

GEBELERDE KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİ

Doç. Dr. Sabahattin Ocak
Mustafa Kemal Üniversitesi
Enfeksiyon Hastalıkları AD

Dünyada 350-400 milyon insan hepatit B virüsü ile enfektedir

Dünyadaki kadınların yaklaşık %5'i HBsAg pozitiftir

HBsAg pozitifliği;

- ✓ Düşük endemik bölgelerde % 0.6 görülmekte
- ✓ Yüksek endemik bölgelerde ise %20'lere çıkabilmektedir

Endemik bölgelerdeki KHB olguları;

- %50 erken çocukluk döneminde veya intrauterin kazanılır
- %90 kronikleşir

Gebelikte HB viremisinin artışı, adrenal kortikosteroidlerin artmasıyla ilişkilidir

Serum steroid seviyelerinin doğumdan sonra ani düşmesi sonucunda;

- ✓ HBV infeksiyonunda ilk aylarda alevlenme
- ✓ Fulminan karaciğer yetmezliği

Bu nedenle KHB'li gebelerin; alevlenmeler veya serokonversiyon bakımından doğum sonrasında altı ay boyunca takip edilmesi önerilmektedir

KHB'li gebede kronik inflamatuvar süreçler;

- Gebelik diyabeti
- Antepartum kanama
- Erken doğum tehditi
- Yenidoğanda düşük Apgar skoru ile ilişkili bulunmuştur

KHB gebelikte genellikle ılımlı seyretmektedir

KHB'nin gebeliğe etkisi, mevcut karaciğer hastalığının derecesiyle ilişkilidir

HBsAg Pozitif Anneden Bebeğe Geçiş

- İntrauterin dönemde
 - Annenin viremiyiyle
 - Plesantada HBV-DNA varlığı ile ilişkilidir
- Doğum anında
 - Kontraksiyon sırasında anneden bebeğe transfüzyonla
 - Erken membran rüptürü ile kan veya sekresyonla temasla
- Doğum sonrasında
 - En kısa sürede aşı + immunglobülin ➡ %90 korunma sağlar

HBeAg pozitif anneden bebeğe;

- HBV bulaşma riski %70-90
- KHB gelişme riski yaklaşık %90'dır

Doęumu takiben HBIg ve aşı yapılması bu olasılığı % 5-10'a dūřürmektedir

HBeAg negatif anneden bebeğe;

- HBV bulaşma riski %10-40
- KHB gelişme riski %40-70'tir

Doğumu takiben HBIg ve aşı yapılması bu riskleri ve fulminan hepatit riskini oldukęa azaltır

HBV DNA 10^6 copy/ml üzerindeki
HBeAg pozitif gebelerden

Doğan bebeklere pasif ve
aktif immunoproflaksi yapılmış



%8-30 HBV geçişi

Pan CQ et al, Clin Gastroenterol Hepatol, 2012

Birçok çalışmada;
HBV DNA 10^6 copy/ml üzerinde olan gebelerden, bebeğe HBV bulaşı
olduğu bildirilmektedir

Borgia G et al, World J Gastro, 2012
Bzowej NH et al, Curr Hepatitis Rep, 2012
Piratvisuth T. Liver International, 2013

HBV DNA $> 10^8$ copy/ml
anneden doğan bebeklerde





%8.5 HBV geçişi

HBV DNA $< 10^8$ copy/ml
anneden doğan bebeklerde



geçiş bulunmamış

Wiseman E, et all Med J Aust, 2009

- Önceki çocuk HBsAg pozitif ise  10^6 copy/ml
 - Önceki çocuk HBsAg negatif ise  10^{8-9} copy/ml
- } Anneden bebeğe geçiş

Saltoğlu N. Viral hepatit, 2013

Gebelikte KHB Enfeksiyonu Seyri

Gebede KHB morbidite ve mortalitesi, gebe olmayanlara göre önemli bir farklılık göstermez

Gebelikte KHB daha agresif değil; çoğunlukla karaciğer hastalığı stabildir

Olgu raporlarında gebelik seyri sırasında;

- Hepatik dekompensasyon
- Fulminan hepatik yetmezlik bildirilmektedir

Gebelikte KHB Enfeksiyonu Seyri

Bazı çalışmalarda, HBsAg pozitif ve HBsAg negatif gebeler arasında;

- Erken doğum
- Düşük doğum ağırlığı
- Neonatal sarılık
- Konjenital anomali
- Perinatal mortalitede fark bulunmamış

HBsAg pozitif gebelerde;

- ✓ Diabetes mellitus
- ✓ Antepartum kanama
- ✓ Erken doğum tehtidinin arttığını gösteren çalışmalar mevcut

İntrauterin HBV enfeksiyonu için risk faktörleri

- Annenin HBeAg (+)'liği
- Annede yüksek HBV DNA titresi
- Annede HBV'de spesifik allelik mutasyonlar
- Erken doğum tehditi
- Annenin akut HBV enfeksiyonu (özellikle 3. trimester)
- Daha önceki gebeliğinde HBV'nin bebeğe geçiş öyküsü

Gebelikte Hepatit B Tedavisinde Temel Amaç



Karaciğer fonksiyonlarının stabilizasyonu



Perinatal transmisyonun önlenmesi

- Doğum sonrası gebede hepatik alevlenme riskini azaltmak
- Gebedeki karaciğer hasarının progresyonunu önlemek
- Yenidoğanda infeksiyon riskini azaltmaktır

Gebedeki KHB infeksiyonunu tedavi etmek



Komplikasyon
olasılığını
azaltır



Hastalığın
ilerlemesini
yavaşlatır



Bebeğe HBV
bulaşını
azaltır

Gebelikte KHB tedavisi bireysel olarak değerlendirilmelidir

Gebelerde KHB tedavisi tartışmalıdır;

- İlaçların yan etkilerinden dolayı kesilmesi , hepatik alevlenme
- Maliyet
- Direnç gelişimi sıkıntılı konulardır

Gebelikte antiviral ajanların güvenlik verilerinin azlığı nedeniyle KHB tedavisinin;

- ✓ Çocuk edinme sonrasına
- ✓ Doğurganlık dönemi sonrasına bırakılması önerilmektedir

Keefe EB et al, Clin Gastroenterol Hepatol, 2008

Gebelikte KHB Tedavisindeki Sorunlar

- ✓ Antiviral tedavinin en etkili olacağı, annedeki viral yük nedir ?
- ✓ Antiviral tedavinin başlanacağı optimum zaman nedir ?
- ✓ Seçilecek antiviral nedir ?
- ✓ Tedavi süresi nedir ?

HBV enfeksiyonun gebelikteki tedavisi net değildir

Gebelikte KHB tedavisine başlama kararında;

- Viral yüke bakılmalı
- Daha önce doğum yapıp yapmadığı değerlendirilmelidir
- Önceki çocuk HBV pozitif ise;
 - ✓ Doğacak çocuğa HBV bulaş olasılığı daha yüksektir
 - ✓ Gebenin viral yükü ne olursa olsun tedavi edilmelidir

Erken dönemdeki tedavi;

- Karaciğer hastalığı ciddi olanlara
- Dekompansasyon riski olanlara önerilmektedir

İnaktif HBV Enfeksiyonlu Gebeye Yaklaşım

HBV taşıyıcı durumundaki hastalarda gebeliğe izin verilmeli

- Gebelik sırasında HBV aktivasyonu açısından değerlendirilmeli
- 3. trimestere girerken mutlaka HBV DNA düzeyi bakılmalı
- Gerekli hastalarda intrauterin HBV geçişini önlemek için tedavi verilmeli

Gebelik Düşünen Kronik HBV Enfeksiyonlu Hastaya Yaklaşım

Karaciğer histolojisinin değerlendirilmesi;

- Tedavinin gerekli olup olmadığı
- Tedavinin ertelenmesi konusunda yol göstericidir

➤ İleri fibrosis ve sirozu olan hastaya;

- Pegile IFN tedavisi verilebilir, süresi biliniyor, sorunlu olabilir
- Tenofovir başlanması ve gebelik boyunca da devamı uygundur

➤ Hafif fibrosis olan hastada; tedavi gebelikten sonraya ertelenebilir

Hasta KHB tedavisi alırken hamile kalmışsa;

- Pegile IFN kullanıyorsa kesilmelidir
- Fibrosis ileriye veya siroz varsa; tenofovir tercih edilmelidir
- Entekavir, adefovir kullanıyorsa tenofovirle değiştirilmelidir

Gebelik Sırasında Akut HBV Enfeksiyonu

- Gebeliğin ilk haftalarında;
 - Spontan abortusa yol açabilir
 - Genellikle ciddi bir sorun çıkarmadan iyileşir
- Gebeliğin son döneminde;
 - Virusun vertikal olarak fetusa geçişine neden olur

Gebeler 1. trimesterde HBV enfeksiyonu için taramalı;

- Gerekğinde HBV aşısı önerilmelidir

Gebelikte Kronik HBV Enfeksiyonlu Hastaya Yaklaşım

1. trimesterde ilaçların embriyogenesis üzerine etkisi endişelidir

Antiretroviral nükleosid analoglarıyla ilgili güvenilir veriler çoktur

Bu ilaçları;

- Kullanan annelerin hamileliklerinde %3 anomali
- Kullanmayanlarda ise %2,72 doğumsal anomali

Mutlak gerektiğinde 1. trimesterden itibaren;

- ✓ Tenofovir,
- ✓ Lamivudin
- ✓ Telbivudin kullanılabilir

KHB tedavi ilaçlarının gebelik kategorisi

Tedavi ajanları	Gebelik kategorisi
Tenofovir (TNF) Telbivudin (LdT)	B
Lamivudin (LAM) Entekavir (ETV) Adefovir (ADF) İnterferon alfa Pegile interferon alfa	C

KHB'li gebenin fibrozu ileriye;

- ✓ Almakta olduğu antiviral tedaviye devam edilmelidir
- ✓ M¼mk¼nse ilaç, gebelik kategorisi B olan TNF, LdT ile veya
- ✓ Bilinen daha güvenli LAM ile değiştirilmelidir
- ✓ Doğum sonrası ¼nceki tedavi rejimine devam edilmesi ¼nerilmektedir

KHB'li gebenin fibrozu d¼ř¼kse;

- ✓ Hastalık aktivasyonu dikkatle değerlendirilmelidir
- ✓ Tedavi başlanırsa, doğum sonrası 1 ayda ilaç kesilebilir

Keefe EB, Clin Gastroenterol Hepatol, 2008

- Tenofovir
 - Telbuvidin
- Hayvanlarda güvenli,
İnsan çalışması yok

- Entekavir
 - Adefovir
- Güvenlilik çalışması yok

- Antiretroviral Pregnancy Registry
- Development of Antiretroviral Therapy Study



Lamivudin

* Deneyim
fazla

- Gebelikte güvenlik çalışmaları yapılan
- Daha gcl olarak önerilen antiviraller;

LAMİVUDİN

TENEFOVİR

LAMİVUDİN

- ✓ İlk trimesterde ve tüm gebelik süresince annenin ve fetusun tedavisinde güvenilir bulunmuştur
- ✓ Perinatal prekor mutant HBV bulaşını yeterince önlemese de, KHB'li gebelerde en sık kullanılan antiviraldir
- ✓ Kısa süreli kullanım sonrası yüksek oranda direnç gözleendiğinden, yüksek viremili hastalarda dikkatle kullanılmalıdır
- ✓ Genel popülasyonda kesilmesiyle %25 oranında hepatik alevlenme görülürken, bu oran doğum sonrası kesilmeyele %60'lara ulaşabilmektedir

- LdT, fetal bulaşı iyi önler, düşük genetik bariyere sahiptir; nadiren tercih edilir
- ETV'nin gebelerde kullanımına dair kısıtlı veri vardır
- ADF'nin, gebelikte güvenli kullanımıyla ilgili klinik çalışma yoktur; kullanım önerisi yoktur
- TNF yüksek genetik bariyeri ve direnç geliştirmemesi ile güvenli
 - ✓ Gebelerde geniş çaplı çalışmalar yok
 - ✓ Küçük gruptaki çalışmalarda etkin ve güvenilir bulunmuştur

HBsAg (+) gebe



1. Trimester CBC, SGPT, INR, HBeAg, HBV DNA bakılır



Aktif hastalık ve ileri fibrozis varsa

Tenofovir

Telbuvidin

HBsAg (+) gebe



- ✓ ALT, HBV DNA yüksek
- ✓ Metavir fibrozis > 2

Tenefovir

- Direnç riski düşük
- Güvenli

Saltoğlu N, Viral hepatit, 2013

26-28. haftada ALT, HBV DNA



HBV DNA < 10^6 copy/ml



Takip



Bebeğe doğum sonrası 12 saat içinde HBV aşısı ve HBIG

Piratvisuth T et al, Liver International, 2013

26-28. haftada ALT, HBV DNA



HBV DNA $> 10^6$ copy/ml

Tenofovir

Telbuvidin

Piratvisuth T et al, Liver International, 2013

Ulusal ve uluslararası rehberler;

Yüksek viral yükü olan KHB'li gebelerde tedavi öngörmektedir

HBV-DNA > 10⁶
kopya/mL

EASL, J Hepatol, 2013

Viral yükü fazla olan gebelerde;

- ✓ Antivirallerin etkinliği,
- ✓ Anneden bebeğe HBV bulaşı önlemede daha iyidir

EASL, J Hepatol, 2013

Hepatit B aşısı ve HBIG uygulanmasına rağmen, %10-15 oranındaki yenidoğan HBV infeksiyonu, tedavi verilmeyen gebelerdeki yüksek viral yükü açıklanmaktadır

Yüksek viral yüklü gebelere;

- ✓ 32. haftada başlayıp, doğumdan sonrada 4 hafta **lamivudin** veya **plasebo** verilmiş;
- ✓ Bebeklere doğumda aşı ve HBIg

1 yıl sonra HBV'li bebek



Lamivudin grubunda %18



Kontrol grubunda %39

Xu WM et al, J Viral Hepat, 2009

HBeAg (+), yüksek viral yüklü gebelere;

- ✓ 20-32. haftada **telbivudin**
veya **plasebo** verilmiş

- ✓ Doğumda bebeklere aşı ve HBIg

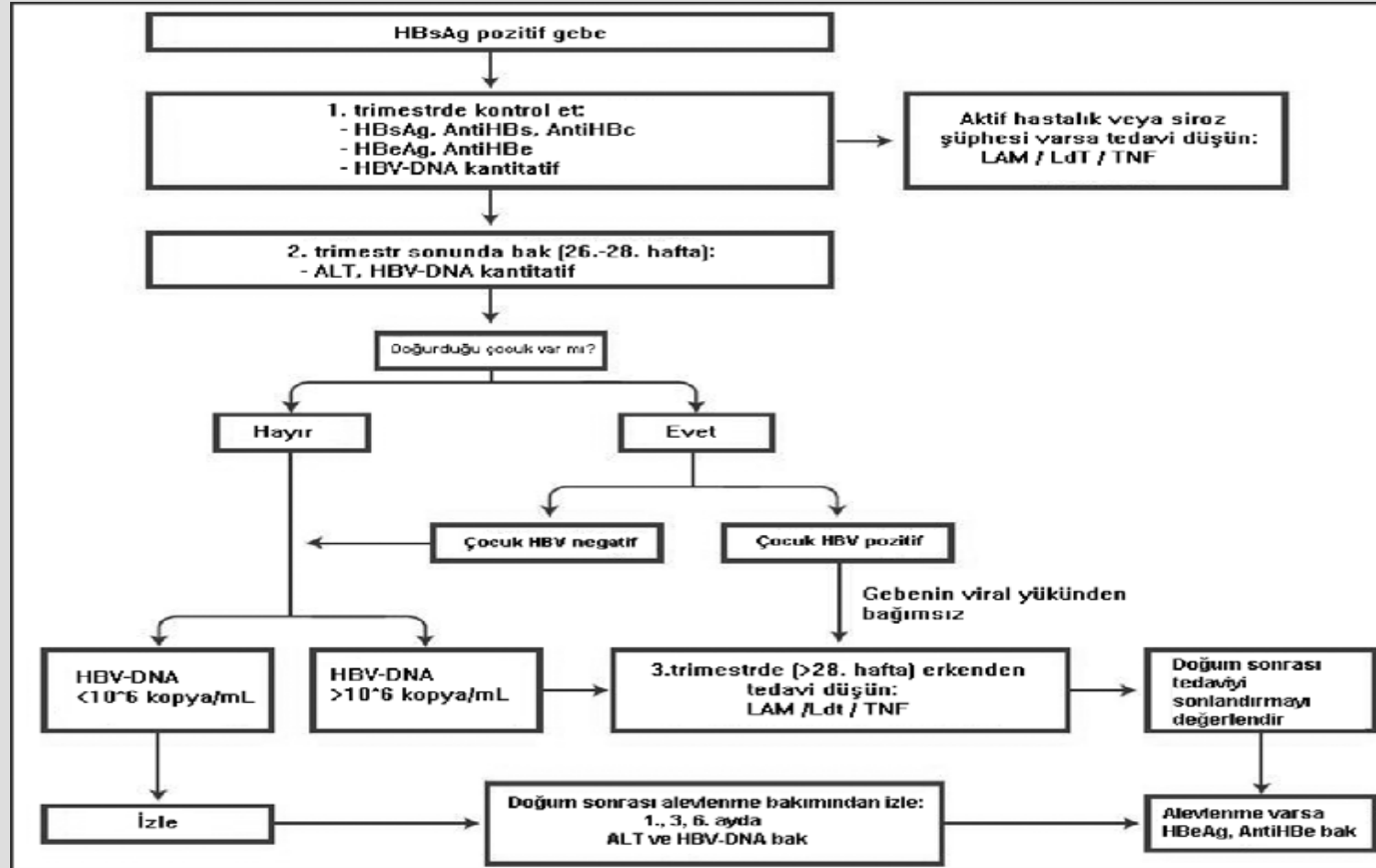
6. ayda HBV'li bebek

Telbivudin grubunda %0

Kontrol grubunda %8

Han GR at al, J Hepatol, 2011

HBsAg pozitif gebede takip ve tedavi algoritması



Gebelikte immün sistemde;

- ✓ Genelde baskılanma,
- ✓ Doğumdan sonra da bir aktivasyon olabilir

Bu durum gebelikten sonra HBV enfeksiyonunda bir alevlenmeye yol açabilir

Bu nedenle; gebelik bitiminde antiviral tedavisi kesilenler veya ilaçsız izlemde olan hastalar yakın takibe alınmalıdır

Tedavi kesildikten sonra; 1,3,6. aylarda HBV DNA ve ALT bakılmalı

Tedavi süresi

- Gebelikte başlanan tedaviye doğum sonrası ne kadar devam edileceği kesin değildir
- Tedavinin doğum sonrası 1 ay verilmesi önerilmekte
- Hepatik alevlenme riski nedeniyle 6 ay sürdürülüp kesilmesi düşünülebilir
 - ✓ Bu kararı verirken annenin bebeği emzirme isteği dikkate alınmalıdır

Anneden Bebeğe HBV'nin Geçişini Önleme

Gebelikte HBV anneden fetusa genellikle doğum esnasında geçer

Doğum şeklinin, HBV 'nin fetusa geçişine etkisi fazla değildir

Doğumu takiben ilk 12 saat içerisinde bebeğe;

- ✓ Hepatit B aşısı
- ✓ Anne HBeAg (+) ise 200 IU hepatit B immünglobulin
- ✓ Anne HBeAg (-) ise 100 IU hepatit B immünglobulin

Özellikle HBeAg (+) ve HBV-DNA $> 10^{6-7}$ kopya /ml olan hastalarda; aşı ve immünglobuline rağmen %10 fetusa geçiş olmaktadır

Postpartum HBV geçişinde emzirmenin rolü nedir;

- HBsAg pozitif anne emzirmeli mi?
- Antiviral ilaç kullanan anne emzirmeli mi?

- ✓ Anne sütünün vertikal geçişle ilişkisi gösterilmemiştir
- ✓ Anne ve bebek arasında vücut sıvısı ve kan teması olmadığı sürece, anne sütünden geçişin çok düşük olduğu bildirilmiştir

Zheng Y et al. BMC Public Health, 2011

- Lamuvidin plasentadan difüze olur
- Gestasyonel 34. hafta ve postpartum 6. ay arasında lamuvidin alan annelerin çocuklarında önemli ölçüde LAM saptanmıştır

Rezk NL et al, Ther Drug Monit 2008

Postpartum 1.ayda KHB tedavisini kesmek



Evet



Anne sütü

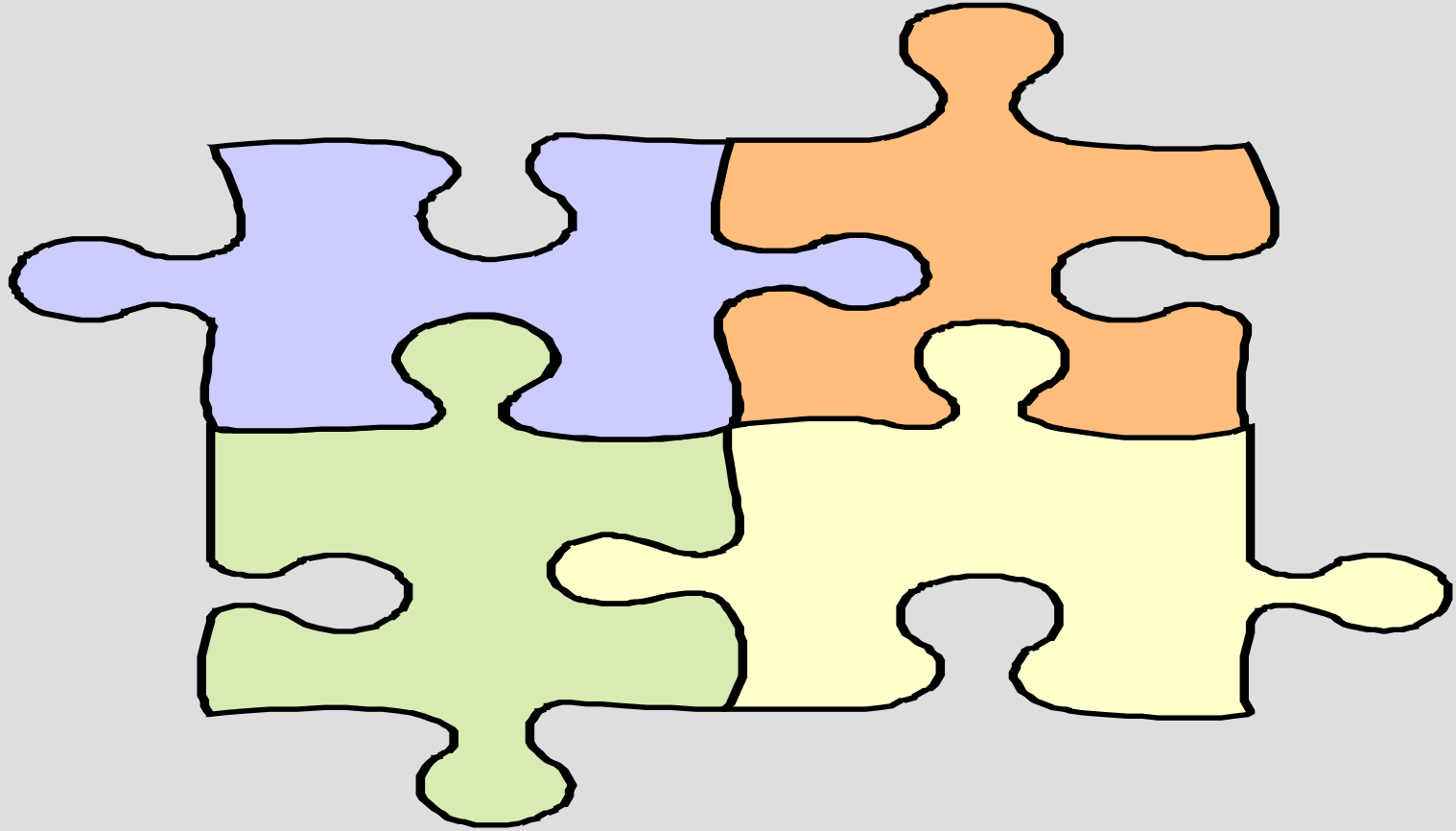


Hayır



Mama

Piratvisuth T et al, Liver International, 2013



Teşekkür ederim