20/894)	Kapsamlı insan güvenliği verileri.

Antivirallerin sınıflama kriteri

- * FDA in-vitro ve hayvan çalışmalarının sonucuna göre
- * Telbivudin ve tenofoviri B grubu olarak
- * Adefovir, entekavir, lamivudin ve interferonu C grubu olarak değerlendirmiş.
- * Antiretroviral gebelik kayıtları verilerine göre: İnsanlarda yapılan çalışmalara göre lamivudin ve tenofoviri birinci trimestr dahil güvenli olarak değerlendirmiş.
- * Perinatal geçişi önlemek için antiviral tedavinin klinik çalışma sonucuna göre: özellikle üçüncü trimesterde lamivudin ve telbivudinin güvenli olduğu bildirilmekte.

1. Antiretroviral Pregnancy Registry. December 2012. 2. Xu WM, et al. J Viral Hepat. 2009;16:94-103.
3. Shi Z, et al. Obstet Gynecol. 2010;116:147-159. 4. Han GR, et al. J Hepatology. 2011;55:1215-1221.
5. Pan CQ, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10:520-526.

Antiretroviral Gebelik Kayıtlarının güvenirliliği

- * Gönüllü raporlamalara bağlı olması
- * Bilgiler yorumlanmış ancak doğrulanmamış olması
- * Uzun süreli takiplerin sınırlı olması
- * Veriler sadece canlı doğumları kapsamakta olması
- * Düşük veya sonraki gelişme geriliği ile ilgili verilerin olmaması.
- * HBV monoinfeksiyonu için kullanılan antiviral ile sınırlı veri mevcut olması nedeniyle özellikle (adefovir, entecavir ve telbivudine ait vaka sayıları genellikle yüzün altında) olması nedeniyle daha çok çalışmaya ihtiyaç var.

Kronik HBV infeksiyonu olan annede hangi nükleos(t)it analogu

- * İlk trimester dahil bebek için güvenli olan;
- * Lamivudin, tenofovir, telbivudin
- * Direnç açısından risk;
- * Lamivudin, telbivudin, tenofovir
- * Tercih edilen;
- * Tenofovir
- * Güvenli, güçlü, direnç riski düşük ilacı uygula.
- * Hasta ve eşi ile ilacın risk ve faydalarını paylaş.

Antiviral tedavi alan kadın bebeğini emzirmek isterse

- * Antiviral aldığı dönemde annenin bebeğini emzirme isteği genellikle tavsiye edilmez.
- * Çünkü nukleos(t)it analogları anne sütüne geçer.
- * Tenofovir düşük oral biyoyarımı olan bir ön ilaçtır.
- * 2 maymunda uygulanan tenofovir sütteki oran serumdaki oranın % 2-4'ü kadar bulunmuş.
- * HIV infekte 5 kadında önerilen oral bebek dozlarında anne sütünde % 0.03 oranında tenofovir tespit edilmiş.
- * Mevcut veriler tenofovirin güvenli olduğunu göstermektedir.

Van Rompay K, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49:2093.

Benaboud S, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:1315.

Antiviral almakta iken hamile kaldığında

- * Tedavi endikasyonunu gözden geçir;
- * İleri fibroz ve siroz; tedaviye devam
- * Başlangıç/ orta düzeyde hastalık veya kesin olmayan endikasyonda; tedaviyi kes
- * Tedaviyi sonlandırma noktasına erişip erişmediğini değerlendir; HBeAg serokonversiyonu; tedaviyi kes?
- * Anne ve fetüs için fayda/zarar riskini değerlendir.

Antiviral almakta iken hamile kaldığında

- * Tedavi devam ederken güvenilirliği değerlendird.
- * Tenofovir alıyorsa tedaviye devam edecek
- * Lamivudin ve telbivudin alıyorsa; HBV-DNA belirlenmiyecek düzeyde ise: tedaviye devam.
- * HBV-DNA pozitif ise alevlenme riskine karşı tenofovire geçiş yap.
- * Adefovir, entekavir veya pegIFN alıyorsa tenofovire geçiş yap.
- * Tedavi kesildiğinde veya değiştirildiğinde hepatik flear açısından değerlendir.

Tedavi sonrası alevlenme riski nedir?

- * Genellikle nadirdir ancak hafif ALT yüksekliği; annenin antiviral almadığı postpartum dönemde görülebilir.
- * Klinik çalışmalarda dekompanzasyon rapor edilmemiş; çünkü çoğu hamile kadında olasılıkla erken evre karaciğer hastalığı mevcuttur.
- * Antiviral tedavi kesildikten sonra ALT'nin yakından izlenmesi (tedavi kesildikten 1, 3, 6 aylarda) önemlidir.

