

GEBELERDE HEPATİT B YÖNETİMİ

PROF. DR. MUSTAFA KEMAL ÇELEN

2015

KLİMİK/ANTALYA

Doğurganlık çağında **HBV** infeksiyonu

- Gebe kalmayı düşünen KHB'li kadınlar
- OAV tedavi altında gebe kalan kadınlar
- Yüksek HBV-DNA'lı ancak tedavi görmeyen kadınlar (immuntoleran ??!!??)
- Gebelik sırasında yeni tanı alan vakalar

Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis B in Pregnancy

Calvin Q. Pan, MD¹ Hannah M. Lee, MD²

¹Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, NYU Langone Medical Center, New York University School of Medicine, New York, New York

²Division of Gastroenterology/ Hepatology, Department of Medicine, Tufts Medical Center, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts

Address for correspondence: Calvin Q. Pan, MD, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, NYU Langone Medical Center, New York University School of Medicine, 132-21 Forty First Avenue, Flushing, New York 11355 (e-mail: cpan11355@yahoo.com).

Semin Liver Dis 2013;33:138-146.

- Aşı ve HBIG rağmen vertikal geçiş %5-13
- Telbivudin, lamivudine ve tenofovir güvenli
- Tedavi kararı önemli bir konu
- Teratojenite ve uzun süreli takip gerekmekte
- Tedavi algoritması gerekli

Neden Perinatal Bulaş Riski Önemlidir?

- Kronik hepatitin progresiyonu erken yaşta alınan infeksiyon ile doğrudan ilişkilidir



Gebe & HBV

GRİİİ ZONE

- Mevcut bilgiler yetersiz
- Uzun süreli takipler az
- Doğum sonrası takipler yetersiz
- Düşük veya doğum sonrası çocuk gelişimi takibi yok

Vaka

- Hikayesi
 - 25-yaşında bayan
 - Gebelik planlamaktadır
- Laboratuvar
 - HBeAg pozitif
 - Anti-HBe negatif
 - HBV DNA 5,000,000,000 IU/mL
 - ALT 38 U/L

Tartışalım

- Antiretroviral tedavi önerir misiniz?
 - Evet, hangi tedavi?
 - Doğum kontrol yöntemi önerir misiniz?
 - Tedavi anında gebe kalırsa tedavi değişikliğine gider misiniz?
 - Hayır, Ne zaman?
- Anneden çocuğa HBV geçişini engellemek için yapılması gereken nedir?



World Journal of Gastroenterology

Online Submissions: <http://www.wjgnet.com/esps/>
wjg@wjgnet.com
doi:10.3748/wjg.v18.i34.4677

World J Gastroenterol 2012 September 14; 18(34): 4677-4683
ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)
© 2012 Baishideng. All rights reserved.

REVIEW

Hepatitis B in pregnancy

Guglielmo Borgia, Maria Aurora Carleo, Giovanni Battista Gaeta, Ivan Gentile

Abstract

Chronic hepatitis B virus (HBV) infection affects about 350 million individuals worldwide. Management of HBV infection in pregnancy is difficult because of several peculiar and somewhat controversial aspects. The aim of the present review is to provide a tool that may help physicians to correctly manage HBV infection in pregnancy. This review focuses on (1) the effect of pregnancy on HBV infection and of HBV infection on pregnancy; (2) the potential viral transmission from mother to newborn despite at-birth prophylaxis with immunoglobulin and vaccine; (3) possible prevention of mother-to-child transmission through antiviral drugs, the type of antiviral drug to use considering their efficacy and potential teratogenic effect, and the timing of their administration and discontinuation; and (4) the evidence for the use of elective caesarean section *vs* vaginal delivery and the possibility of breastfeeding.

Table 1 Pregnancy category of antiviral drugs against hepatitis B virus

Drug	Pregnancy category
Lamivudine	C
Emtecavir	C
Telbivudine	B
Adefovir	C
Tenofovir	B
Interferon alpha 2b	C
Pegylated-Interferon alpha 2a	C

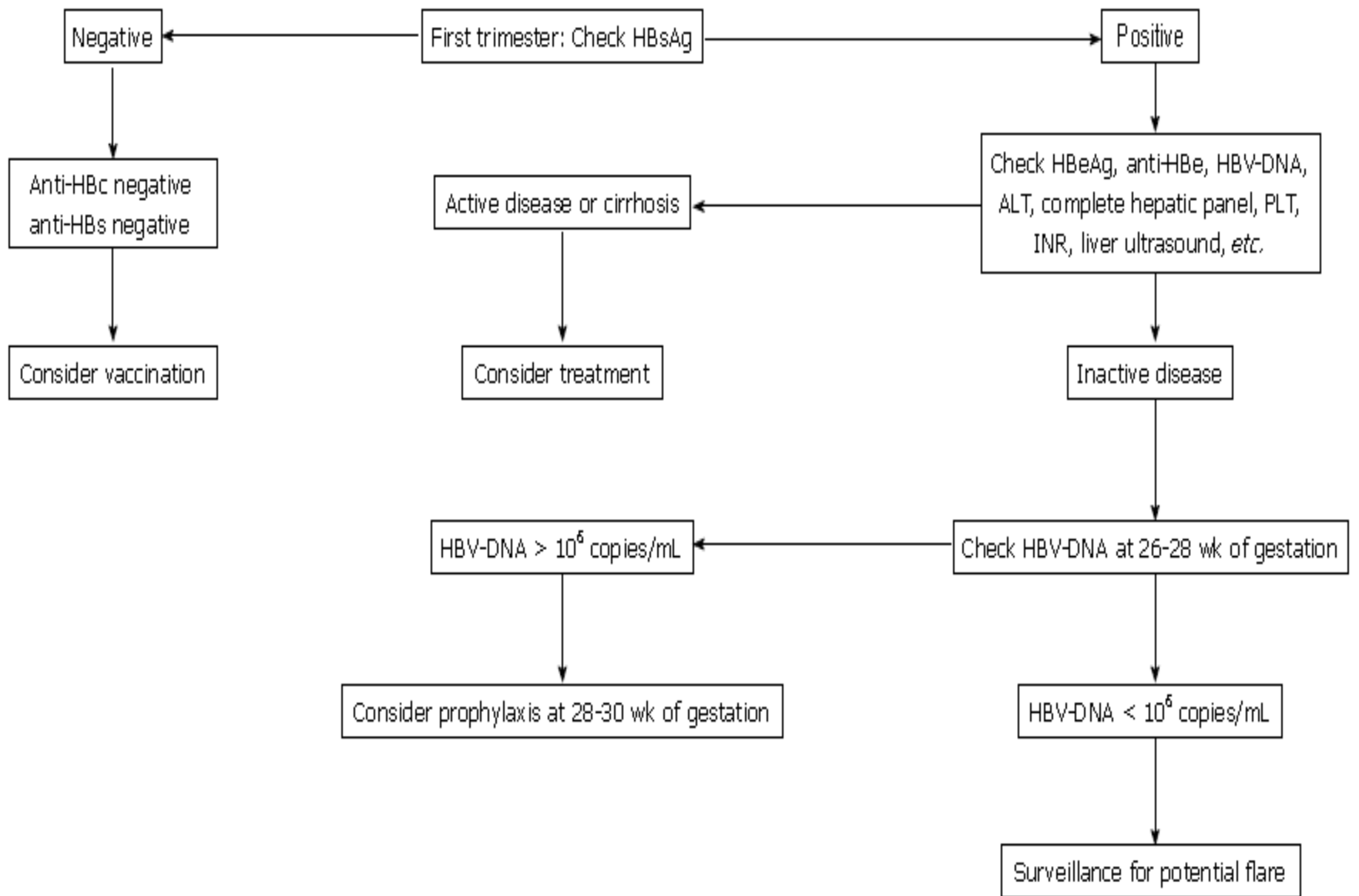


Figure 1 Algorithm for management of hepatitis B virus infection during pregnancy. HBV: Hepatitis B virus; ALT: Alanine aminotransferase; PLT: Platelet count; INR: International normalized ratio; Anti-HBe: Antibody to hepatitis B e antigen; Anti-HBc: Anti-hepatitis B core antigen; anti-HBs: Antibodies to hepatitis B surface antigen.

Gebeliği planlayan KHB hastası

- Planlanan süre...
- Hasta ve eđi fayda ve risk konusunda bilgilendirilmeli
- Tedavi endikasyonları

Hemen Tedavi:

İleri fibroz /siroz, flair/ sürekli yüksek ALT

Ertele:

Hafif fibrozis/ minimal yüksek ALT

Tedavi ise hangi ilaç???

- FDA sınıflaması: in vitro ve hayvan çalışmalarında dayalı
Gebelik kat. B: **telbivudin** ve **TDF**
Gebelik kat. C: **Adefovir**, entekavir ve **lamivudin**
- İnsan deneyleri:
Gebelik kaydı esası: LDV ve TDF güvenli bulunmuş
Klinik Çalışma: 3.trimesterde LdT, TDF ve LDV

Table 1 FDA pregnancy categories and HBV antiviral therapy

Category	FDA description	HBV therapy
A	Adequate and well-controlled studies have failed to demonstrate a risk to the fetus in the first trimester of pregnancy (and there is no evidence of risk in later trimesters).	
B	Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women or animal studies, which have shown an adverse effect, but adequate and well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus in any trimester.	Telbivudine Tenofovir
C	Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.	Lamivudine Entecavir Adefovir
D	There is positive evidence of human fetal risk based on adverse-reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.	
X	Studies in animals or humans have demonstrated fetal abnormalities and/or there is positive evidence of human fetal risk based on adverse-reaction data from investigational or marketing experience, and the risks involved in use of the drug in pregnant women clearly outweigh potential benefits.	Interferon

Oral antiviral tedavi ile ilişkili doğum defekti insidansı

- Gebelik kaydı esası, 1/1989 - 7/2012
 - Uluslararası, prospektif kohort
 - HBV- monoinfekte anneler

Tedavi rejimi	1. Trimester		2. ve 3. Trimester	
	n	Doğum defekti % (95% CI)	n	Doğum defekti % (95% CI)
Lamivudine	4185	3.2 (2.7-3.8)	6843	2.8 (2.4-3.2)
Tenofovir	1612	2.4 (1.7-3.3)	838	2.3 (1.4-3.5)

- Genel doğum defekti: 2.72% (95% CI: 2.68-2.76)

Table 2 Antiviral pregnancy registry data on antiviral therapy

Drug	FDA pregnancy category data	1st trimester birth defects/ live births (%)	2nd/ 3rd trimester birth defects/ live births (%)
Lamivudine	C	127/4088 (3.1%)	186/6635 (2.8%)
Tenofovir	B	31/1370 (2.3%)	18/782 (2.3%)
Telbivudine	B	0/9	0/9
Entecavir	C	1/42	0/2
Adefovir	C	0/48	0/0
PEG IFN α -2A/ IFN α -2B	C	N/A	N/A

Source: Antiviral Pregnancy Registry Interim Report (January 1, 1989–January 31, 2012), issued in June 2012.³²

Abbreviations: FDA, U.S. Food and Drug Administration; PEG IFN, pegylated interferon; N/A, not applicable.

OAV Tedavi sürecinde hamile kalan Hasta yönetimi

Devam, değiştir, kes ?!?

- Tedavi endikasyonu
 - İleri fibrozis ve siroz: Tedaviye devam
 - Hafif fibrozis veya hafif inflamasyon: stop?
- Tedavi amacına ulaşmış ise
 - HBeAg serokonversiyonu: stop?
- Anne ve Fetusta olası risk ve fayda esaslı dikkate alınmalı

OAV Tedavi sürecinde hamile kalan Hasta yönetimi

- Tedavi sürecinde güvenlik yönetimi
 - Tenofovir: devam
 - Lamivudine veya telbivudine: viral yük negatif ise devam
 - Viral yük saptanabiliyorsa **TDF**'ye switch
 - Adefovir, entecavir veya pegIFN: TDF switch
- Kesme ve switch sonrası akut alevlenme açısından yakın takip gerekir

Emzirme döneminde OAV tedavi !?!

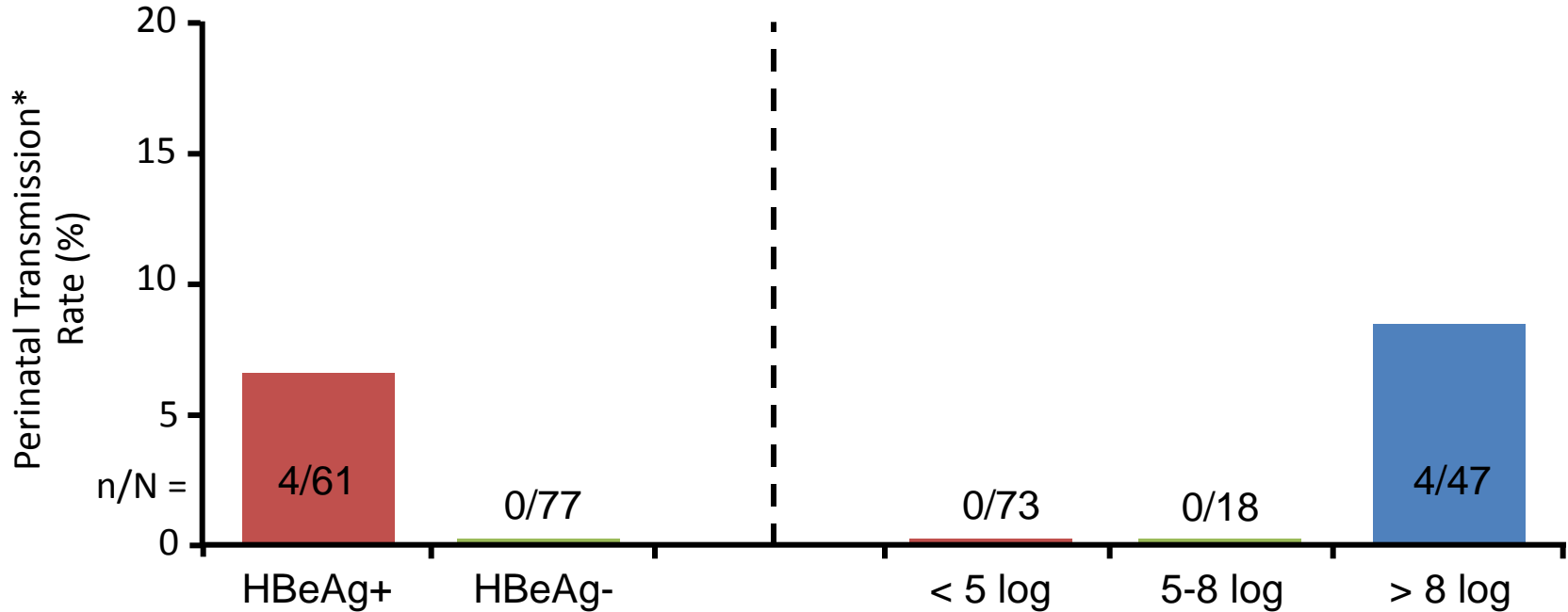
- Emzirme genel anlamda önerilmemektedir.
 - Nucleos(t)ide analogları anne sütüne geçmektedir
- Tenofovir
 - Anne sütündeki konsantrasyonu seruma göre % 2-4 oranında saptanmıştır ^[9]
 - HIV (+) kadınlarda (n = 5): TDF'nin anne sütündeki ortalama konsantrasyonu infant dozunun % 0.03'ne denk gelmektedir^[10]
- Sonuç itibariyle tenofovir emzirme döneminde güvenlidir

Perinatal HBV Bulaşı

- HBIG + HBV aşısı
 - HBIG + ilk doz aşı doğumun ilk 12 saatinde
- Etkinlik: ~ %95
- Başarısızlık nedenleri
 - Gecikmiş HBIG+aşı uygulaması
 - Tüm şemayı yapmamış olmak
 - HBeAg pozitif anne ve/veya yüksek HBV DNA

Vertikal bulaş, HBeAg pozitifliği ve HBVDNA düzeyi ile ilişkilidir

- Tüm yenidoğanlara aşı+HBIG yapılmıştır



*Perinatal transmission = HBsAg positive at Mo 9.

Tedavi almayan yüksek viral yüklü Hasta Yönetimi

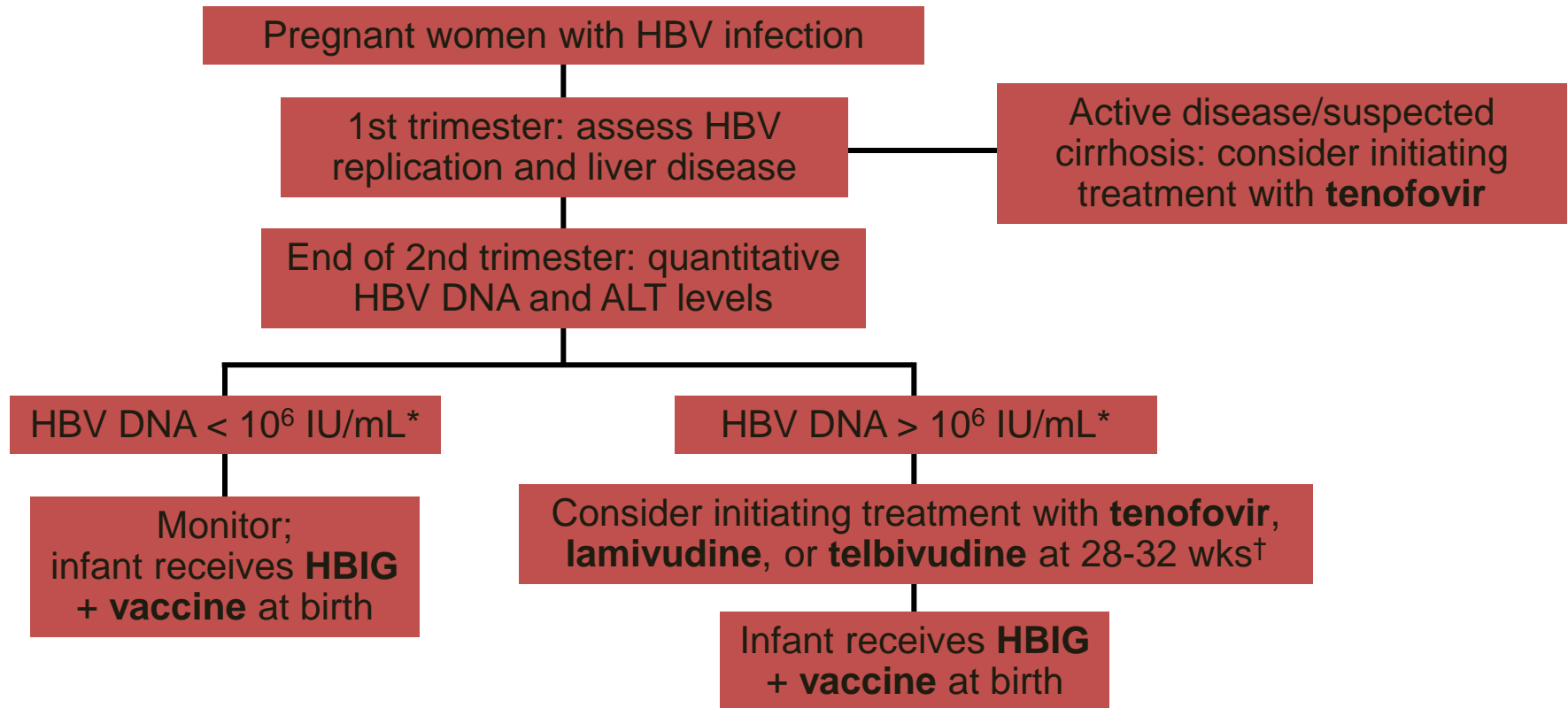
- OAV tedavi bulaş riskini azaltır mı?
- Tedavi gerektiren HBV DNA düzeyi ne olmalıdır?
- Tedavi zamanı?
- Hangi ilaç?
- Ne zaman tedavi kesilmeli?
- Tedavi kesimi sonrası akut alevlenme riski nedir?

Yüksek viral yükü olan ve tedavi almayan anne adayları

- Tedavi ne zaman başlanmalı?
 - Geç ikinci/erken üçüncü trimester
 - En az 4-6 haftalık bir tedavi olmalı
- Hangi ilaç?
 - Lamivudine, telbivudine veya tenofovir
 - Tenofovir önerilir: düşük direnç, yüksek baseline HBV DNA düzeyi ve annenin ileriki dönemde kullanması muhtemel ajan oluşu nedeniyle

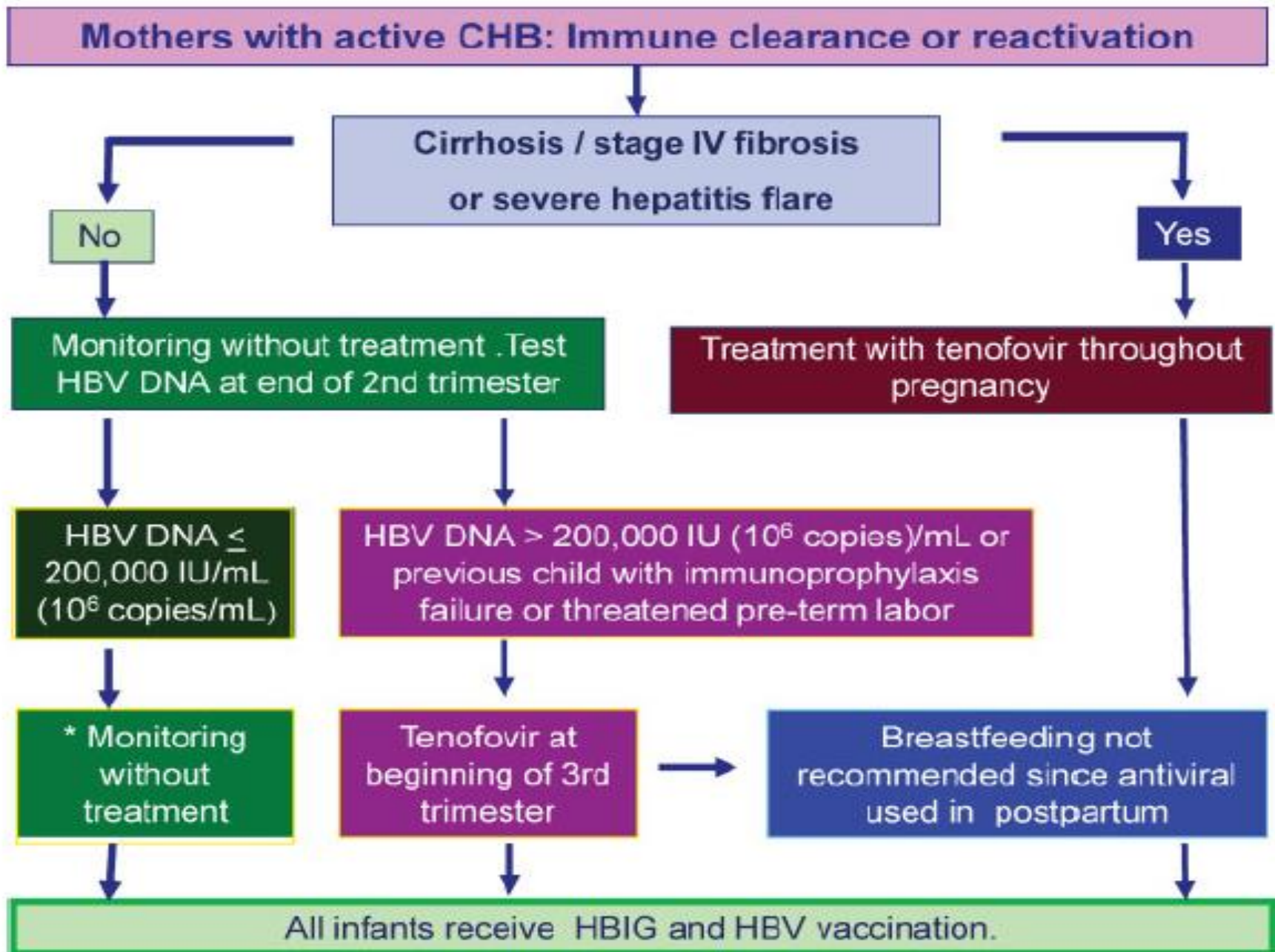
- Tedavi ne zaman kesilmeli?
 - Amaç profilaksi ise doğum sonrası üç ay daha kullanılmalı ve sonra kesilmeli
 - Amaç tedavi ise, amaca ulaşıncaya kadar devam edilmeli
- Tedavi sonu alevlenme riski nedir?
 - Çoğunlukla ciddi alevlenme nadiren görülmektedir. Orta düzeyde ALT elevasyonu görülmesine karşın takip edilmesi yeterlidir
 - Klinik çalışmalarda dekompensasyon bildirilmedi
 - Tedavi kesimi sonrası 1, 3 ve 6. ay takipleri son derece önemlidir.

Algorithm for HBV Management in Women During Pregnancy



*The cut-off level of maternal HBV DNA level for initiation of therapy is unclear, and HBV DNA from 6-8 log₁₀ IU/mL can be considered for therapy based on physician and patient preference.

†Tenofovir is preferred if treatment is expected to be > 12 weeks or if treatment is expected to continue while breastfeeding.



*If breastfeeding desired, hold treatment at delivery until the end of breastfeeding. Review with patient risks/ benefits for ongoing treatment postpartum if not breastfeeding

Mothers without active disease

Immune tolerant

Inactive Carrier

Monitor for activation. Test HBV DNA at end of 2nd trimester

Close monitoring. If evidence of reactivation, treat as active chronic hepatitis B.

HBV DNA > 200,000 IU/mL, treat with lamivudine, telbivudine or tenofovir at 3rd trimester

If HBV DNA \leq 200,000 IU/mL (1,000,000 copies/mL), continue monitoring without antiviral treatment

If breastfeeding desired, stop treatment at delivery. Otherwise, stop at 4 week postpartum

All infants receive standard HBIG and HBV vaccination.

Infant is not at risk when breastfeeding is desired.

Monitor ALT/ HBV DNA q 4-6 weeks for 12 weeks after the cessation of antiviral

TDF kullanımı etkin bir profilaksi mi?



World Journal of
Gastroenterology

Online Submissions: <http://www.wjgnet.com/esps/>
bjpgoffice@wjgnet.com
doi:10.3748/wjg.v19.i48.9377

World J Gastroenterol 2013 December 28; 19(48): 9377-9382
ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)
© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

BRIEF ARTICLE

Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy for the prevention of vertical transmission of HBV infection

Mustafa Kemal Celen, Duygu Mert, Müzeyyen Ay, Tuba Dal, Safak Kaya, Necmettin Yildirim, Serda Gulsun, Tunga Barcin, Sevgi Kalkanli, Mehmet Sinan Dal, Celal Ayaz

RESULTS: At week 28, none of the infants of TDF-treated mothers had immunoprophylaxis failure, whereas 2 (8.3 %) of the infants of control mothers had immunoprophylaxis failure ($P = 0.022$). There were no differences between the groups in terms of adverse events in mothers or congenital deformities, gestational age, height, or weight in infants. At postpartum week 28, significantly more TDF-treated mothers had levels of HBV DNA < 250 copies/mL and normalized alanine aminotransferase compared with controls (62% vs none, $P < 0.001$; 82% vs 61%, $P = 0.012$, respectively).

“Gebe ve Yeni doğan takibi”



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Giden Evrak Servisi
Giden Evrak No: 125755
Giden Evrak Tarihi: 22.10.2014
Güvenlik Kodu: 496378
İşlem Takip No: 1463764

Sayı :26247029-514-05-02
Konu :Gözlemsel Çalışma [2014-PMS-22]

PAREXEL
International Turkey Tıbbi Danışmanlık San. ve Tic. A.Ş.
Göztepe Mah. Zambak Sok. Tepe Sitesi. B-1 Blok.
34815 Anadolu Hisarı- Beykoz
İSTANBUL

İlgi : a)Bakanlık evrak kayıt 20.10.2014 tarih, 196851 sayılı ve 1463764 e-takip no’lu yazınız
b)Bakanlık evrak kayıt 27.08.2014 tarih, 103007 sayılı yazımız.

Destekleyicinin yasal temsilcisi olduğunuz “HBV enfeksiyonunun vertikal geçişini önlemek için gebelikte tenofovir disoproksil fumaratın etkinliği ve güvenliği” başlıklı klinik araştırma ile ilgili olarak;



Girişimsel Olmayan Çalışma Protokolü

Endikasyon:	Kronik Hepatit B
Versiyon numarası:	0.1 (taslak)
Çalışma Direktörü:	Mustafa Kemal Çelen, MD

HBV Enfeksiyonunun Vertikal Geçişini Önlemek İçin Gebelikte Tenofovir Disoproksil Fumaratın Etkinliği ve Güvenliği

4 Araştırma soruları ve amaçlar

Çalışmanın birincil amacı:

- HBV'li anneden doğan bebeklerde doğum sonrası 12. ayda HBV enfeksiyonunun kanıtı (HBsAg ve/veya anti-core antikoru).

Çalışmanın ikincil amaçları:

- TDF tedavisi altında gebeliğin 28- 40. haftalarında maternal HBV DNA seviyesi.
- Annede (ALT alevlenmesi) ve yenidoğan bebekte TDF güvenliği (doğum kusurları, advers gebelik çıktısı)
- Tedaviye uyum

10 Çalışmanın süresi

Çalışmanın çeşitli aşamaları ve çalışmanın sonlandırılması ile ilgili zamanlama aşağıda özetlenmiştir.

Çalışma toplam süresi: 36 ay

5.3 Dahil etme kriterleri

1. Gebe kalmak isteyen en az altı ay KHB için tedavi alan kadın hastalar;
2. Gebeliği sırasında KHB olduğunu öğrenen gebe hastalar için SUT kurallarına uygun HBV tedavisi alması gerekenler
3. Bu gebelerden doğan yenidoğanlar doğukları günden itibaren çalışmanın bir katılımcıları olurlar.

Conclusion

- Her gebe HBV açısından taranmalı
- HBsAg pozitif anne bebeğine aşı +HBIG
- Yüksek viremili anne bebeklerinde IPF (%5-13)
- Yüksek viremi annelere OAT 3.trimesterde ???
- Annenin durumu; aktif hastalık & flair
- Emzirme kontrendike değil, önerilmez ????
- Sezeryanın-doğuma üstünlüğü gösterilmemiş