



# GEBELİKTE TEDAVİ

*Uz. Dr. Ali ASAN*

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi*

*Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği*

# Hepatit B Virüsü

- ▶ Küresel bir halk sağlığı sorunu
- ▶ İki milyar kişi HBV ile infekte
- ▶ 240 milyon kişi HBV ile yaşıyor
- ▶ 780.000 kişi/yıl HBV ilişkili hadiselerle hayatını kaybediyor

*World Health Organization. Hepatitis B: Fact Sheet July 2015*

# Epidemiyoloji

- ▶ Annelerin yaklaşık %5'i HBsAg pozitifdir
- ▶ Prevalansın yüksek olduğu bölgelerde perinatal yol
- ▶ İnfekte aile bireyleri ve diğer kişilerden erken yaşlardaki horizontal bulaşma
- ▶ KHB olgularının %50'sinin anneden bebeğe geçiş
- ▶ Doğurganlık yaşında olan kronik hepatit B'li kadınlar olan hastalığın yayılımı için önemli bir kaynak

# Anneden bebeğe geçiş yolları

- ▶ Intrauterin bulaşma
- ▶ İntrapartum bulaşma
- ▶ Postpartum bulaşma

# Anneden bebeğe geçiş yolları

- ▶ Vertikal bulaşma daha çok doğum sırasında olur
- ▶ Erken membran rüptürü
- ▶ Plasentanın erken ayrılması
- ▶ Erken doğum tehdidi
- ▶ Spontan düşükler
- ▶ Annenin vaginal sekresyonuyla temas HBV'nin vertikal bulaşma riskini artırır
- ▶ HBV DNA düzeyi ve HBeAg pozitifliği vertikal geçiş için en önemli risk faktörleri

# Kronik Hepatit B'li Gebelerin Yönetimi

- ▶ Yakın zamanda gebelik planlayan kadınlar
- ▶ Antiviral tedavi alırken gebe kalan kadınlar
- ▶ Yüksek HBV DNA'sı olan ve henüz tedavi almayan kadınlar
- ▶ Gebeliği sırasında HBV enfeksiyonu tanısını yeni almış olan kadınlar

# Yakın zamanda gebelik planlayan kadınlar

- ▶ Gebe kalmak istiyorsa antiviral tedavi mümkün olduğunca geciktirilmektedir
- ▶ Tedavi endikasyonları:
  - ▶ Hemen başla: ileri firozis/siroz, ciddi alevlenme/persistan ALT yüksekliği olan hastalar
  - ▶ Ertele: fibrozis yok/düşük, normal/minimal artmış ALT

# Yakın zamanda gebelik planlayan kadınlar



\*Etkili kontrasepsiyon gerekir.



# Yakın zamanda gebelik planlayan kadınlar: Hangi antiviral?

- ▶ FDA sınıflaması: in vitro ve hayvan çalışmaları
  - ▶ B kategorisi: tenofovir, telbivudin
  - ▶ C kategorisi: adefovir, entekavir ve lamivudin
- ▶ İnsan verileri:
  - ▶ Antiretroviral gebelik kayıt sistemi: lamivudin ve tenofovir ile ilgili güvenli veriler (ilk trimester kullanımı dahil)
  - ▶ Perinatal geçişi önlemek için yapılan klinik çalışmalar: özellikle üçüncü trimesterde lamivudin, telbivudin ve tenofovir ile yapılan çalışmalar

# Yakın zamanda gebelik planlayan kadınlar: Hangi ilaç?

- ▶ Fetüs için birinci trimester dahil güvenirlilik
  - Lamivudin, tenofovir, telbivudin
- ▶ Direnç riski
  - Lamivudin > telbivudin > tenofovir
- ▶ Tercih edilen ilaç: tenofovir
  - Güvenli; potent; düşük ilaç direnci riski
- ▶ Hasta ve eşiyle risk ve yararlar tartışılmalı
  - Gebelik gelişirse bilgilendirmeleri istenmeli

# Antiviral tedavi alırken gebe kalan kadınlar

## Tedaviye devam, değiştir, kes??

- ▶ Tedavi endikasyonlarını gözden geçir
  - İleri fibrozis/siroz: devam
  - İlk trimesterde başvuran, ciddi olmayan hastalık veya kesin olmayan endikasyonlar: kes?
- ▶ Sonlanım noktalarına ulaşım açısından değerlendir
  - HBeAg serokonversiyonu: kes?
- ▶ Anne ve fetüs açısından potansiyel risk ve yararları tartış

# Antiviral tedavi alırken gebe kalan kadınlar

- ▶ Tedaviye devam edilirse güvenilirliği değerlendir
  - ▶ Tenofovir: devam et
  - ▶ Lamivudin veya telbivudin: HBV DNA negatif ise devam et
    - ▶ Alevlenmeyi önlemek için HBV DNA pozitif ise tenofovir değiştir
  - ▶ Adefovir, entekavir, pegIFN: kes ve tenofovir ile değiştir
- ▶ Tedavi kesildiğinde veya değiştirildiğinde hepatik alevlenme açısından izle

# Yüksek HBV DNA'sı olan ve henüz tedavi almayan kadınlar

- ▶ Perinatal geçiş riskini azaltmak için tedavi başlanmalı mı?
- ▶ Antiviral tedavi başlamak için HBV DNA'nın sınır değeri nedir?
- ▶ Tedaviye ne zaman başlanmalı?
- ▶ Hangi antiviral seçilmeli?
- ▶ Tedavi ne zaman sonlandırılmalı?
- ▶ Tedavi sonrası alevlenme riski nedir?

# Yüksek HBV DNA'sı olan ve henüz tedavi almayan kadınlar

- ▶ Perinatal geçiş riskini düşürmek için tedavi önerilmeli mi?
  - ▶ Evet; kanıt düzeyi düşük olmasına rağmen tüm çalışmalarda yararlı olduğu gösterilmiş
- ▶ Antiviral tedavi başlamak için annede HBV DNA'nın sınır değeri ne olmalıdır?
  - ▶  $> 8 \log_{10}$  IU/mL: Evet
  - ▶  $6-8 \log_{10}$  IU/mL: Belki
  - ▶  $< 6 \log_{10}$  IU/mL: Hayır

# Yüksek HBV DNA'sı olan ve henüz tedavi almayan kadınlar

- ▶ Tedaviye ne zaman başlanmalı?
  - ▶ İkinci trimester sonu/üçüncü trimester başı
  - ▶ En az 4-6 hafta kullanılmalı
- ▶ Hangi antiviral seçilmeli?
  - ▶ Lamivudin, telbivudin veya tenofovir
  - ▶ Tenofovir tercih edilebilir (Düşük ilaç direnci riski)

# Yüksek HBV DNA'sı olan ve henüz tedavi almayan kadınlar

- ▶ Tedavi ne zaman sonlandırılmalı?
  - ▶ Perinatal geçişi önlemek için: anne emzirecekse hemen kesilebilir, veya 3 aya kadar kullanılabilir
  - ▶ Hastalığı tedavi etmek için: ideal sonlanım noktalarına kadar devam



# Yüksek HBV DNA'sı olan ve henüz tedavi almayan kadınlar

- ▶ Tedavi sonrası alevlenme riski nedir?
  - ▶ Nadir ancak ılımlı ALT artışı sık; tedavi almayanlarda da postpartum dönemde görülebilir
  - ▶ Klinik çalışmalarda dekompanseasyon bildirilmemiştir çünkü çoğu gebe karaciğer hastalığının erken evrelerindedir
  - ▶ Tedavi sonlandırıldıktan sonra ALT'nin yakın takibi önemli (1, 3 ve 6. aylar)

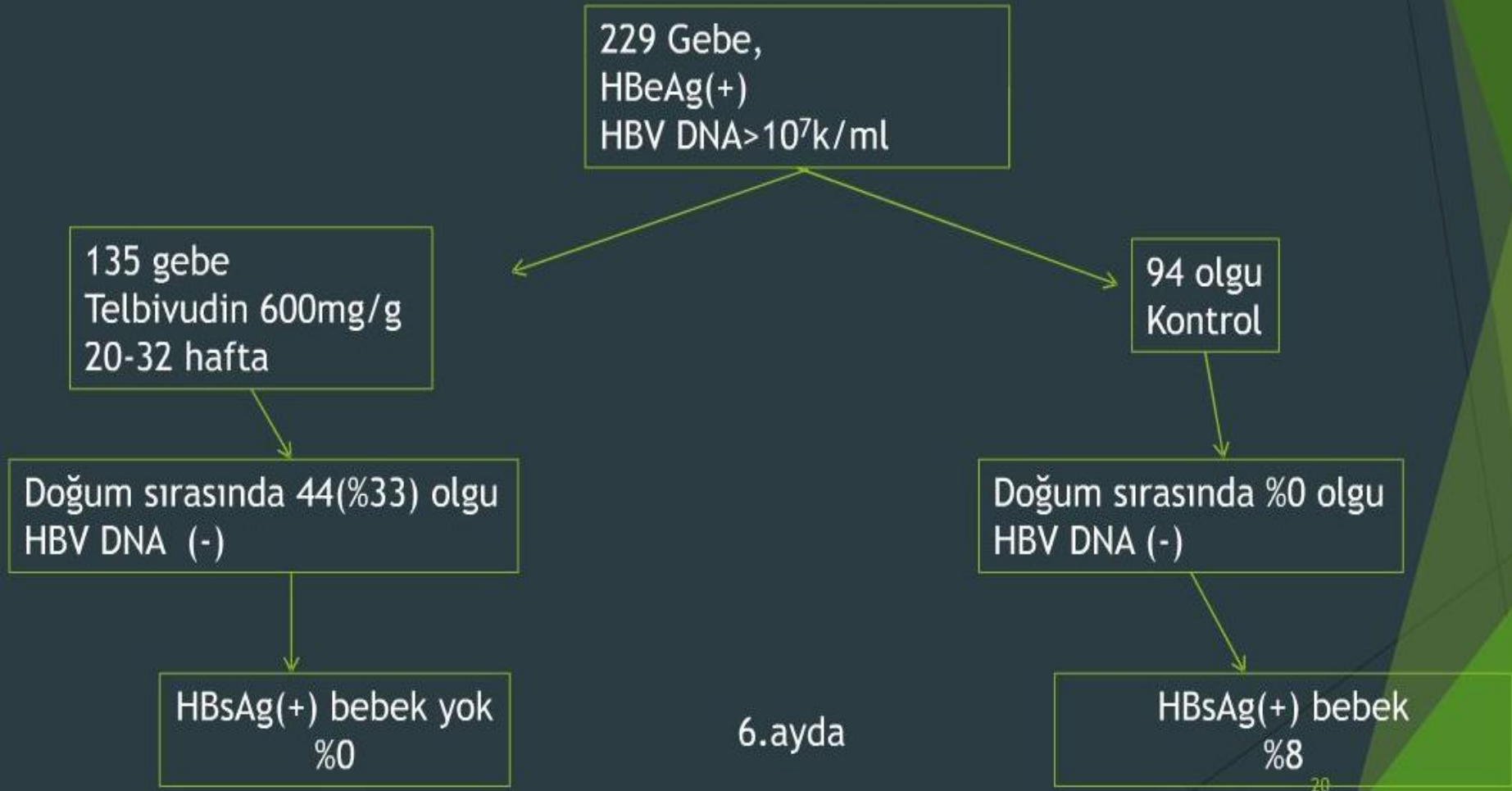
# Gebeliği sırasında HBV infeksiyonu tanısını yeni almış olan kadınlar

- ▶ Gebelik boyunca izleme alınmalı
  - ▶ HBIG + HBV aşısının ilk dozu doğumdan sonra 12 saatte yapılmalı
  - ▶ Aşılama şeması tamamlanmalı
  - ▶ Bebeke HBsAg ve anti-HBs kontrolü 9-15 aylarda
- ▶ HBV bulaşmasını önlemek için danışmanlık verilmeli
- ▶ Aile bireylerinin tarama ve aşılamaları yapılmalı

# Gebeliği sırasında HBV infeksiyonu tanısını yeni almış olan kadınlar

- ▶ HBV replikasyonu ve karaciğer hastalığını değerlendir
  - ▶ HBeAg/anti-HBe, HBV DNA
  - ▶ Tam kan sayımı, karaciğer paneli ± ultrason
- ▶ Antiviral tedavi gerekliliğini değerlendir
  - ▶ Annedeki karaciğer hastalığının kontrolü
  - ▶ Bebeğe yayılımı önlemek için
- ▶ Uzun süreli takibin önemini belirt

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 Han GR et al. J Hepatol 2011;55



## 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

- ▶ HBeAg pozitif
- ▶ HBV DNA  $>10^7$  kopya/ml olan 45 gebe
- ▶ 21 hastaya 18-27.haftalarda TDF verilmiş + 24 kontrol
- ▶ Tedavi alan grupta perinatal geçiş yok
- ▶ HBV DNA baskılanması ve ALT normalizasyonu istatistiksel olarak daha başarılı
- ▶ Konjenital malformasyon veya yan etki görülmemiş
- ▶ TDF gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde güvenli

# Antiviral Therapy in Chronic Hepatitis B Viral Infection During Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis

Robert S. Brown, Jr.,<sup>1</sup> Brian J. McMahon,<sup>2</sup> Anna S.F. Lok,<sup>3</sup> John B. Wong,<sup>4</sup> Ahmed T. Ahmed,<sup>5,6</sup> Mohamed A. Mouchli,<sup>7</sup> Zhen Wang,<sup>5,6</sup> Larry J. Prokop,<sup>8</sup> Mohammad Hassan Murad,<sup>5,6,9</sup> and Khaled Mohammed<sup>5,6,9</sup>

- ▶ 26 çalışma, 3622 gebe analiz edilmiş
- ▶ Antiviral tedavi ile anneden fetusa HBV geçiş oranı belirgin azalmış
- ▶ Doğan bebeklerde konjenital anomali ve prematüre oranı açısından kontrol grubu ile fark yok
- ▶ Doğum sonrası kanama, sezaryen, kreatinin kinaz artış oranları açısından da fark bulunmamış
- ▶ Lamivudin, telbivudin ve tenofovir gebelikte güvenilir

# Gebelerde Fulminan Hepatitte Tedavi

- ▶ Oral antiviraller fulminan hepatitte karaciğer transplantasyonunu ve gebeliğin sonlandırılma gereksinimini azaltabilir
- ▶ Antivirallerin profilaksi ve/veya tedavide kullanımının etkinliği konusunda net veriler yok
- ▶ Lamivudin, telbuvudin ve tenofovir

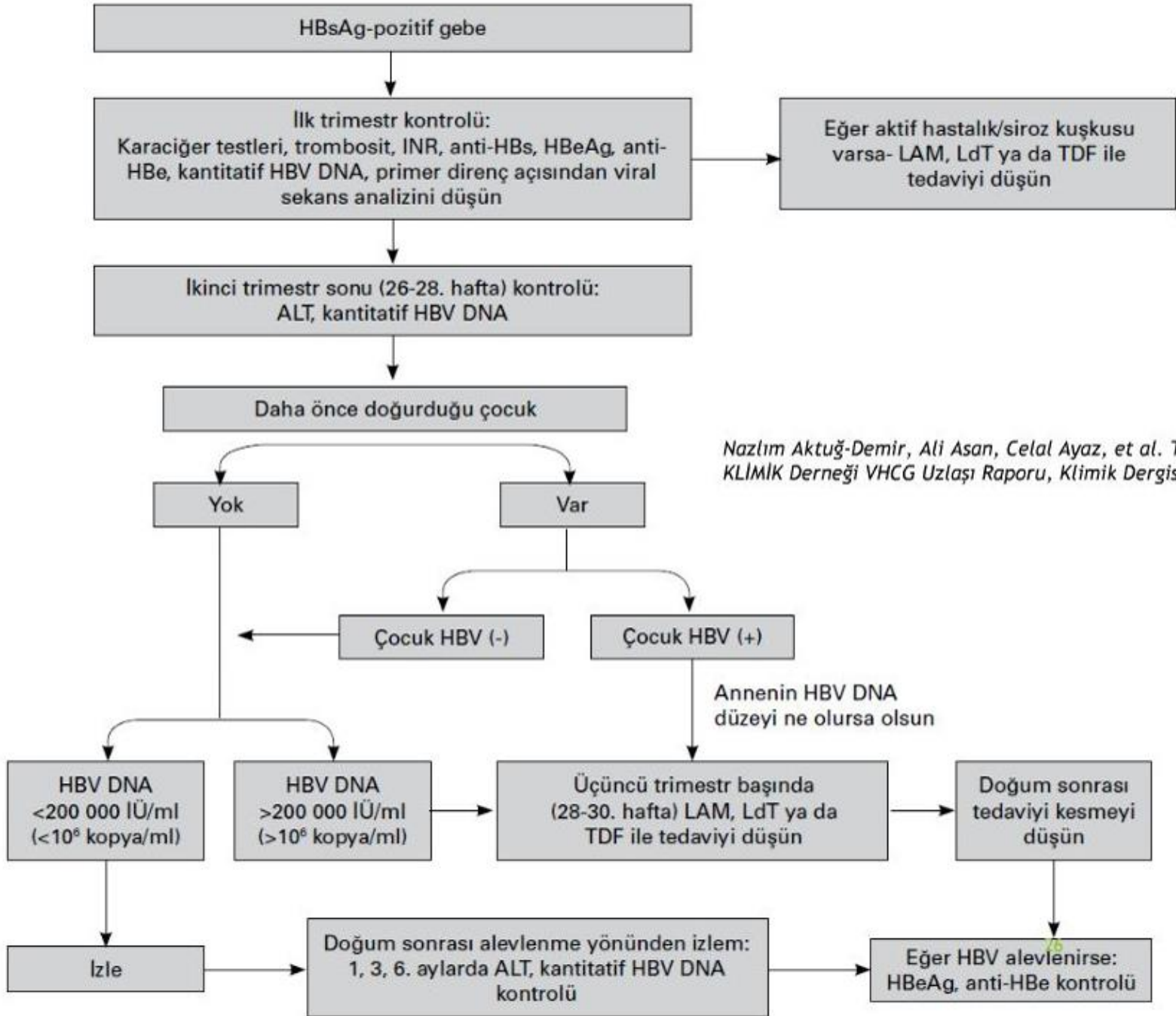
# Siroz ve Gebelik

- ▶ Gebelikte HBV ile ilişkili dekompanseasyon riski en sık sirozu olan kadınlarda
- ▶ Sirozlu 399 annede %15 dekompanseasyon
- ▶ Mortalite annede %1.8, fetusta %5.2
- ▶ Sirozu olan annelerde antiviral tedavinin kesilmesi ciddi alevlenmeye neden olabilir
- ▶ Tedavi almayan sirozlu annede mutlaka antiviral başlanmalı ve yakından izlenmeli
- ▶ Lamivudin ve **tenofovir** ile ilgili olumlu veriler



# Hepatit C ve Gebelik

- ▶ Yeni nesil hepatit C tedavisi ile alınan çok başarılı sonuçlara rağmen gebe kadınlar bu ilerlemeden faydalanamamaktadır
- ▶ Umut veren güvenilirlik profillerine rağmen mevcut tedavilerin hiçbiri HCV'nin vertikal geçişini önlemek için onay alamamıştır
- ▶ Doğurganlık çağındaki kadınlar taramalı
- ▶ Gebelik öncesinde HCV tedavisi
- ▶ Ombitasvir / paritaprevir / ritonavir + dasabuvir gebelik kategorisi B



# Özet

- ▶ Tedaviye başlamak, devam etmek, tedaviyi kesmek
- ▶ Anne ve bebek için riskler ve yararların analizi
- ▶ Gebeliğin dönemi
- ▶ Annedeki karaciğer hastalığının evresi
- ▶ 3.trimesterde tedavi perinatal geçişi önlemede önemli
- ▶ İkinci trimesterde yapılacak viral yük tayini tedavi zamanlamasını belirleyebilir
- ▶ Tenofovir ve lamivudin bir adım önde gibi