



UVHS

IV. ULUSAL VİRAL
HEPATİT SİMPOZYUMU

7-8 EYLÜL 2013, GÜRAL SAPANCA HOTEL, SAPANCA

EMZİRME DÖNEMİNDE HBV İNFEKSİYONUNA YAKLAŞIM

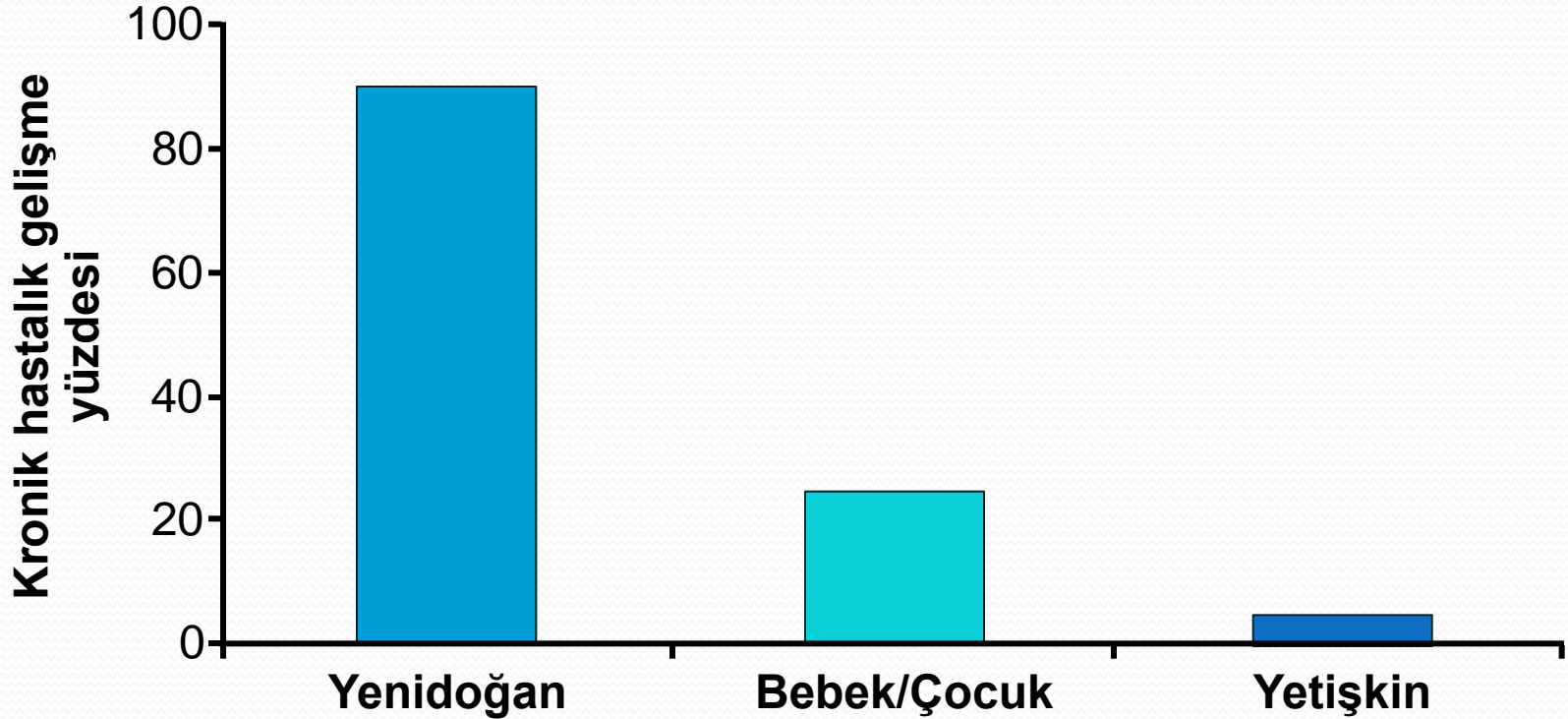
Uz. Dr. Ali ASAN

HBV ve Gebelik

- Dünyada 350-400 milyon kişi hepatit B ile kronik olarak infekte
- Bunların yaklaşık %50'si infeksiyonu perinatal yolla alıyor
- Doğurganlık yaşındaki kadınlar HBV bulaşı açısından önemli kaynaklardan biri
- Proflaksi yapılmazsa HBsAg pozitif anneden doğan bebeklerin %40-90'nı vertikal bulaş riski taşır

Perinatal HBV yayılımını önlemek: Neden bu kadar önemli?

- Kronik hastalık gelişme riski infeksiyonun alındığı yaşla ters orantılıdır



Gebelerde HBV Göstergelerinin Yıllara Göre Değişimi

Gebelerde 1987-1998 ve 1998-2012 Yılları Arası Hepatit B Virüsü Göstergeleri

Yıl	Merkez	Toplam Sayı	HBsAg Pozitifliği	Anti HBs Pozitifliği
1987-1998	Ülke geneli	20 472	% 4.4	%23
2000-2004	Değişik çalışmalar	450 397 1158	Ş.Urfa %4.6- 9.3 Mersin %3.5 İzmir %3.5	
1998-2012	Ülke geneli	41 107	%4.3	

Tosun S, Türkiye’de Viral Hepatit B Epidemiyolojisi Yayınlarının Metaanalizi, Viral Hepatit 2013; 25-80.

Emzirme ve Kronik Hepatit B

- Anne sütü en doğal ve en uygun besindir
- Gastroenterit, solunum sistemi infeksiyonları ve sepsise bağlı hastanede kalışı azaltır
- 6 aydan uzun emzirme 12 ay-5 yaşı altı ölümleri azaltır
- Anne sütü alan bebeklerde IQ skoru daha yüksek bulunmuş
- Emziren kadınlarda obezite, over, meme kanseri ve osteoporoz riski daha düşük

1. WHO Collaborative Study Team on the Role of Breastfeeding on the Prevention of Infant Mortality. *Lancet*; 2000 ; 5; 355:451-5.
2. Jones G, Steketee RW, Black RE, Bhutta ZA, Morris SS. How many child deaths can we prevent this year? *Lancet* 2003; 362: 65-71.
3. Petrova M, Kamburov V. Breastfeeding and chronic HBV infection: Clinical and social implications. *World J Gastroenterol* 2010; 16:5042-46.

Breastfeeding Is Not a Risk Factor for Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B Virus

Xiangru Chen¹*, Jie Chen²*, Jian Wen³, Chenyu Xu³, Shu Zhang², Yi-Hua Zhou^{4,5}*, Yali Hu^{2,5}*

1 Faculty of Nursing, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing Medical University, Jiangsu, China, 2 Department of Obstetrics and Gynecology, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing Medical University, Jiangsu, China, 3 Department of Obstetrics and Gynecology, Zhenjiang Fourth People's Hospital, Jiangsu, China, 4 Departments of Experimental Medicine and Infectious Diseases, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing University Medical School, Jiangsu, China, 5 Jiangsu Key Laboratory for Molecular Medicine, Nanjing University Medical School, Jiangsu, China

- 2013 yılında yapılan çalışma
- 544 HBV ile infekte anne ve yaşları 1-7 arasında değişen 546 çocuk değerlendiriliyor
- Emzirmenin anneden bebeğe HBV bulaşı açısından risk oluşturmadığı ifade edilmiş

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Should chronic hepatitis B mothers breastfeed? a meta analysis

Yingjie Zheng^{1,2*}, Yihan Lu^{1,2}, Qi Ye³, Yugang Xia^{1,2}, Yueqin Zhou³, Qingqing Yao^{1,2} and Shan Wei^{1,2}

- 1985-2010 yılları arasında yapılmış olan 32 çalışmada
- Aşılama programı tam 5650 bebek değerlendirilmiş
- Anne bebek arasında kan teması olmadığı sürece anne sütünden geçiş çok düşük saptanmış

ONLINE FIRST

Breastfeeding of Newborns by Mothers Carrying Hepatitis B Virus

A Meta-analysis and Systematic Review

*Arch Pediatr Adolesc Med. 2011;165(9):837-846.
Published online May 2, 2011.*

Zhongjie Shi, MD; Yuebo Yang, MD; Hao Wang, MD; Lin Ma, MD; Ann Schreiber, BSN; Xiaomao Li, MD; Wenjing Sun, MD; Xuan Zhao, RN; Xu Yang, MD; Liran Zhang, MD; Wenli Lu, MD; Jin Teng, MD; Yufang An, MD

- 2011 yılında yapılan meta-analiz ve derleme
- 10 kontrollü klinik çalışma değerlendirilmiş
- Emzirilen 751 bebek, mama ile beslenen 873 bebek
- Uygun proflaksi yapıldığında emzirme anneden bebeğe HBV yayılımı için risk oluşturmamaktadır

Gebelik- Emzirme- İlaç Kullanımı

- FDA ilaç sınıflaması
- Antiretroviral Pregnancy Registry
- Gönüllü, prospektif, gözlem çalışması
- HIV, HBV'li gebe kadınlardan doğan bebekler
- HBV monoinfeksiyonu ile ilgili veriler kısıtlı
- Verilerin çoğu lamivudin ve tenofovir ile ilgili
- Adefovir, entekavir ve telbivudin ile ilgili gebe verisi 100'den az

Lamivudin

- Gebelik kategorisi C
- İntrauterin geçişi engellemede ilk ve en çok kullanılan ajan
- Birinci trimesterde; 4185 gebe, bebeklerin %3.2'sinde
- İkinci ve üçüncü trimesterde; 6843 gebe, bebeklerin %2.8'inde teratojenite saptanmış
- Genel popülasyon oranlarına benzer

Antiretroviral Concentrations in Breast-Feeding Infants of Mothers Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy[▽]

Mark Mirochnick,^{1*} Timothy Thomas,² Edmund Capparelli,³ Clement Zeh,² Diane Holland,³
Rose Masaba,² Prisca Odhiambo,² Mary Glenn Fowler,⁴ Paul J. Weidle,⁵
and Michael C. Thigpen⁵

Boston Medical Center, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts¹; Centers for Disease Control and Prevention/Kenya Medical Research Institute, Kisumu, Kenya²; University of California, San Diego Pediatric Pharmacology Research Unit, 4094 4th Avenue, Room 201, San Diego, CA 92103-0979³; Makerere University-Johns Hopkins University Research Collaboration, P.O. Box 23491, Kampala, Uganda⁴; and Division of HIV/AIDS Prevention, National Center for HIV, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, CDC, Mailstop E-45, 1600 Clifton Road, Atlanta, Georgia 30333⁵

- 34. hafta ve postpartum 6. ay arasında antiretroviral tedavi alan annelerin çocukları
- Sütte konsantrasyonu plazmadan yüksek
- Bebeklere önerilen günlük tedavi dozunun yaklaşık %2'si sütte saptanmış

Hematologic and hepatic toxicities associated with antenatal and postnatal exposure to maternal HAART among infants

Woong Hwan Bae^a, Carolyn Wester^{b,c}, Laura M. Smeaton^d, Roger L. Shapiro^{b,c,e}, Shahin Lockman^{b,c,f}, Kenneth Onyait^b, Ibou Thior^b, and M. Essex^{b,c}

- HAART tedavisine maruz kalan bebeklerde 1. ayda nötropeni görülme oranı %15.9
- Tedavi almayan grupta %3.7
- Hematolojik toksitite geçici ve asemptomatik
- Toksitite açısından anne sütü ve mama alan grupta fark yok

Lamivudin

- İnsanda güvenli kullanımını ile ilgili kapsamlı veriler
- Rehberlerde birinci basamak tedavi ajanı olarak önerilmiyor
- Yüksek antiviral direnç oranı

Tenofovir

- Gebelik kategorisi B
- Birinci trimester; 1800 gebe, bebeklerin %2.3'ünde
- İkinci ve üçüncü trimester; 894 gebe, bebeklerin %2.2'sinde anomali saptanmıştır
- Genel popülasyon oranlarına benzer

Antiretroviral Pregnancy Registry Interim Report August 2013

Tenofovir

- Süte geçişi ile ilgili insan verisi az
- Hayvan çalışmalarında serum konsantrasyonunun sadece %2-4'ü kadar süte geçtiği saptanmış
- Az miktarda süte geçmesi ve direnç gelişimine neden olmaması gelecekteki tedavi seçeneklerini kısıtlamaması açısından önemli

Petrova M, Kamburov V. Breastfeeding and chronic HBV infection: Clinical and social implications. World Journal of Gastroenterology; 2010

Tenofovir

- Tenofovirin süte geçtiği bildirilmiştir oral biyoyararlanımın düşük olması nedeniyle bebekler sadece küçük konsantrasyonlarda ilaca maruz kalır

EASL Clinical Practise Guidelines: Management of chronic hepatitis B infection; Journal of Hepatology., 2012

- İki retrospektif vaka serisinde HIV ile infekte annelerin bebeklerinde tenofovir ilişkili toksisite saptanmamış

Haberl et al. Safety and efficacy of tenofovir in pregnant women, 2008

Nurutdinova D et al. Adverse effects of tenofovir in HIV-infected pregnant women and their infants, 2008

Tenofovir

- Yenidoğanda renal yetmezlik, osteomalazi ve diğer patolojileri arttırmadığı saptanmış

Pol S, Corouge M, Fontaine H. Hepatitis B virus infection and pregnancy. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. 2011;35:618-22.

- İnsanda güvenli kullanımını ile ilgili kapsamlı veri
- Rehberlerde birinci basamak tedavi ajanı

The Antiretroviral Pregnancy Registry Interim Report 2013

Telbivudin

- Gebelik grubu B
- Preklinik hayvan çalışmalarında plasentayı geçtiği saptanmış
- Rat ve tavşanlarda terapötik insan dozunun 6-37 katı kullanıldığı durumlarda bile teratojenik etkisi yok
- Karsinojenik potansiyeli yok
- İnsanlarda veri yetersiz, süte geçiş ile ilgili bilgi az

Telbivudin

- HBeAg (+), HBV DNA > 10⁷ IU/mL
- 229 gebe
- 20-32. haftalar arası tedavi
- 135 tedavi- 94 kontrol grubu
- Perinatal geçişi anlamlı olarak azaltmış (%0 - %8)
- Telbivudinin anne sütüne geçtiği saptanmış
- Emziren annelerde veri eksikliği sebebiyle kullanılması cesaretlendirilmemiş

Han GR, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology. 2011

Telbivudin

- Tenofovir ve lamivudine göre daha az veri
- İnsanda güvenli kullanımı ile ilgili olumlu veriler
- Hamile ve emziren kadınlarda yapılan kontrollü çalışmaları yok
- Tek başına veya antivirallerle kombine kullanımında; laktik asidoz, hepatomegali, yağlanma gibi yan etkiler raporlanmıştır
- Rehberlerde birinci basamak tedavi ajanı olarak önerilmiyor

Entekavir

- Gebelik kategorisi C
- Hayvan çalışmalarında belirgin teratojenite riski
- Gebe kadınlarda çalışmaları bulunmamaktadır
- Gebe ve emziren kadınlarda kullanımını önerilmemektedir

Adefovir

- Gebelik kategorisi C
- Hayvan deneylerinde mutajenik etkisi saptanmıştır
- Gebe ve emziren kadınlarda yapılmış olan kontrollü çalışmaları bulunmamaktadır
- Süte geçip geçmediği ile ilgili veri yok
- Emziren annenin adefovir kullanması gerekiyorsa emzirmeye ara vermesi gerekir

Antiviral İlaç	FDA Gebelik Kategorisi	İlk Trimester Kullanımında Özur/Canlı Doğum,% (n/N)	İkinci/üçüncü Trimester Kullanımında Özur/Canlı Doğum,% (n/N)	Gebelikte kullanımlarının Avantaj/Dezavantajları
Adefovir	C	0 (0/48)	0 (0/0)	Önerilmiyor
Entekavir	C	2 (1/50)	0 (0/2)	Önerilmiyor
Lamivudin	C	3.1 (135/4273)	2.8 (187/6689)	İnsanda güvenli kullanımı ile ilgili kapsamlı veriler Rehberlerde birinci basamak tedavi ajanı olarak önerilmiyor Yüksek antiviral direnç oranı
Telbivudin	B	0 (0/10)	0 (0/14)	İnsanda güvenli kullanım ile ilgili olumlu veriler: B grubu gebelik kategorisi Tenofovir ve lamivudine göre daha az veri Rehberlerde birinci basamak tedavi ajanı olarak önerilmiyor
Tenofovir	B	2.4 (43/1800)	3.0 (26/894)	İnsanda güvenli kullanımı ile ilgili kapsamlı veriler B grubu gebelik kategorisi

Evaluation and Management of Hepatitis B in Pregnancy: A Survey of Current Practices

Joseph Ahn, MD, MS, Suhail B. Salem, MD, and Stanley Martin Cohen, MD

Gastroenterology & Hepatology Volume 6, Issue 9 September 2010

- Karaciğer hastalıklarını takip eden 226 uzman
- Kronik hepatit B'li anneler bebeğini emzirmeli mi?
- Evet: % 58
- Hayır: % 28
- Emin değil: % 14

Evaluation and Management of Hepatitis B in Pregnancy: A Survey of Current Practices

Joseph Ahn, MD, MS, Suhail B. Salem, MD, and Stanley Martin Cohen, MD

Gastroenterology & Hepatology Volume 6, Issue 9 September 2010

- Oral antiviral kullanan anne bebeğini emzirsin mi?
- %44 emzirmeyi önermiyor
- %31 emzirebilir
- %25 emin değil
- Bilgi eksigi var, ulusal ve uluslararası rehberlere ihtiyaç var...

Sonuçlar

- Kronik hepatit B'li anne bebeğini emzirmelidir
- Oral antiviral kullanıyorsa tedavi kesilmeli veya emzirmeye ara verilmelidir
- Olası bir hepatit alevlenmesi açısından ALT ve HBV DNA ile anne takip edilmelidir
- Aile bilgilendirilmeli
- Yazılı onamları alınmalı

- Tenofovir ön ilaç, anne sütündeki konsantrasyonları çok az; emzirme döneminde güvenli olabilir



UVHS

IV. ULUSAL VİRAL
HEPATİT SİMPOZYUMU

7-8 EYLÜL 2013, GÜRAL SAPANCA HOTEL, SAPANCA

Sabrınız için teşekkürler...