

Gebelikte Viral Hepatit

Klinik İstanbul Toplantıları , Kasım 2017

Prof. Dr. Neşe Saltoğlu

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

***Konuşma planı**

*Gebelik ve viral hepatit B enfeksiyonu

*Akut HBV ve gebelik

*Kronik hepatit B'nin gebede etkisi

*Kronik hepatit B'nin bebeğe etkisi

* Kr. HBV enfeksiyonlu gebeye ne zaman antiviral tedavi verilmeli?

*Hangi antiviraller kullanılmalı?

*Gebelik ve viral hepatit C

*Gebelik ve viral hepatit

- Viral hepatit anne ve çocuęu etkiler.
- Gebelik hastalığı daha da kötüleştirebilir.
- Vertikal bulaşma, viral hepatitin yaygınlığına katkıda bulunur
- Yenidoęanda sağlığı ve prognozu tehlikeye atar.
- Gebe kadınlarda tedavi endikasyonları genel popölasyondan farklı
- Yeni tedaviler mevcut

Gebelik ve Hepatit B enfeksiyonu

- HBV enfeksiyonu gebelik sırasında hem anne hem de bebek açısından önemli
- HBV'nin anne ve bebek sağlığına etkileri,
- Gebeliğin HBV enfeksiyonu seyrine etkisi,
- Gebelik sırasında HBV tedavisi,
- Anneden bebeğe HBV geçişinin önlenmesi değerlendirilmeli

Gebelik ve akut hepatit B enfeksiyonu

- Gebelik sırasında akut HBV enfeksiyonunun seyri genellikle hafif
- Mortalitede artış veya bebekte teratojenite ile ilişkisi bildirilmemiş

Hieber JP,. Hepatitis and pregnancy. J Pediatr 1977;91(4):545

- Gebelikte akut HBV enfeksiyonunda
 - * düşük doğum ağırlıklı bebek
 - * Nadiren fetal distres, prematür doğum, mekonyum peritoniti

- Gebeliğin 2.-3. trimestirinde akut hepatit B enfeksiyonu geçiren 3 gebe ve 24 kronik HBV enfeksiyonlu gebenin izlemi
- kanama, erken doğum gözlenmedi
- Bu annelerden doğan bebeklerde doğumda hepatit B aşıları+HB hiper Ig uygulanması yapılan bebeklerin altı aylık takibinde HBV enfeksiyonu gelişmedi.

Saltoğlu N. Gebelerde hepatit B prevalansı ve kronik hepatit B enfeksiyonlu anneden doğan bebeklerde immunizasyon, Uzmanlık tezi, 1992, KTÜ Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.

Gebelikte akut hepatit B enfeksiyonu

- Gebelikte akut hepatit B enfeksiyonunun tedavisi genellikle semptomatik
- Akut fulminan hepatit ya da şiddetli seyir gözlenir ise gebeye antiviral tedavi başlanabilir.

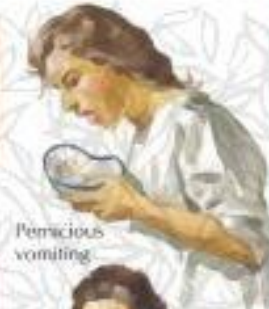
Kronik hepatit B li gebede deęişiklikler

- Gebelik immun toleran faz
- Gebede östrojen, progesteron, adrenal kortikosteroidler artar
- Östrojen HBV ekspresyonunu baskılar.
- Gebede serum albümin ve hematokrit azalır.
- ALP ve AFP artar.
- Kortizol düzeyleri üçüncü trimestirde pik yapar,
 - * Doğumdan sonra gebelik öncesi düzeylerine hızlıca düşer.

Caused by pregnancy



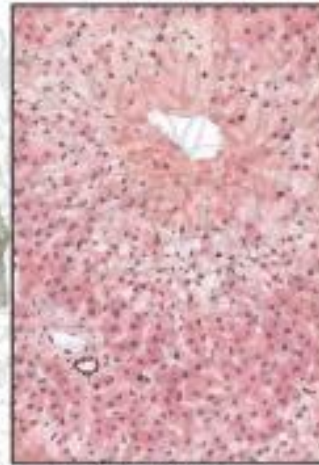
Fibrin clots



Pericious vomiting



Eclampsia



Fatty liver of pregnancy

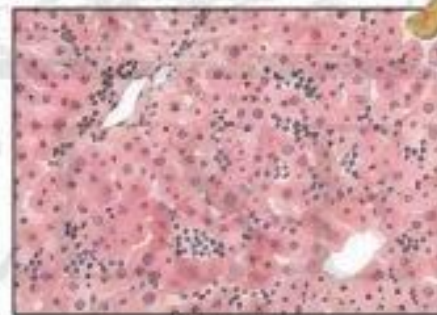
Incidental to pregnancy



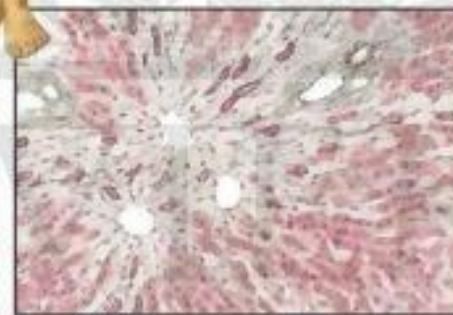
Hemolytic familial jaundice



Choledocholithiasis



Viral hepatitis



Viral hepatitis with massive necrosis

Kronik HBV enfeksiyonu ve gebelik

- İlerlemiş karaciğer hastalığı olmayan HBV enfeksiyonlu gebede, genellikle iyi tolere edilir.
- Bazı gebelerde, hepatik alevlenme sonucu karaciğer yetmezliği
 - * Postpartum dönemde daha sık
 - * Hastada immun rekonstitüsyonla ilişkili.
 - * Ancak bu kısa sürede siroza ilerleme beklenmez.

•Park JS, Pan C. Current recommendations of managing HBV infection in preconception or pregnancy
Front. Med. 2014, 8(2): 158–165.

- Gebelik sırasında HBeAg negatif annelerin %25 kadarında HBV DNA düzeylerinde 10 kat artış
- HBe Ag pozitif gebelerde doğum sonrası HBe Ag klirensi, hatta serokonversiyonu

Gambarin-Gelwan M. Hepatitis B in Pregnancy. Clin Liver Dis 2007; 11: 945-963

- Alevlenmeler HBe Ag pozitif kronik HBV hastalarda daha sık
- HBe serokonversiyonu ile ilişkili olabilir.
- Hastaların %12.5-20'sinde HBe Ag klirensi, Anti HBe oluşumu, HBV DNA düzeylerinde azalma ve ALT düzeylerinin normale dönme

•Lin HH,. Postpartum subsidence of hepatitis B viral replication in HBeAg-positive carrier mothers. J Med Virol. 1989; 29(1):1–6.

•Lin HH,. Hepatitis B post-partum e antigen clearance in hepatitis B carrier mothers: Correlation with viral characteristics. J Gastroenterol Hepatol. 2006; 21(3): 605– 609.

•ter Borg MJ, Leemans WF, de Man RA, Janssen HL. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. J Viral Hepat. 2008; 15(1):37–41.

Kronik HBV nin gebeye etkisi

- **Vaka-kontrol çalışması**
- HBs Ag pozitiflerde sıklıkla aktif karaciğer hastalığının varlığı ile ilişkili
 - * gestasyonel diyabetes mellitus,
 - * doğum sırasında kanama,
 - * erken doğum tehdidi
- Mortalite ile iki grup arasında anlamlı bir ilişki yok

•Rapti IN, Hadziyannis S. Treatment of special populations with chronic hepatitis B infection. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2011; 5(3): 323-28.

HBV Siroz ve gebelik

- Sirozu olan kadınlarda perinatal komplikasyon riski yüksek,
- Maternal ve fetal sonuçlar bildirilmiş
 - * intrauterin büyümenin etkilenmesi,
 - * intrauterin enfeksiyon,
 - * gestasyonel hipertansiyon,
 - * plasenta ayrılması,
 - * prematüre doğum
 - * intrauterin fetal ölüm

Shaheen AA, Myers RP. The outcomes of pregnancy in patients with cirrhosis: a population-based study. Liver Int 2010; 30: 275-83

Gebelik ve hepatoselüler karsinoma

- Gebeliğin HCC prognozu üzerinde istenmeyen etkisi mevcut
 - * hormonal değişikliğin etkisi ile **hastalığın progresyonu**
 - * östrojenlerin tümör uyarıcı etkisi
- Bulantı, kusma, epigastrik ağrı, kilo kaybı gebede en sık yakınmalar
- Olguların %57'sinde canlı doğum görülür, anne ölüm oranı yüksek
- Gebelik mümkünse erken sonlandırılır

•Cobey FC,. Am J Surg 2004; 187 (2):181–91.
•de la Rosa MAJ Obstet Gynaecol Res 2006;32(4): 437–39.
•De Maria N,. Mol Cell Endocrinol 2002; 193: 59–63.
•Lau WY,. Cancer 1995; 75(11): 2669–76.

Kronik hepatit B enfeksiyonunun bebeğe etkileri

- HBV enfeksiyonunun yenidoğanlar üzerindeki etkisi iyi tanımlanmamış ve veriler çelişkili
- Çok sayıda gebeyi içeren vaka-kontrol çalışması
- Gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, prematürite insidansı, neonatal sarılık, konjenital anomaliler veya perinatal mortalitede fark yok

•Wong S,. Am J Perinatol 1999; 16: 485-88.

- Gestasyonel diyabet, prematürite insidansında artış, düşük doğum ağırlığı ileri süren çalışmalar

•Tse KY,. J Hepatol 2005; 43: 771-75.
•Reddick KL. J Viral Hepat 2011; 18:e 394-98.
•Safir A, E. Liver Int 2010; 30: 765-70.
•Lao TT,. J Hepatol 2007; 47: 46-50.
Lao TT, Diabetes Care 2003; 26: 3011-16.

Kronik hepatit B enfeksiyonunun bebeğe etkileri

- Fetusa geçiş genellikle natal dönemde,
- Annenin HBV yükünün artması sonucu prenatal dönemde de olabilir.
- HBV'nin perinatal bulaşı sonucu
- **önemli oranda kronik enfeksiyon;**
 - * siroz ve hepatosellüler Ca gibi komplikasyonların gelişmesi.
- Perinatal bulaşı olan çocukların izlemi
 - * yaklaşık %25 'i erken dönemde siroz ve karaciğer kanserinden öldü
 - * çoğu son dönem karaciğer hastalığı gelişene kadar asemptomatik

Gebelikte hepatit B virusun bebeğe bulaş riski



- Gebeliğin erken döneminde bulaş riski %10 oranında
- Doğuma yakın dönemde geçirilir ise bu oran %60
- Anneden bebeğe bulaş açısından gebenin yakın takibi önerilir
- Anne HBs Ag pozitif ve/veya HBV DNA belirlenirse doğumda **hepatit B aşılarının yanında bebeğe Hepatit B Ig** yapılmalı
 - * Ayrıca doğuma yakın zamanda viral DNA yüksek ise gebenin viral yükünü azaltmak amacı ile antiviral tedavi başlanabilir.

* Gebelikte hepatit B antiviral tedavi nedeni

- HBsAg ve HBV aşılarının yapılmasına rağmen özellikle HBeAg pozitif ve viral yükün yüksek olduğu gebelerden bebeğe geçişin olabilir

van Zonneveld M, .J Viral Hepatol 2003;10: 294-97.

- Yirmialtı çalışmayı inceleyen bir metaanalizle antiviral tedavinin neonatal HBV bulaşını azalttığı sonucuna varılmış

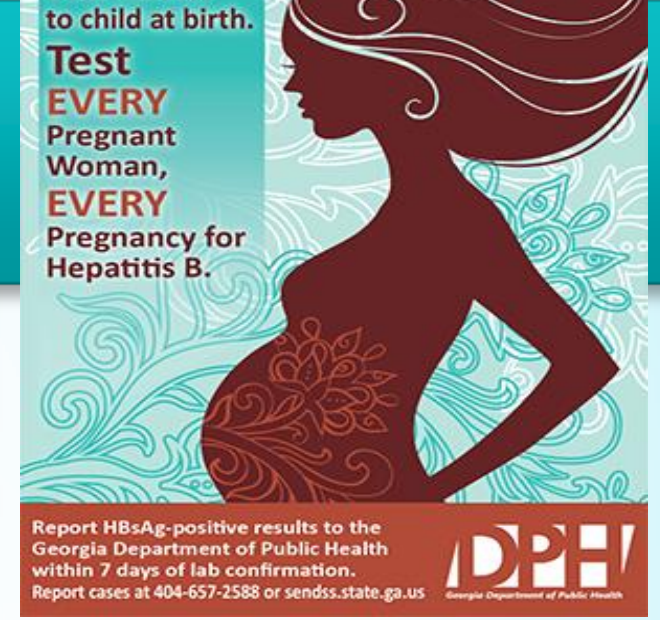
Brown RS Jr, Hepatology 2016; 63: 319-33

- Fötüsün temasını azaltmak için **tedavi sirotik veya yüksek viral yükü** olan gebelere uygulanmalı

Park JS, Pan C. Front Me 2014; 8 (2): 158-65.

Kronik hepatit B enfeksiyonlu gebenin takibi

- İlk vizitte HBs Ag pozitif bulunan gebede;
- HBeAg, AntiHBe, aminotransferaz**
- HBV DNA düzeyi** bakılmalı
- Serum HBV DNA ve ALT düzeyleri 3 ayda bir ve üçüncü trimestirin sonuna doğru yakın izlenmeli



Nguyen G, Aliment Pharmacol Ther 2009; 29(7):755-764

- Gebede ilk trimestirde bakılan HBV DNA titresi düşük ise 26-28. haftalarda test tekrar edilmeli
- HBV DNA titresi yüksek ise ($>10^6$ copies/mL) antiviral başlanması açısından değerlendirilmeli

- Persistan aktif karaciğer hastalığı olan, ALT'si yüksek, HBV DNA düzeyleri artmış ve/veya önemli hepatik fibrozu saptanan gebelerde gebeliğin erken döneminde dahi tedavi düşünülebilir.
- Tedavinin riskleri ve yararları gebe ile tartışıldıktan sonra tedavi kararı alınmalı

Yogeswaran K, The Korean J Hepatol 2011;17(1):1-8.

*Kronik hepatit Bli gebenin izlemi

- Viral yükün yüksekliği bulaş riskini arttırır
- HBV DNA $<10^6$ kopya/mL ($<2 \times 10^5$ IU/mL) olan gebelerden bebeğe bulaş bildirilmemiş

- Wiseman E, Med J Aust 2009;190:489-492.
- Han L, . World J Gastroenterol 2011;17: 4321-33.

- Gebede antiviral profilaksi HBV DNA düzeyi $>10^6$ copies/mL ($>2 \times 10^5$ IU/mL) ise önerilmiş

AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. HEPATOLOGY, 2016; 261-83.
Zou H, J Viral Hepatol 2012;19:e18-25.

* Tedavisiz izlenen kronik HBV enfeksiyonlu gebeler

- HBeAg pozitif, başlangıç HBV DNA < 10^6 kopya/mL
- ya da Anti-HBe pozitif, HBV DNA < 10^5 kopya/mL olan hastalarda gebelik süresince izlemek koşulu ile tedavi beklenebilir.
- 3 ay aralıkla ve hepatik alevlenmeler açısından **doğumdan sonra 6 aya** kadar ALT bakılmalı
- ALT yükselir ise HBV DNA bakılmalı,
- HBV DNA sonucuna göre 26-28. haftalar arasında tedavi edilebilirlik açısından gebe tekrar değerlendirilmeli.
- HBV DNA sonucu ($>2 \times 10^5$ IU /mL) ise antiviral tedavi başlanmalı

Marcellin P, N Engl J Med 2008; 359: 2442-55.

Tran TT. Cleveland Clin J Med 2009;76 (Suppl 3): S25-S29.

Bzowej NH.. Curr Hepat Rep 2010; 9: 197-204

Kronik hepatit B enfeksiyonlu olan gebenin takibi

- Gebelik süresinde ve gebelik sonrası dönemde de hepatik alevlenmeler açısından gebe yakın izlenmeli
- Hepatik alevlenmeler sıklıkla doğumdan 1-2 ay sonra görülebilir.

Tran TT. Curr Hep Rep 2009; 8: 91-95.
Giles M,. Gut 2015; 64: 1810-15.
ter Borg MJ,. J Viral Hepat 2008; 15: 37-41.



Antiviral tedavi neden 26-28. haftada bakılmalı?

- Yapılan çalışmalara göre **olası intrauterin bulaşın** 28. haftadan itibaren başlaması
- Ayrıca bu dönem ilaç tedavisinin fetusa yan etkinin en az olduğu dönem olması
- HBs Ag pozitif ve HBV DNA ≥ 7 log IU/mL olan gebelere üçüncü trimestirde oral antiviral tedavi başlanması breakthrough enfeksiyonu (alevlenme) önlemede yararlı

- **HBV DNA değeri gebeden bebeğe bulaşta bağımsız risk faktörü**
- Doğumdan sonraki 12 saat içerisinde bebeğe HBIg +HBV aşısının uygulanması ile bulaş oranı % 95lere kadar önlenebilmiş.
- HBV aşıları+HBIg'nin çok önemli koruyucu etkisine rağmen %5-10 bebekte anneden bebeğe bulaş görülebilmekte
 - * annenin viral yükünün yüksek olması,
 - * aşıdaki escape mutantlar
 - * in-utero enfeksiyon

- Annenin viral yükü HBV DNA: 200.000 IU ml⁻¹ (>6 log₁₀ copies ml⁻¹) fazla olduğu durumda bebeğe bulaş görülebilir.
- Hepatit B viral yükü 10⁸ olan gebeden doğan bebeğe bulaş oranı (%9) olmayanlara (%0) göre anlamlı derecede yüksek

Wiseman E, . Med J Aust 2009;190:489-492.

- HBeAg pozitif bulunması
- HBV DNA'nın $\geq 10^8$ kopya/mL olmasının bulaşta önemli
- viral mutasyonun ve genotipin rolü net değil

Yogeswaran K, The Korean J Hepatol 2011;17(1):1-8.

- HBeAg pozitif, HBV DNA seviyesi(>200,000 IU/ml) ve/veya HBs Ag düzeyi $>4-4.5 \log_{10}$ IU/ml. olan gebelerden doğan bebekte Hepatit B aşısı+HBİg uygulamasının yetersiz olduğu bildirilmiş

EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017 Aug;67(2):370-398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021. Epub 2017 Apr 18

- Tedavinin amacı, annede karaciğer hastalığının remisyonunu sağlamak bu sayede doğum sırasında transmisyon riskini azaltmak

Jonas MM.. Liver Intern 2009; 29 (s1): 133-139.

- Tedavi kesilmeden önce hasta bazında değerlendirme yapılmalı

AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM and Murad MH.

Gebelikte tedaviyi etkileyen faktörler

- Gebe hastada kronik B hepatit tedavisi planlandığı zaman aşağıdaki kurallar değerlendirilmeli
 - * tedavi endikasyonu,
 - * tedavi süresi,
 - * fetusa olası yan etkiler,
 - * ilaç direnci
- Hepatit B enfeksiyonunda gebelik sırasında optimal tedavi net değil
- HBV pozitif gebelerde tedavi bireysel bazda düşünülmeli
 - * Direncinin düşük olması ve gebelikte güvenli görünmesi nedeni ile tenofovir önerilir.

Keeffe EB,. Clin Gastroenterol Hepatol 6 (12):1315-41.
Petersen J. Journal of Hepatology 2011; 55: 1171-73.

EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017 Aug;67(2):370-398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.

AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM and Murad MH. HEPATOLOGY, 2016; 261-83

Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et al. Hepatol Int. 2016 Jan;10(1):1-98

EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection[☆]

European Association for the Study of the Liver^{*}

EASL 2017 rehberi

Gebede viral yük $>2 \times 10^5$ IU /mL

- veya HBsAg düzeyi $>4 \log_{10}$ IU/ml ise, çocuğa bulaşı azaltmak için **gebeliğin 24-28-haftasında antiviral tenofovir başlanması , doğum sonrası 12 haftaya kadar devam**

PRACTICE GUIDELINE

AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B

Norah A. Terrault,¹ Natalie H. Bzowej,² Kyong-Mi Chang,³ Jessica P. Hwang,⁴ Maureen M. Jonas,⁵ and
M. Hassan Murad⁶

- AASLD 2016 rehberi HBV DNA >200,000 IU/mL (1 milyon kopya/ mL) ise 28-32. hafta tedavi başlanması
- Tedavi kesildikten sonra 6 ay anne izlenmeli!



GUIDELINES

Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update

S. K. Sarin¹ · M. Kumar¹ · G. K. Lau^{2,27} · Z. Abbas³ · H. L. Y. Chan⁴ ·
C. J. Chen⁵ · D. S. Chen⁶ · H. L. Chen⁷ · P. J. Chen⁸ · R. N. Chien⁹ ·
A. K. Dokmeci¹⁰ · Ed Gane¹¹ · J. L. Hou¹² · W. Jafri¹³ · J. Jia¹⁴ · J. H. Kim¹⁵ ·
C. L. Lai¹⁶ · H. C. Lee¹⁷ · S. G. Lim¹⁸ · C. J. Liu⁷ · S. Locarnini¹⁹ ·
M. Al Mahtab²⁰ · R. Mohamed²¹ · M. Omata²² · J. Park²³ · T. Piratvisuth²⁴ ·
B. C. Sharma²⁵ · J. Sollano²⁶ · F. S. Wang²⁸ · L. Wei²⁹ · M. F. Yuen³⁰ ·
S. S. Zhen³¹ · I. H. Kao³²

- Gebede
- HBV DNA > 6-7 log10 IU/ml ise
- 28 - 32 . gebelik haftasında
- tenofovir veya telbivudin önerilir.

Gebelikte Kronik Hepatit B Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu

Management of Chronic Hepatitis B in Pregnancy: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Nazlım Aktuğ-Demir, Ali Asan, Celal Ayaz, Mustafa Kemal Çelen, Şükran Köse, Ziya Kuruüzüm, Bahar Örmən, Neşe Saltoğlu, Murat Sayan, Fatma Sırmatel, Süda Tekin-Koruk, Necla Tülek, Nesrin Türker, Onur Ural, Saadet Yazıcı

KLİMİK Uzlaş Raporu, HBV DNA düzeyi $>10^7$ kopya /mL, Gebeliğin 28-30. haftasında tedavi başlanmalı

* HBV tedavisi alan gebe nasıl izlenmeli?

- Hastaların tedavi başlangıcından 4-6 hafta sonra
- Ve her 12 haftada bir
 - HBV DNA,
 - ALT
 - Kreatinin düzeyleri ölçülmeli

* Antiviral tedavi alan annenin bebeğini emzirmesi

- Kronik HBV enfeksiyonu olan gebeler doğum sonrasında antiviral tedaviyi alabilir
- Tedavinin devam edilmesi ya da kesilmesi ve anne sütünün bebeğe verilmesi hasta ile tartışılarak alınması gereken bir karar
- Olgü çalışmalarında tenofovir tedavisi alan gebenin bebeğinde kısa süreli istenmeyen etki saptanmamış .

Ehrhardt S,. Clin Infect Dis 2015; 60: 275-78.

EASL rehberinde tenofovir bazlı tedavi ya da profilaksi alanlarda anne sütü ile beslenme kontrendike değil (EASL 2017, kanıt düzeyi III)

- Bu antivirallerin anne sütüne minimal geçtiği ve önemli toksisiteye neden olmadığı bildirilmiş

AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. HEPATOLOGY, 2016; 261-83.

- Bununla birlikte, gebelik döneminde tedavi alan ve sonrasında emzirilen bebeklerin uzun süreli antiviral güvenlik verileri yetersiz
- Bu karar anne ile birlikte alınmalıdır.
- Anne sütü vermek isteyen ve tedavisi kesilen gebeler hepatik alevlenme açısından 6 aya kadar sürede üç ay aralıkla ALT takibi ile izlenmeli

Gebelerde HBV tedavisi

- FDA önerisi
- Telbivudin ve tenofovir B kategorisi
- Entekavir, lamivudin?, adefovir C kategorisi
- İnterferon gebede kesinlikle önerilmemekte

- Tedavi ile ilişkili sorunlar
 - * yüksek düzeyde HBV DNA varlığında düşük bariyerli bir ilaç kullanımının annede ilaca karşı direnç gelişimine neden olması,
 - * tedaviyi kesince alevlenme
 - * tedavide kullanılan antivirallerin emzirme için kontrendikasyon oluşturmaları

* Tedavi almakta iken gebe kalan kr HBV enfeksiyonlu kadınlar

- En uygun yol hasta bazında değerlendirme !
- Hiçbir antiviral ajanın gebelikte kullanımı onaylanmamış
- Gebelik süresince bütün kararlarda annenin sağlığı ve fetüs bağımsız olarak düşünülmeli
- Gebeye tedavinin kesilmesi durumunda karşılaşılabileceği sorunlar ya da tedavinin devamı ile ilgili riskler konusunda bilgi verilmeli

.

Tedavi almakta iken gebe kalan kr HBV enfeksiyonlu kadınlar

- Antiviral tedavi başlananlar doğum kontrolü ve ilaçların bebeğe olası etkileri hakkında bilgilendirilmeli
- Tedavi almakta iken gebe kalınması durumunda iki seçenek var:
 - * 1. Tedavinin kesilmesi ve hepatik alevlenme yönünden gebede ALT, HBV DNA bakılması ile yakın takibi
 - * hafif hepatiti olan, nüks riski ve hastalığın progresyon riski düşük olanlar

Tedavi devam kararında etkili faktörler

- Fetüs yönünden bakıldığında en önemli karar erken embriyogenez süresince ilaca ilişkin riskler
- Kullanılan ajanın maternal-fötal tranmisyonu önleyip önlemediği
- Anne yönünden bakıldığında ilacın kesilmesinin ya da başka bir ilaçla değiştirilmesinin hem kısa dönemde hem de uzun süreli karaciğer hastalığı sonuçlarına etkileri

Tedavi almakta iken gebe kalan kr HBV enfeksiyonlu kadınlar

- Gebeliğin ilk trimestirinde tedavinin kesilerek gebenin yakın izlenmesi bir seçenek olabilir,
- ancak ikinci ya da üçüncü trimestirde olan, ya da tedaviye başladığı sırada viremisi yüksek olan hastada tedavi kesilmesi **annedeki viremiyi ve bebeğe bulaş riskini arttırabileceği için** önerilmez

Petersen J. Journal of Hepatology 2011; 55: 1171-73
Bzowej NH. Curr Hepat Rep. 2012; 11(2): 82-89.

- 
2. seçenek almakta olduğu antiviral tedavisinin sürdürülmesi ya da güvenli bir ajanla değiştirilmesi
- * NA tedavisi almakta iken gebe kalanlarda tenofovirle tedaviye devam edilebilir,
 - * Entekavir ya da diğer NA alanlarda tedaviyi tenofovire değiştirmek
 - * Gebe kalanlarda interferon alıyor ise tedavi mutlaka kesilmeli
 - * Bu geçiş döneminde de viral supresyon açısından gebe dikkatle izlenmeli

- Tedaviye devam edilmesi fetus için bir risk ancak tedavinin kesilmesi de gebede hepatik alevlenme riskini ortaya çıkarabilir.
 - Tedavi kesildiğinde reaktivasyon ve hatta dekompanse karaciğer hastalığı!
 - Annenin sağlığındaki bu etki fetüse etkisi !
-
- * Eğer annenin önemli fibrozu varsa tedavi kesildiğinde alevlenme riski nedeni ile tedavi sürdürülmeli
 - * Sirozu olmayanlarda tedavinin kesilmesi ve gebenin izlenmesi düşünülebilir.

Petersen J. HBV treatment and pregnancy. Journal of Hepatology 2011; 55: 1171-73.

* Gebelik öncesinde kronik hepatit B tedavisi

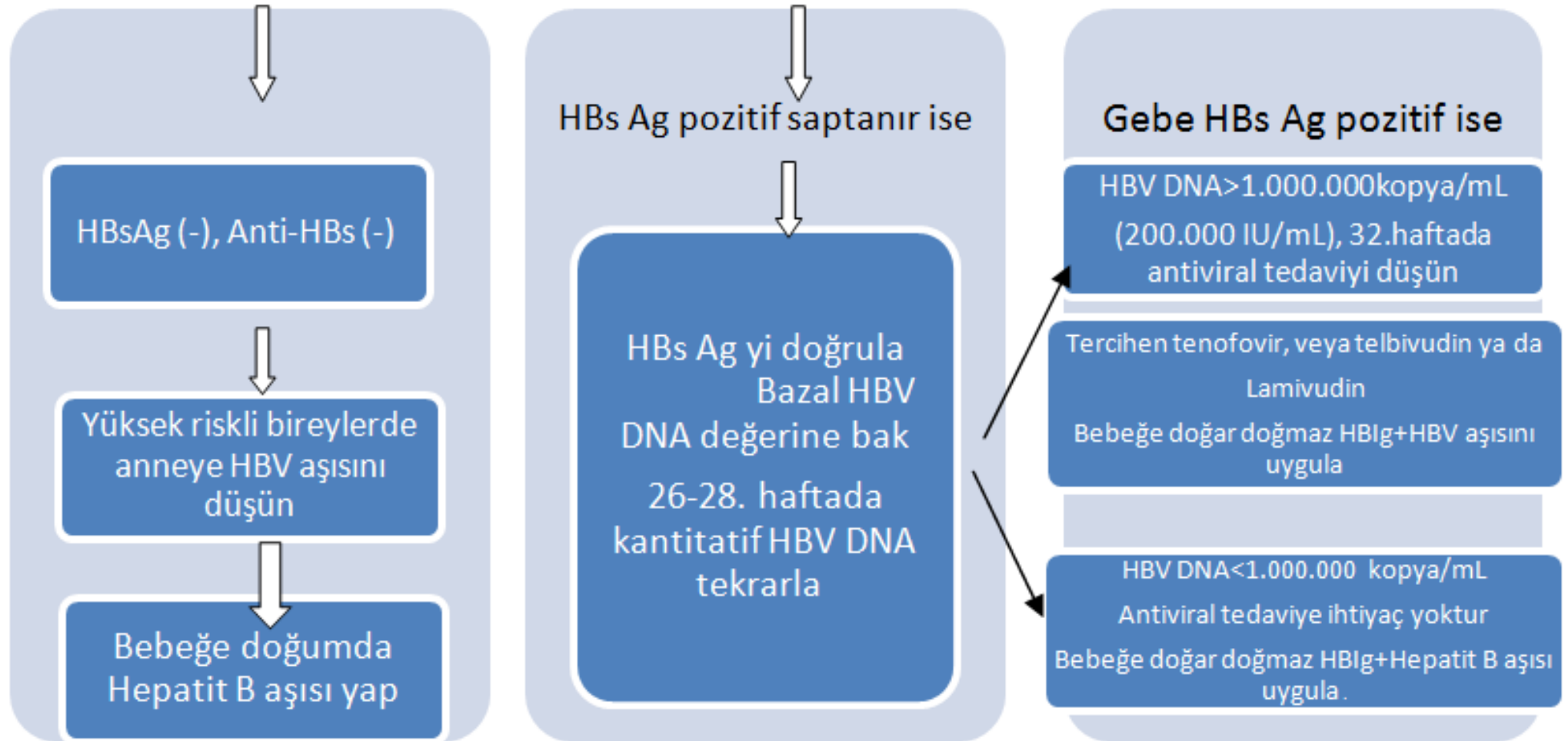
- İleri derecede fibrozu olmayan ve yakın zamanda gebelik planlayan kronik hepatit B li kadında çocuk doğana kadar tedavi ertelenebilir

EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017 Aug;67(2):370-398.

- İleri derecede fibroz ve sirozu olan kadında öncesinde tedavi önerilir.
 - * Hasta bazında tedavinin kısa süreli olması açısından **Peg INF alfa önerilebilir**
 - * **Doğum kontrolü uygulanmalı**
 - * Tedavi bittikten sonra birkaç ay süre ile de doğum kontrolü sürdürülmelidir
 - * veya tenofovir ile tedaviye başlanabilir.
 - * Gebelik öncesinde INF tedavisi alanlarda doğum kontrolü uygulanmalı,

Tablo 1. Gebelikte kronik hepatit B yönetimi

Gebelik birinci trimestirde HBs Ag, Anti-HBc, Anti-HBs değerlendir





Gebelik ve antiviraller

- Gebelikte LAM tedavisi ile ilgili çalışmalar diğer tedavi ajanlarından fazla
- 15 randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarına göre gebeliğin 28. haftasından itibaren kullanılan LAM tedavisi annenin viral yükü (HBV DNA < 10^6 kopya/mL altına) düşürüldüğünde bebeğe bulaş etkili bir şekilde önlenabilir

Han L, . World J Gastroenterol 2011;17: 4321-33.

Kr HBV enfeksiyonlu gebelerde Lamivudin tedavisi

- Ülkemizden yapılan bir çalışmada
 - * gebeliğin 32.-36. haftaları arasında 7 gebeye 8 hafta süre ile LAM tedavisi verilmesi ile HBV DNA seviyeleri doğumdan sonra tümünde negatif bulunmuş, bebeklerde 6 ay sonrasına kadar izlemde HBsAg pozitifliği saptanmamış

Köse S. J Infect Dev Ctries 2011; 5 (4): 303-06.

Kr HBV enfeksiyonlu gebelerde Lamivudin tedavisi

Tedavide Sorunlar

- * Uzun süreli tedavi HBV DNA seviyesinde azalmanın yanısıra YMDD mutasyonlar
- * Lamivudin çalışmalarında doğum defektleri toplumdan %3 daha fazla
- * İstenmeyen etkiler laktik asidoz, mitokondrial hasar, olası kemik anomalisi, akut yağlı karaciğer

The antiretroviral pregnancy registry.
http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf. (Accessed on January 18, 2017.)

Tenofovir

- Gebelik kategorisi B, gebelikte ilk kullanılacak tedavi
- HIV ile ilgili çalışmalardan gebelerde kullanımı ile ilgili güvenli çalışmalar mevcut
- **Sorunlar**
- Kemik dansitesinde azalma ile ilgili bazı veriler mevcut

Buchanan C, Tran TT.. Clin Liver Dis. 2010;14 (3):495-504.

- Retrospektif çalışma 1731 hasta
 - * Doğumsal defekt oranı 2. ve 3. trimestirde tenofovir almayanlara benzer
 - * Tenofovir kullananlarda doğum defekti %2 oranında
 - * Annesi tenofovir kullanan bebeklerle kullanmayanlar arasında kemik mineral yapısında bir farklılık yok, USG incelemede bebekte kemik uzamasında sorun gözlenmemiş

Jao J Clin Infect Dis 2016; 62: 1604-09.

- Uzun süreli etkiler bilinmemekte

AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. HEPATOLOGY, 2016; 261-83.

Telbivudin

- Telbivudin çalışması ikinci-üçüncü trimestirden post partum 4. haftaya kadar telbivudin kullanan 53 HBeAg pozitif gebe 35 tedavi almayan gebe ile karşılaştırılmış
 - * Tüm bebeklere doğumda HBIG ve HBV aşısı uygulanmış.
 - * HBsAg pozitifliği telbivudin alan annelerin bebeğinde (%4) kontrol gruptan (%23) ($P<0.001$) anlamlı olarak düşük

Zhang H,. Hepatology 2014; 60 (2): 468-76.

- iyi planlanmış, randomize kontrollü geniş çalışmaya ihtiyaç var

Deng M, Virology 2012; 9: 185

- Gebeliğin 2. ya da 3. trimestirinden doğuma ya da doğum sonrası bir aya kadar telbivudin kullanan 306 kronik HBV enfeksiyonlu gebe, hiçbir ilaç kullanmayan 270 gebe ile karşılaştırılmış,
 - * Gebeliğin geç döneminde telbivudin uygulanması intrauterin enfeksiyonu önlemede etkin
 - * Tedavi sırasında önemli yan etki ve komplikasyon saptanmamış
- Telbivudin ile yapılan in vitro çalışmada organ toksisitesi, karsinogenesite, genotoksisite, mitokondrial toksisite, terotogenite veya embriyo-fötal toksisitede önemli fark saptanmamış,
- Faz 3 GLOBE çalışmasında telbivudin kullananlarda diğer gruptan sadece CK'da artış farklı

*Entekavir

- Gebelik C kategorisinde yer alan bir ilaçtır.
- Entekavirin yüksek direnç bariyerine rağmen gebelikte kullanımına ilişkin az çalışma vardır.
 - * 36 yaşında sarılık ve halsizlik şikayeti olan HBeAg pozitif, HBV DNA=7.6 log10 kopya/mL, kronik HBV enfeksiyonlu gebede, AST=2,386 IU/L yükselmesi nedeni ile gebeliğin 13. haftasında entekavir 0.5mg dozda başlanmıştır,
- HBV DNA düzeyi ikinci haftada azalmış, tedavi 32. günde kesildi.
- Post partum dönemde annede ve bebekte istenmeyen etki gözlenmedi

Kakogawa J, Arch Gynecol Obstet 2011; 284:1595-96.

- **Lamivudin, tenofovir ve telbivudin** gebelikte seçilmesi güvenli ve etkili ajanlar
- Doğumsal defekt oranları (%2.7) normal popülasyonla benzer
- Antiviral tedavinin gebe hastadaki rolü konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç var
- HIV tedavisinden dolayı lamivudinin gebelerde kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışma vardır,
- Teratojenitesi hakkında kanıt yok veya gebelikte istenmeyen etkileri diğer gruplara benzer (www.apregistry.com)

*Yan etkiler

- Tüm polimeraz inhibitörleri laktik asidoz sendromuna yol açan mitokondrial toksisiteyle sonuçlanabilir.
- Laktik asidoz sendromu erişkinde az görülmekle birlikte mitokondrial toksisitenin fötusa etkileri az bilinmekte
- Bu etkiler çok farklı olabilir



Gebelik ve HCV

Gebelik ve HCV

- Hepatit C virus ülkemizde Hepatit B den sonra ikinci sırada
- Ülkemizde sağlıklı kontrollerde HCV prevalansı %0.85
- HCV pozitif bireylerin aile bireylerinde bu oran %4.3

Saltoğlu N. Sexual and non-sexual intrafamilial spread of hepatitis C virus: intrafamilial transmission of HCV. Eur J Epidemiol 1998; 14 (3): 225-28.

- Gebelerin ortalama %1 (%0.1-2.4) kadarında anti- HCV pozitifliği
- HCV'nin bebeğe geçişi %3-7 oranında
- HCV HIV ile birlikte olduğunda geçiş %20lere artar

Thomas SL,. Intern J Epidemiol 1998; 27:108-117.
Roberts EA. Hepatology 2002; 36: S106-S113.

- HCV pozitif annelerde gebelikte geçici viremler sırasında bebeğe bulaş meydana gelebilir
- Bulaş özellikle 3. trimestirde annenin viral yükü ile ilişkili artar

■ Anneden bebeğe geçişini arttıran faktörler

- * Annede HCV RNA'nın yüksek düzeyde olması ($>2 \times 10^6$ kopya/mL),
- * HIV koenfeksiyonu
- * ve invazif işlemler

Ferrero S, Acta Obstet Gynecol Scand 2003; 82: 229-34.
Mast EE, J Infect Dis 2005; 192: 1880-89.

- Genotiple geçiş arasında ilişkili bulunmamış
- Önceki bebekte HCV enfeksiyonunun varlığı ya da yokluğu bulaşta etkili bulunmamış

Hangi gebelerde HCV bakılmalı

- Risk grubunda olan gebelerde anti-HCV bakılmalı
 - * aile öyküsü,
 - * kan ürünleri alınması,
 - * i.v ilaç bağımlılığı
- Anti -HCV pozitif ise karaciğer fonksiyon testleri ile HCV RNA bakılmalı
- HCV RNA pozitif gebelerden doğan bebeklerde HCV enfeksiyonu yönünden inceleme yapılmalı

Dunkelberg JC,. J Perinatol. 2014; 34(12): 882-91.

- Gebelikte akut hepatit C enfeksiyonu nadir
- İ.v ilaç bağımlısı,
- HIV pozitifliği olan risk grubunda bildirilmiş

Dunkelberg JC,. J Perinatol. 2014; 34(12): 882-91.

- Akut hepatitli gebeler akut yağlı karaciğer ve HELP sendromu gibi nadir komplikasyonlar açısından yakın takip edilmeli

Floreani A. World J Gastroenterol 2013; 28; 19(40): 6714-20.

*Kronik hepatit C enfeksiyonlu gebe

- Genelde gebeliğin kronik HCV enfeksiyonuna olumsuz etkileri yok
- Gebelik sırasında ALT düzeylerinde baskılanma
- doğum sonrası ALT düzeylerinde artış

Conte D,. Hepatology 2000; 31: 751-55.
Paternoster DM. Am J Gastroenterol 2001; 96: 2751-54.

Bazı hastalarda gebelik sırasında alevlenmeler bildirilmiş

- Serum HCV RNA düzeyleri değişebilir, son trimestirde doğuma doğru artış görülebilir
- Spontan klirens bir olguda bildirilmiş

Pontisso P, Hepatology 1999; 29: 585-89.

- HCV enfeksiyonunun gebeliğin seyrine etkisi

Zein CO, Am J Gastroenterol 2001; 96: 3044-45.

- Bebekte düşük doğum ağırlığı, erken doğum gibi komplikasyonlar

Pergam SA, Am J Obstet Gynecol 2008; 199: 38.e1-38.e9

* Kronik hepatit C li gebede yaklaşım

- HCV enfeksiyonlu gebede **gebeliğin son döneminde HCV RNA** bakılması önerilir
- Gebelik sırasında HCV tedavisi önerilmemiş
- * Doğum sonrasında gebe hastalar az toksik ve %90 etkili rejimlerle tedavi almaya adaydır
- Annede HCV alevlenmesi yönünden doğum sonrasında yakın izlenmeli

Dunkelberg JC,. J Perinatol. 2014; 34(12): 882-91.
Shiraki K, Pediatr Int.2008; 50(1): 138-40.

- Hepatit C virüs anne sütünde veya kolostrumda
- Emzirme geçiş açısından risk faktörü olarak düşünülmemekte

Indolfi G and Resti M. J Med Virol 2009; 81: 836-43

- Kronik HCV’de Elektif sezaryen yapılması, gebelikte ve doğumda diğer invazif girişimlerden kaçınma **tek başına etkili değil**
- **Ko-enfeksiyon gibi bazı özel durumlar hariç elektif sezaryen önerilmemiş**
- Bulaşı engellemede öneriler
 - * fetal elektrot uygulaması
 - * doğum travmasından kaçınılması
 - * yeni doğanın doğum sonrasında yakın izlemi

- Gebelikte INF ve ribavirin tedavisi kontrendike
- Gebelik öncesinde tedavi önerilir
- Tedavi sonrası ribavirinin teratojenik etkisi nedeni ile hastanın tedavi sonrası dönemde doğum kontrolü

* HCV pozitif gebeden doğan bebeğin izlenmesi

- Bebeğin doğumdan 3-4 ay sonra HCV RNA ile ALT, AST'ne bakılmalı
- Bebek ilk 3-4 ayda HCV RNA negatif ise
 - * 6-12. ay arasında tekrar HCV-RNA bak, negatifliğin devam edip etmediği değerlendir
 - * Doğrulamak için 18. ayda bebekten anti-HCV testi iste
 - * Halen negatif devam ediyorsa daha fazla izlemeye gerek yok

Resti M . Dig Liver Dis. 2003;35(7): 453-57.

- Pasif olarak anneden geçen antikorlar bebekte ilk 12-15 ayı arasında belirlenebilir, 18 aya kadar da uzayabilir.
- HCVnin perinatal geçişini düşündüren durumlar;
 - * yaşamın ilk yılında 3 ay ara ile bakılan en az 2 serum örneğinde HCV RNA pozitifliği,
 - * ve /veya 18. aydan sonra bebekte bakılan anti-HCV testinin pozitif olması

- * Genelde 3 yaşına kadar HCV-RNA pozitif bulunan bebeklere bir tedavi verilmez.
- * ALT, AST yükseliyor/ flüktüasyon görülüyorsa
- * HCV RNA, genotip, biyopsi, ALT-AST düzeyleri göz önüne alınarak 3 yaş üzerinde INF tedavisi önerilebilir

- Kronik hepatit C enfeksiyonu olan anne adayları, mümkünse gebelik öncesi tedavi süresi kısa olan DAAlarla tedavi edilmeli
- Tedavi sırasında ve tedavi sonrası 6 ayda gebelik önlenmeli

Metts J,. FP Essent. 2014; 427: 18-24

- Interferonsuz rejimler FDA tarafından onaylanmıştır,
- Gebelikte kullanımları ile ilgili çalışmalar mevcut değil



Dikkatiniz için teşekkür ederim

HEPATITIS Pregnancy