

Gebede kronik HBV (Olgu sunumları)

Dr Eyüp Arslan

Sancaktepe Şehit Prof Dr İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

XIII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU
Viral Hepatit Eliminasyonu Sürecinde Özel Hasta Grupları

29 EYLÜL-1 EKİM 2023
Kayseri Şehir Hastanesi

 **VHÇG** KLİNİK DERNEĞİ VİRAL
HEPATİT ÇALIŞMA GRUBU

✓ Gebe



✓ Fetüs

✓ Doğum sonrası anne ve çocuk sağlığı

Epidemiyoloji

- DSÖ, 2019'da yaklaşık 300 milyon kişinin kronik hepatit B enfeksiyonuyla yaşadığını ve her yıl 1,5 milyon yeni enfeksiyonun olduğunu tahmin ediyor
- 2019 yılında hepatit B, çoğunluğu siroz ve hepatoselüler karsinomdan olmak üzere tahmini 820.000 ölüm
- Gebelikte HBV toplumdaki prevalans ile paralel seyretmektedir

DSÖ Global saęlık sekt6r6 stratejisi

- 2030 itibariyle viral hepatitlerin halk sağlığını tehdit eden bir risk olmaktan çıkarılması
- Yeni enfeksiyon riskinin %90 azalması
- Tedavi olabilecek hepatit hastalarının %80 azalması
- Hepatite bağlı mortalite oranınınin %65'e azaltılması hedeflenmektedir



Gebelikte vertikal bulaş

- Peripartum, intrapartum, postpartum
- Kronik HBV enfeksiyonuna yakalanma riski, maruziyet anındaki yaşla ters orantılıdır
- **Aşı olmadan doğumda maruz kalanlarda risk % 90, çocukluk döneminde maruz kalanlarda %20-30**
- Gebelikte vertikal bulaş için risk faktörleri;
 - ✓ **Yüksek HBV DNA**
 - ✓ **HBeAg pozitifliği**
 - ✓ **Yüksek HBsAg**

APASL-2016

- Tedavi planı, annenin karaciğer hastalığı durumu, fetal gelişim, vertikal bulaş, uzun vadeli tedavi planı ve gebelik riskleri tartışılmalı
- Gebelikte annenin **HBeAg, HBV DNA** durumu ve **ALT** düzeyi kontrol edilmeli
- Tedavi endikasyonu varlığında **TDF** seçilecek NA olmalı
- Vertikal bulaşın önlenmesi için **HBV DNA 6-7 log₁₀ IU/mL** üzerinde olan annelerde **28 ila 32.** gebelik haftalarından itibaren **TDF** veya **LdT**
- Daha düşük viral yükte de onam alınarak tedavi başlanabilir
- NA emzirmede durdurulabilir

EASL-2017

- Gebeliğin ilk trimesterinde **HBsAg taraması** şiddetle tavsiye edilir
- Gebelik planlayan, ileri derecede fibrozu olmayan kadında tedavi çocuk doğana kadar ertelenebilir
- KHB'li ve ilerlemiş fibroz veya sirozlu hamile kadınlarda **TDF** ile tedavi
- NA tedavisi endike olan gebelerde **TDF**'ye devam edilmeli, ETV veya diğer NA'lar ise **TDF**'ye geçilmelidir
- **HBV DNA > 200.000 IU/ml** veya **HBsAg >4 log₁₀ IU/ml** olan tüm gebe kadınlarda, **TDF** ile antiviral profilaksi gebeliğin **24-28.** haftalarında başlamalı ve **doğumdan sonra 12 haftaya kadar** devam etmelidir
- HBsAg pozitif, tedavi görmemiş kadınlarda veya TDF bazlı tedavi veya profilaksi alan kadınlarda **emzirme kontrendike değildir**

AASLD-2018

- HBV'ye karşı bağışıklığı olmayan ve HBV ile enfekte olmayan hamile kadınların **gebelikte aşılması** güvenli
- Gebelikte saptanan HBsAg durumunda, **ALT, HBV DNA**, kontrolleri
- HBV tedavisi endikasyonlarını karşılayan kadınlar tedavi edilmelidir
- Standart endikasyonu olmayan ancak ikinci trimesterde **HBV DNA'sı >200.000 IU/mL** olan kadınlar, anneden çocuğa bulaşmayı önlemek için tedaviyi düşünmelidir
- Antiviral tedavi almayan HBV ile enfekte hamile kadınlar ve antiviral tedaviyi doğum sırasında veya doğumdan hemen sonra bırakanlar, hepatit alevlenmeleri ve serokonversiyon açısından doğumdan sonraki 6 aya kadar yakından izlenmelidir. Gelecekteki tedavi ihtiyacını değerlendirmek için **uzun vadeli takip sürdürülmelidir**.
- Yüksek düzeyde viremi olan HBsAg pozitif annelerde, amniyosentez ile anneden çocuğa HBV bulaşmasının potansiyel riski, zarar-fayda tartışmasına dahil edilmelidir
- HBV ile enfekte **sirozlu hamile kadınlar**, dekompanseasyonu önlemek için **TDF** ile tedavi edilmelidir
- Hamilelik sırasında HBV ile enfekte olduğu belirlenen kadınların cinsel partnerleri, HBV enfeksiyonu veya bağışıklık açısından değerlendirilmeli ve uygunsa HBV aşısı yapılmalıdır
- **HBsAg enfekte hasta bebeğini emzirebilir**

OLGU-1

- BÖ, 28 yaş kadın hasta
- Yedi haftalık gebelik ve HBsAg pozitifliği nedeniyle başvurdu
- Sekiz yıldır hepatit B olduğu biliniyor
- İkinci gebelik. İlk gebeliği sırasında nükleoz(t)id analogu (NA) tedavisi kullanmamış olan hastanın bebeğinde hepatit B aşılama ve immunglobulin uygulamasına rağmen HBsAg pozitiflik öyküsü mevcut
- Ailede hepatit B öyküsü yok
- Şikayet yok
- Fizik muayene bulguları normal

İlk tetkikler

- HBsAg pozitif
- Anti HAV IgM negatif
- Anti HCV negatif
- Anti Delta negatif
- HBeAg pozitif
- Anti HBe negatif
- HBV DNA > 20.000.000 IU/mL
- Batın ultrasonografisi normal
- AFP: 4,14 µg/L
- Total bilirubin: 0,237 mg/dL
- ALT: 44,6 U/L (6-33)
- AST: 25,2 U/L (6-32)
- INR: 1,02
- WBC: 12.280
- Hgb: 11,5
- Plt: 310.000

13. hafta

- Karaciğer enzim yüksekliğinin devam ettiği görüldü
- HBV DNA > 20.000.000 IU/mL
- HBeAg pozitif
- ALT: 58 U/L
- AST: 34 U/L
- Anti HEV negatif
- Kolesterol ve trigliserit değerleri normal aralıkta
- Gastroenteroloji: immunotoleran

26. hafta

- HBV DNA > 20.000.000 IU/mL
- ALT: 14,9 U/L
- AST: 13 U/L
- HBeAg pozitif
- Hastadan onam alınarak, bebeğe bulaşın önlenmesi amacıyla tenofovir disoproksil fumarat (TDF) tedavisi başlandı
- TDF doğuma kadar kullanıldı

3. trimestr

	HBV DNA	ALT	AST
1. Ay sonu	782.337 IU/mL	21 U/L	18 U/L
2. Ay sonu	154.896 IU/mL	44 U/L,	26,5 U/L
3. Ay sonu (doğumdan bir gün önce)	490.391 IU/mL	58,8 U/L	33,6 U/L

Postpartum dönem

- Doğumdan sonraki 12 saat içinde yeni doğan bebeğe hepatit B aşılama programı başlatıldı ve hepatit B immunglobulini uygulandı
- Aşılama sonrası tetkiklerinde bebek HBsAg negatif, Anti HBs pozitif
- Hasta doğumdan sonra NA tedavisi almadı ve bebeğini emzirmeye devam etti

Postpartum 3. ay

- HBV DNA > 20.000.000 IU/mL
- ALT: 72 U/L
- AST: 37 U/L
- HBeAg pozitif
- Fibroscan ile karaciğer değerlendirilmesi önerildi fakat hasta bu tetkiğe ulaşamadı

Postpartum 5. ay

- Karaciğer biyopsisi yapıldı
- HAI:3
- F:0
- **İmmunotoleran faz**

- **Sonuç:** 1-2 katlık karaciğer enzim yükseklikleri ile hastanın takibine devam edilmekte

OLGU-2

- SA, 38 yaş, kadın hasta
- 6 haftalık gebelik ve HBsAg pozitifliği nedeniyle polikliniğimize başvurdu
- 10 yıldır bilinen HBV
- Şikayet yok, fizik muayene bulguları normal
- Annesinde HBsAg pozitifliği (tedavi almıyor)
- 5 yıldır NA tedavisi alıyor

5 yıl önce

- HBV DNA: 546.365 IU/mL
- ALT: 41 U/L
- AST: 25,7 U/L
- HBeAg pozitif
- Batın USG: Normal
- karaciğer biyopsisi:
 HAİ:6, fibroz skoru:1
TDF başlanmıştır

Takip

- 12. ay sonu HBV DNA: Negatif
- ALT-AST seviyeleri normal
- 18. ay HBeAg serokonversiyonu gelişimi

3. yıl sonunda switch TDF --> TAF
Son 2 yıldır TAF tedavisi altında

Gebelik başında tetkikler

- HBsAg pozitif
- Anti HCV negatif
- Anti Delta negatif
- HBeAg negatif
- Anti HBe pozitif
- HBV DNA negatif
- Karaciğer ultrasonografisi normal
- ALT: 22 U/L (6-33),
- AST: 20,2 U/L (6-32)
- Total bilirubin: 0,513 mg/dL

Peri-Post partum dönem

- Hasta ile görüşülüp NA tedavisi sonlandırıldı
- Her trimester başında poliklinik kontrolleri yapıldı
- Virolojik ve biyokimyasal alevlenme izlenmedi
- Doğumdan sonra tekrar tedavi başlanmadı
- Emzirmeye devam edildi
- Yeni doğana aşı ve immunglobulin uygulandı
- Doğum sonrası periyodik takiplerinde KVY hali devam etti
- Tedavisiz izlemlerine devam edilmekte

OLGU- 3

- ŞAG, 39 yaş, kadın hasta
- 6 ay önce evlilik dönemi testlerinde HBsAg pozitif bulunmuş
- Hastanın ailesinde HBV öyküsü bilinmiyor. Anne ve babası hayatta değil
- Şikayeti yok, fizik muayene normal

Tetkikler

- HBsAg pozitif
- Anti HBc IgG pozitif
- Anti HCV negatif
- Anti Delta negatif
- HBeAg negatif
- Anti HBe pozitif
- HBV DNA: 74.324 IU/mL
- karaciğer ultrasonografisi grade 1 hepatosteatoz
- AFP: 5,12 $\mu\text{g/L}$
- Total bilirubin: 0,435 mg/dL
- ALT: 124 U/L (6-33)
- AST: 54 U/L (6-32)
- INR: 1,1
- WBC: 6720
- Hgb: 13,2
- Plt: 193.000

Karaciğer biyopsisi

- HAI:7
- Fibroz skoru:2
- Gebelik de planlayan hastaya TDF tedavisi başlandı

Üç ay sonra bakılan tetkiklerinde

HBV DNA: 788 IU/mL

ALT: 35 U/L

AST: 33 U/L

Gebelik dönemi

- TDF tedavisinin altıncı ayında hasta dört haftalık gebelik ile başvurdu
- HBV DNA: 1218 IU/mL
- ALT: 37 U/L
- AST: 29 U/L
- HBeAg negatif
- Hasta bilgilendirildi ve onam alındı
- TDF tedavisine devam edildi

24. gebelik haftası

- HBV DNA negatif
- ALT: 30 U/L
- AST: 18 U/L
- Doğuma kadar TDF tedavisine devam edildi

Postpartum dönem

- Doğumdan üç ay sonra başvuran hasta emzirme döneminde ilaç kullanmadığını belirtti
- HBV DNA: 5312 IU/mL
- ALT: 45 U/L
- AST: 29 U/L olarak
- HBeAg negatif, Bilirubin değerleri normal
- Hasta onamı alınarak tekrar TDF tedavisi başlandı

Postpartum dönem

- Üçer aylık takiplerinde ikinci vizitte virolojik ve biyokimyasal baskılanma tekrar sağlandı
- Hasta son üç ay bebeğini mama ile beslediğini ifade etti
- Çocuk sağlığı ve hastalıkları tarafından değerlendirilen bebeğin sağlıklı olduğu ifade edildi
- Hastanın TDF tedavisi devam ettirildi

Kronik HBV'de kullanılan ajanlar

AJANLAR	GEBELİK KATEGORİSİ
İnterferon alfa-2a	C
Lamivudin	C
Adeforvir	C
Telbivudin	B
Entekavir	C
Tenofovir Disoproksil Fumarat	B
Tenofovir Alafenamid	B

Tenofovir Alafenamid

Tenofovir Alafenamide to Prevent Perinatal Hepatitis B Transmission: A Multicenter, Prospective, Observational Study

Qing-Lei Zeng,^{1,a,b} Zu-Jiang Yu,^{1,a,b} Fanpu Ji,^{2,a} Guang-Ming Li,³ Guo-Fan Zhang,⁴ Jiang-Hai Xu,⁵ Zhi-Min Chen,⁶ Guang-Lin Cui,⁷ Wei Li,⁸ Da-Wei Zhang,⁹ Juan Li,¹ Jun Lv,¹ Zhi-Qin Li,¹ Hong-Xia Liang,¹ Chang-Yu Sun,¹ Ya-Jie Pan,¹ Yan-Min Liu,¹ and Fu-Sheng Wang,^{9,b}

- Çok merkezli prospektif çalışma
- 24-35. haftalarda HBV DNA > 200.00 IU/mL olan gebeler
- 116 TDF vs 116 TAF
- Doğumda aşı ve immunglobulin
- Güvenlik profilleri benzer bulundu
- Doğum kusuru yok
- 7. ay bebeklerde fiziksel ve nörolojik durum benzer
- 233 bebekte 7. ayda HBsAg pozitifliği yok

Tenofovir Alafenamid

ORIGINAL RESEARCH
published: 17 January 2022
doi: 10.3389/fmed.2021.796901



- Prospektif
- Erken (n=31)-orta gebelik(n=57) döneminde TAF etkinliği ve güvenliği
- Tüm anneler de doğumda HBV DNA < 200.000 IU/mL
- 98 bebekte (%100) Malformasyon ve HBsAg pozitifliği görülmedi
- Annelerde ciddi KC hasarı görülmedi

Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide Fumarate in Early-Middle Pregnancy for Mothers With Chronic Hepatitis B

RuoChan Chen^{1,2}, Ju Zou^{1,2}, Liyuan Long^{1,2}, Haiyue Huang³, Min Zhang^{1,2}, Xuegong Fan^{1,2} and Yan Huang^{1,2,4*}

¹ Department of Infectious Diseases, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, China, ² Hunan Key Laboratory of Viral Hepatitis, Changsha, China, ³ Yali High School International Department of Changsha, Changsha, China, ⁴ National Clinical Research Center for Geriatric Disorders, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, China

- 1989 Antiretroviral Gebelik Kayıt Yürütme Komitesi HIV ajanlarının potansiyel teratojenik etkilerini değerlendirmek amacıyla Antiretroviral Gebelik Kaydı kuruldu. 2003 yılında kayıt sistemine HBV ajanlarına maruz kalanlar da eklenmiştir. 2017 verilerine göre;
- Gebelikte kullanılan NA'ya göre doğumsal anomaliler;

	TDF	LAM	TAF
1. TRİMESTR	(4657/115) %2,5	(5510/170) %3,1	(684/24) %3,5
2. - 3. TRİMESTR	(1983/51) %2,6	(7513/218) %2,9	(152/5) %3,3

ABD'de genel popülasyonda doğumsal anomali oranı %3

Gebelikte akut HBV

- Mortalite veya teratojenite artışını etkileyen bir durum değildir
 - Gebelikte akut HBV genellikle hafif seyreder
 - Prematürite ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olabilir
 - Erken dönemde %10, geç dönemde %60'a varan perinatal bulaş
 - HBsAg ve HBV DNA pozitif kalması durumunda aşı ve immunglobulin
 - Tedavi: Destekleyici; karaciğer yetmezliği ve ciddi persiste hastalarda NA tedavi verilebilir
-
- Sookoian S. Liver disease during pregnancy: acute viral hepatitis. *Ann Hepatol.* 2006 Jul-Sep;5(3):231-6. PMID: 17060891.
 - Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver Int.* 2009 Jan;29 Suppl 1:133-9. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01933.x. PMID: 19207977.

Özet

- Tüm gebeler hepatit B için taramalıdır
- Her trimesterde ALT ve HBV DNA
- 3. trimester başında HBV DNA > 200.000 IU/mL ise tedavi verilir
- Hafif şiddetli infeksiyonda tedavi doğum sonrasına ertelenebilir
- Ciddi infeksiyon/siroz varlığında gebelikte HBV tedavi edilmelidir
- TDF gebelik ve emzirme döneminde kullanılabilir
- HBsAg pozitif anne bebeğini emzirebilir
- Tedavinin kesildiği durumlarda hasta yakından takip edilmelidir
- Sezaryen, başka bir endikasyon yokluğunda HBV nedeniyle yapılmamalıdır
- Tüm aşamalarda gebe ile iyi bir iletişim kurularak onam dahilinde kararlar alınmalıdır

Dinlediđiniz için teŝekkürler