

Gebelik ve Hepatit B

Dr. Pınar Ergen


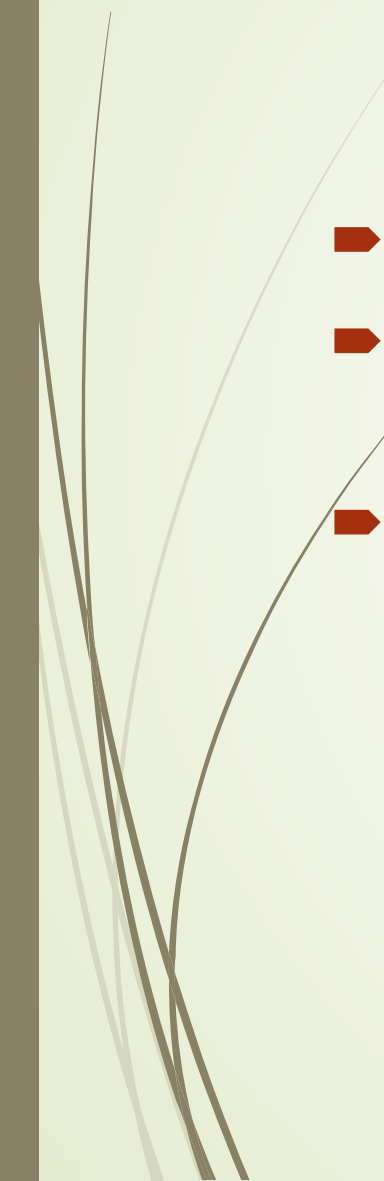
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve
Araştırma Hastanesi

05.03.2019

Sunum Planı

- Giriş
- Epidemiyoloji
- Bebeğe bulaş yolları
- Risk faktörleri
- Hedefler
- Olgu Sunumu
- Takip ve tedavi
- Özet



- 
- 
- Hepatit B halen önemli bir halk sağlığı problemi
 - Tüm dünyada tahmini 250 milyon üzerinde Kronik Hepatit B
 - Anneden bebeğe geçiş yaygın bir bulaş yolu ve kronikleřmenin en önemli nedeni

Petrova M. et al. World J Gastroenterol 2010;16(40):5042-5046

Kronikleşme riski

- HBV infeksiyonunun alındığı yaşla ters orantılı
- HBeAg-pozitif annelerden doğan bebeklerin %90'ında kronikleşme riski varken,
- İnfant ve çocuk çağında %20-30'unda,
- Erişkinlik döneminde %5 ve altı

Terrault N. et al. Hepatology, 2018;67: 4

Beasley RP et al. J Infect Dis 1983;147:185-190

Epidemiyoloji

- Gebelerde kronik HBV prevalansı genel popülasyondakine benzer
- Dünya genelinde yaklaşık %5
- Düşük endemik bölgelerde (< %2)
10523 gebe ABD HBs Ag pozitif gebe %0.6
- Yüksek endemik bölgelerde (≥8)
16926 gebe Tayvan %20 üzeri

WHO. Hepatitis B and breastfeeding No. 22, November 1996

Euler GL. et al. Pediatrics 2003 May;111: 1192-1197

Liu CY. et al. Vaccine. 2007 25(44):7706-7710

Türkiye'de prevalans

Türkiye genelinde HBsAg pozitiflik %5

- 9420 gebe Adıyaman HBsAg pozitiflik %4,7
- 5894 gebe Rize HBsAg pozitiflik %5,7
- 1084 gebe Zonguldak HBsAg pozitiflik %4

Kölgelir S.ve ark. Viral Hepatit Dergisi 2012; 18(3): 98-101

Balık G.ve ark. Dicle Med J 2013; 40 (2): 254-257

Aynioğlu A. ve ark. Viral Hepatitis Journal 2015; 21(1): 31-34

7605 gebe, Hbs Ag pozitiflik %1,5

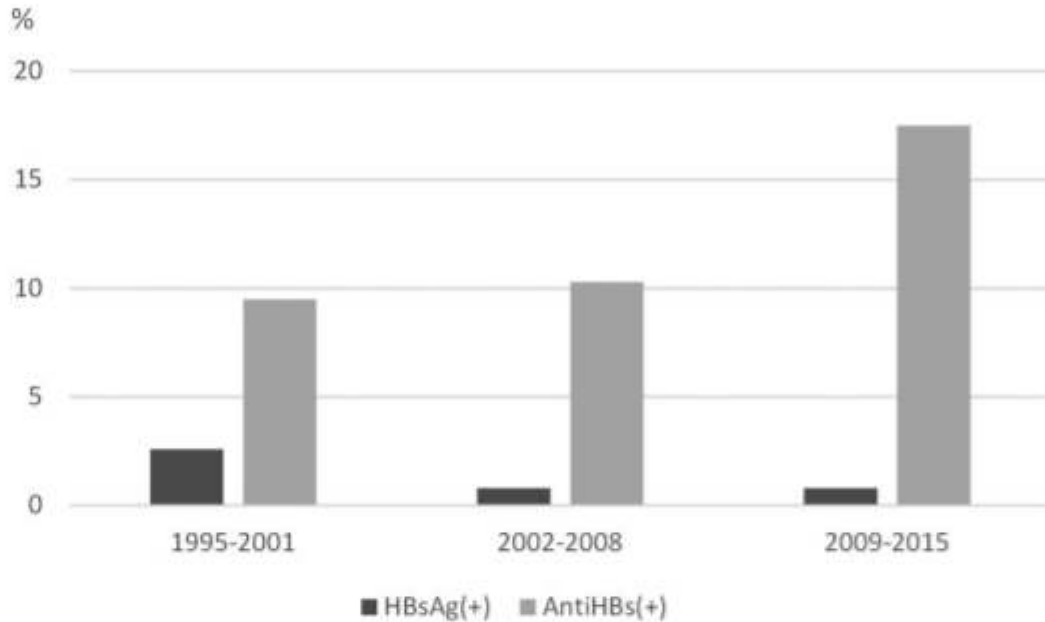


Figure 1 Hepatitis B surface antigen (HbsAg) and anti-HBs positivity for pregnant women in three consecutive periods during 1995–2015.

Anneden Bebeğe Geçiş Yolları

- İntrauterin (ookist ve embriyo, plesantadan sızma)
- İntrapartum (erken doğum tehdidi, erken membran rüptürü, annenin vajinal sekresyonu ile temas)
- Postpartum (yakın temas)

Nie R. et al. Fertility and Sterility 2011; 95:1667-1671

Xu DZ et al.. J Med Virol.2002 ;67(1):20-6



Anneden Bebeğe Bulaşta Risk Faktörleri

- HBV DNA seviyesinin 200.000 IU/ml (10^6 kopya/ml) üzerinde
- HBeAg pozitifliği
- Yüksek viremik annelerden doğan bebeklerde %8-30 arasında geçiş
- Aktif/Pasif immünizasyon ile Kronik HBV enfeksiyonu % 95 azalma

Achievements in Public Health: Hepatitis B Vaccination --- United States, 1982-2002

TABLE. Chronology of Advisory Committee on Immunization Practices recommendations for hepatitis B immunization — United States, 1982–2002

June 25, 1982	First official recommendations are published for the use of hepatitis B vaccine. Vaccination is recommended for groups known to be at high risk* for hepatitis B virus (HBV) infection.
June 1, 1984	Recommendation that all infants born to hepatitis B surface antigen (HBsAg)-positive mothers receive post-exposure immunoprophylaxis with both hepatitis B vaccine and hepatitis B immune globulin (HBIG) and that pregnant women in high-risk groups be tested for HBsAg during the prenatal period.
June 7, 1985	Recommendation that heterosexual persons with multiple sexual partners and international travelers who plan to spend >6 months in areas where HBV infection is endemic be vaccinated.
June 10, 1988	Recommendation that all pregnant women be tested routinely for HBsAg during the prenatal period.
February 9, 1990	Recommendation that public safety workers who have contact with blood or blood-contaminated body fluids and family members of adoptees from countries in which HBV infection is endemic be vaccinated.
November 22, 1991	Recommendation that all U.S. infants receive hepatitis B vaccination.
August 4, 1995	Recommendation that all children aged 11–12 years who have not been vaccinated previously receive pre-exposure vaccination.
January 22, 1999	Recommendation that all children aged 0–18 years who have not been vaccinated previously be vaccinated.
January 18, 2002	Preference established for administering the first dose of hepatitis B vaccine series at birth.

- 
- 
- 1998 yılı Hepatit B hastalığına karşı rutin aşı uygulaması
 - 0-1 yaş arası bebekler sağlık ocaklarında ücretsiz olarak aşılanmakta

T.C.Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri 04.06.1998 tarih ve 6856 sayılı genelge



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü

HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ - HİGEM BULAGI
HASTALIKLAR DAİRESİ BAŞKANLIĞI
15/01/2019 18:00 - 15588366 - 149 - 2.42



00001012342

Sayı : 13588366-149
Konu : Viral Hepatit Yönetim Algoritması



DAĞITIM YERLERİNE

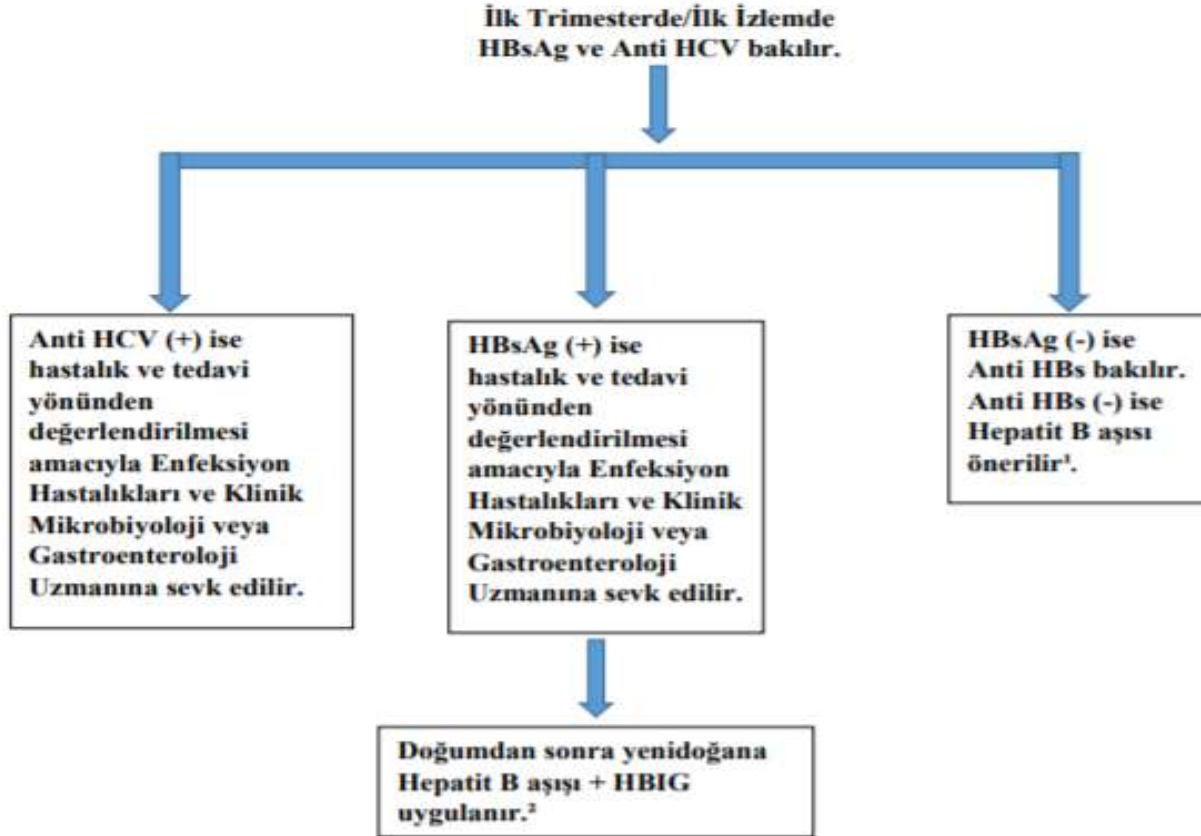
Bakanlığımızca viral hepatit yeni vaka sayısının ve viral hepatitlere bağlı ölümlerin azaltılması, viral hepatit tanısı alan hastaların bakımının iyileştirilmesi ve viral hepatitlerin toplumsal alanlarda oluşturduğu sosyoekonomik etkinin azaltılması amacıyla "Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı (2018-2023)" hazırlanmıştır. Programa yönelik geliştirilen stratejiler doğrultusunda hastalığın bulaşmasının önlenmesine yönelik başta risk altındaki kişiler olmak üzere tüm toplumda farkındalığın artırılması, hastalığın erken tespiti ve hastaların tedaviye yönlendirilmesiyle siroz ve kanser gelişiminin önlenmesine yönelik çalışmaların yapılması planlanmaktadır.

Hepatit B virüsü ile enfekte anneden bebeğe bulaşın önlenmesi doğum öncesi testlerin yapılması, hamilelik sırasında hastalığın takibi, gerekli durumlarda tedavi uygulanması, güvenli doğum, doğumdan sonra ilk 12 saatte yenidoğana aşı ve immünglobulin uygulanması, annedeki viral yüke göre antiviral profilaksi başlanması, doğum sonrası takip süreçlerinin güçlendirilmesi anneden bebeğe bulaşın önlenmesinde çok önemlidir.

Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı çerçevesinde anneden bebeğe Hepatit B virüsü (HBV) bulaşının önlenmesi amacıyla HBsAg pozitif anneden bebeğe bulaş yüzdesinin tespit edilerek %90 azaltılması hedeflenmektedir. Bu kapsamda;

1. Gebelerin periyodik muayeneleri sırasında Hepatit B ve C virüsü enfeksiyonu yönünden tetkik edilerek değerlendirilmesi ve gebelik sonrası kişisel korunma yöntemleri hakkında bilgi verilmesi,
2. Ekte yer alan **Viral Hepatit Yönetim Algoritması**'na göre ilk trimesterde tüm gebelere HBsAg ve Anti HCV bakılması,
3. HBsAg ve/veya Anti HCV pozitif saptananların gebelik döneminde profilaksi ve tedavi yönünden değerlendirilmeleri için Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji veya Gastroenteroloji Uzmanına sevk edilmesi,

VİRAL HEPATİT YÖNETİM ALGORİTMASI



¹ Gebelikte yapılan tetkikte HBsAg (-), Anti HBs (-) çıkan ve gebelik sırasında HBV ile enfekte olma riski bulunan gebelere; gebelik sırasında (2. veya 3. trimesterde) Hepatit B aşısı 0-1-6 ay aşı şemasıyla yapılabilir. Gebelikte aşılınmayan anneler doğumdan sonra aşılabilir.

² Hepatit B aşısının ilk dozu ilk 12 saat içerisinde ve Hepatit B İmmunglobülin (HBIG) tercihen ilk 12 saat içerisinde aşıdan farklı bir anatomik bölgeden uygulanmalıdır. İlk 12 saatte HBIG uygulanamayan bebeklere doğumdan sonraki 7 günü aşmayacak şekilde ve mümkün olan en kısa sürede HBIG uygulanmalıdır. Aşının ilk 12 saat içinde yapılamadığı durumlarda da mümkün olan en kısa süre içinde uygulanmalıdır.

HEDEFLERİMİZ


- 1-Doğurganlık ağındaki kadına yol göstermek
- 2-Karaciğer fonksiyonlarının stabilizasyonu
- 3-Anneden bebeğe geçişi engellemek



OLGU

- 36 yaş
- Rutin kontrol
- Tenofovir disoproksil fumarat (TDF) tedavisi almakta
- 12. gebelik haftası,
- 3. gebelik, plansız
- Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yok

- 
- 1.gebelik 2007 yılında, HBs Ag?
 - 2. gebelik 2011 yılında,
HBs Ag (+), Anti Hbe (+), ALT :130 IU/mL
HBV DNA 33.684.236 IU/ml
25. gebelik haftasında TDF tedavisi
başlanıp, doğum sonrası 12. haftaya kadar
tedavi devamı



Emzirme döneminde lamivudin (LAM) ile devam
LAM tedavisi sırasında ALT 110 IU/ml,
HBV DNA 97.715.215 IU/ml

2012 den beri TDF tedavisi devam



15.04.2015 HAİ: 7/18, Fibrozis:2/6

- 3. gebelik 2018
Anti HBe (+), HBV DNA : saptanmadı
ALT, AST normal sınırlarda

Ne yapalım?

- Tedavi kesilmeli mi?
- Tedaviye ara verip son trimesterde yeniden başlanmalı mı?
- İlacı değiştirmeli mi, aynı ilaçla devam edilmeli mi?



- 
- 
- Tedaviye devam kararı
 - Miadında, sağlıklı, 3400gr, kız bebek
 - İlk iki çocuk Anti HBs pozitif, Anti HBc total negatif





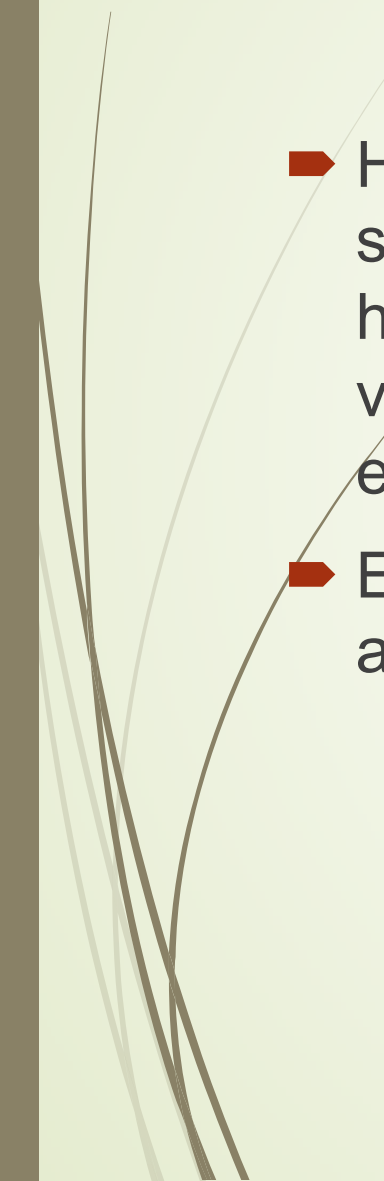
EASL

Pregnancy

Recommendations

- Screening for HBsAg in the first trimester of **pregnancy** is strongly recommended (Evidence level 1, grade of recommendation 1).
- In a woman of childbearing age without advanced fibrosis who plans a pregnancy in the near future, it may be prudent to delay therapy until the child is born (Evidence level II-2, grade of recommendation 2).
- Pregnant women with CHB and advanced fibrosis or cirrhosis, therapy with TDF is recommended (Evidence level II-2, grade of recommendation 1).
- In pregnant women already on NA therapy, TDF should be continued while ETV or other NA should be switched to TDF (Evidence level II-2, grade of recommendation 1).
- In all pregnant women with high HBV DNA levels ($>200,000$ IU/ml) or HBsAg levels $>4 \log_{10}$ IU/ml, antiviral prophylaxis with TDF should start at week 24–28 of gestation and continue for up to 12 weeks after delivery (Evidence level 1, grade of recommendation 1).
- Breast feeding is not contraindicated in HBsAg-positive untreated women or on TDF-based treatment or prophylaxis (Evidence level III, grade of recommendation 2).

- 
- 1. trimesterde tüm gebelere HBsAg taraması önerilir
 - Yakın bir gelecekte gebelik planlayan, ileri fibrozisi olmayan doğurganlık çağındaki kadının tedavisi çocuk doğana kadar ertelenebilir
 - İleri fibrozisi veya sirozu olan KHB'li gebeye tedavi önerilir
 - Halen NA tedavisi alan gebe, TDF ile devam etmeli, ETV veya başka bir NA alıyor ise tedavi TDF ile değiştirilmeli

- 
- 
- HBV DNA seviyesi 200.000IU/ml veya HBsAg seviyesi 4 log IU/ml üzerinde olan gebelere 24-28. haftada antiviral profilaksi olarak TDF başlanmalı ve doğumdan 12 hafta sonraya kadar devam etmeli
 - Emzirme; tedavi almayan, tedavi yada profilaksi amaçlı TDF alanda kontrendike değil

AASLD

Guidance Statements on Counseling of Women in Pregnancy

1. HBV vaccination is safe in pregnancy, and pregnant women who are not immune to or infected with HBV should receive this vaccine series.
2. Women identified as HBsAg positive during pregnancy should be linked to care for additional testing (ALT, HBV DNA, or imaging for HCC surveillance if indicated) and determination of need for antiviral therapy.
3. Women who meet standard indications for HBV therapy should be treated. Women without standard indications but who have HBV DNA >200,000 IU/mL in the second trimester should consider treatment to prevent mother-to-child transmission.⁽¹⁾
4. HBV-infected pregnant women who are not on antiviral therapy as well as those who stop antiviral at or early after delivery should be monitored closely for up to 6 months after delivery for hepatitis flares and seroconversion. Long-term follow-up should be continued to assess need for future therapy.
5. The potential risk of mother-to-child transmission of HBV with amniocentesis should be included in the risk of harms versus benefits discussion in HBsAg-positive mothers with high-level viremia.
6. HBV-infected pregnant women with cirrhosis should be managed in high-risk obstetrical practices and treated with TDF to prevent decompensation.
7. Sexual partners of women identified as HBV-infected during pregnancy should be assessed for HBV infection or immunity and receive HBV vaccine if appropriate.
8. Breastfeeding is not prohibited.

APASL

5 Recommendations: chronic HBV infection and pregnant female

3.13.5.1 The issue of pregnancy and maternal–fetal–child health should be notified in chronically HBV-infected female in the childbearing age, especially when antiviral treatment is considered. The treatment plan should be fully discussed with the patient and relatives, especially regarding the risks of maternal liver disease status, fetal development, vertical transmission of HBV, long-term plan for treatment and pregnancy. Maternal HBeAg, HBV DNA status, and ALT level should be checked during pregnancy (A1).

3.13.5.2 In pregnant females with chronic HBV infection who need antiviral therapy, tenofovir is the drug of choice for mothers indicated for antiviral treatment during the first through third trimester of pregnancy. It is a pregnancy category B drug with adequate safety data in HIV-positive females and least chance of viral resistance (B1).

3.13.5.3 For reduction of risk of mother-to-infant transmission that occurs during perinatal period, short-term maternal NAs starting from 28 to 32 weeks of gestation is recommended using either tenofovir or telbivudine for those mothers with HBV DNA above $6-7 \log_{10}$ IU/ml (B2). Since, the HBV transmission could occur even with lower maternal HBV DNA levels, NAs could be administered after discussion with the patient, even in patients with lower DNA levels. The NAs could be stopped at birth and when breastfeeding starts, if there is no contraindication to stopping NAs (B2).

3.13.5.4 Breast-feeding is discouraged during maternal NAs treatment. For those with ALT flares detected during the treatment period, continuation of antiviral

treatment according to maternal liver disease status may be indicated (B2).



HAMİLELİK ve KRONİK HEPATİT B

1. Eğer annede viremi yüksek ve HBeAg pozitif ise immunoprofilaksiye rağmen perinatal geçiş olabilir. Kronik hepatit B'li gebelerde gebeliğin 3. trimesteri sırasında antiviral tedavi verilmesi annede viral yükü düşürerek, ilave olarak doğumda bebeğe HBIG ve HBV aşılarının da uygulanması ile HBV'nin perinatal geçişini azaltabilir. Kronik hepatit B'li gebe kadınlarda her trimester başında viral yük, ALT, AST düzeyleri izlenmelidir. Hamilede HBV DNA >200.000/mL ise gebeliğin 24-28. haftasında antiviral tedavi başlanması önerilir. HBV DNA <200.000/mL olan gebelerde eğer ilk çocukta bulaşma olmuş ise antiviral tedavi önerilmelidir. Lamivudin, entekavir FDA listesinde gebelik kategorisi C, tenofovir ve telbivudin gebelik güvenlik kategorisi B olan ilaçlardır. Gebelikte tenofovir tedavisi önerilir.
2. Antiviral tedavi almakta iken gebe kalan hastalarda tedaviye tenofovir ile devam edilmesi önerilir (11,18,59-62).
3. Doğumu takip eden 3 ay içinde antiviral tedavi kesilmektedir. Bu anneler alevlenme açısından 3 ile 6 ayda bir ALT ile takip edilmelidir.
4. Gebelik esnasında tedavi endikasyonu doğan hastalar gebe olmayanlar gibi tedavi edilir.
5. Perinatal bulaşı azaltmak amacıyla sezeryan önerilmez.
6. Tedavisiz HBsAg pozitif annelerde veya tenofovir almakta olan annelerde anne sütü ile beslenme kontrendike olarak değildir. Tenofovirin anne sütündeki konsantrasyonları çok düşüktür (63-65). (13).

Türkiye Kronik Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi 2017

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

Nazım Aktuğ-Demir¹, Ali Asan², Celal Ayaz³, Mustafa Kemal Çelen³, Şükran Köse⁴, Ziya Kuruüzüm⁵, Bahar Örmen⁶, Neşe Saltoğlu⁷, Murat Sayan⁸, Fatma Sırmatel⁹, Süda Tekin-Koruk¹⁰, Necla Tülek¹¹, Nesrin Türker⁵, Onur Ural¹², Saadet Yazıcı¹³

Klinik Dergisi 2013; 26(Özel Sayı 1): 12-9

DERLEME / REVIEW

DOI: 10.4274/mjima.2016.4

Mediterr J Infect Microb Antimicrob 2016;5:4

Erişim: <http://dx.doi.org/10.4274/mjima.2016.4>



Gebelik ve Hepatit B Virüs Enfeksiyonu


Pregnancy and Hepatitis B Virus Infection

Selma TOSUN

Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Antiviral Ajanlar (FDA Onay)

İlaç İsmi	Gebelik Kategorisi
Lamivudin	C
Entekavir	C
Telbivudin	B
Adefovir	C
Tenofovir	B

- 
- İnterferon hücre proliferasyonunu engelliyor ve hamilelerde kontrendike
 - Entekavir ve Adefovir önerilmiyor
 - Telbivudin direnç riski mevcut

Han Gr et al. WJG 2012;18(33):4517-4521

Petersen J. Journal of Hepatology 2011;55: 1171-1173

Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study

W.-M. Xu,¹ Y.-T. Cui,² L. Wang,³ H. Yang,⁴ Z.-Q. Liang,⁵ X.-M. Li,⁶ S.-L. Zhang,⁷ F.-Y. Qiao,⁸ F. Campbell,⁹ C.-N. Chang,¹⁰ S. Gardner¹⁰ and M. Atkins¹¹ ¹Shanghai Infectious Disease Hospital, Shanghai, China; ²Beijing United Family Hospital, Beijing, China; ³Beijing Ditan Hospital, Beijing, China; ⁴Beijing Youan Hospital, Beijing, China; ⁵Southwestern Hospital, Chongqing, China; ⁶The 3rd Affiliated Hospital of Zhongshan University, Guangzhou, China; ⁷The 1st Affiliated Hospital of Xian Communication University, Xian, China; ⁸Wuhan Tongji Hospital, Wuhan, China; ⁹GlaxoSmithKline Research and Development, Greenford, UK; ¹⁰GlaxoSmithKline Research and Development, Research Triangle Park, NC, USA; and ¹¹St. Mary's Hospital, London, UK

150 HBs Ag pozitif gebe Çin
Hepatit B transmisyonu 1.yaş
Lamivudin + aşı + HBIg tedavisi sonrası %18
Plasebo + aşı + HBIg tedavisi sonrası %39

Lamivudine in Late Pregnancy to Interrupt In Utero Transmission of Hepatitis B Virus

A Systematic Review and Meta-Analysis

Zhongjie Shi, MD, Yuebo Yang, MD, Lin Ma, MD, Xiaomao Li, MD, and Ann Schreiber, BSN

Table 1. General Information of Enrolled Randomized Controlled Trials

RCTs First Author, Year	Treatment			Newborn Immunization		Immune Prophylaxis Outcome				Ibadat Score	
	Lamivudine (mg/d)	HBIG (International Units)	Control	HBIG (International Units)	HBVAc (Micrograms)	HBsAg		HBV DNA			
						24 h	9-12 mo	24 h	9-12 mo		
Li, ¹⁸ 2003	100 from 28 wk of gestation to 3 mo after delivery	200 at gestational wk 28, 32, 36	No treatment	100 at birth	10 at 0, 1, 6 mo	1/43:3/56:0/52	—	—	—	—	3
Shi, ¹⁹ 2005	100 from 28 wk of gestation to 3 mo after delivery	—	No treatment	100 at birth	10 at 0, 1, 6 mo	1/21:1/18	—	2/21:0/18	—	—	3
Han, ²⁰ 2005	100 from 28 wk of gestation to labor	—	No treatment	200 at birth and 30 d	15 at 2, 3, 6 mo	—	0/43:0/35	—	—	—	3
Li, ²¹ 2006	100 from 24 wk of gestation to labor	—	No treatment	200 at birth and 30 d	10 at 2, 3, 7 mo	—	1/36:0/44	—	—	—	3
Feng, ²² 2007	100 from 28 wk of gestation to 3 mo after delivery	—	No treatment	100 at birth	10 at 0, 1, 6 mo	0/48:1/74:2	7/48:16/42	0/48:1/42	7/48:16/42	—	3
Xiang, ²³ 2007	100 from 28 wk of gestation to 3 mo after delivery	200 at gestational wk 20, 24, 28, 32, 36	No treatment	200 at birth and 15 d	10 at 0, 1, 6 mo	1/21:2/25:5/18	—	—	—	—	3
Yang, ²⁴ 2008	100 from 28 wk of gestation to labor	100 at gestational wk 28, 32, 36wk	—	100 at birth	5 at 0, 1, 6 mo	—	1/45:0/42	—	—	—	3
Yang, ²⁵ 2008	100 from 28 wk of gestation to 3 mo after delivery	—	Placebo	100 at birth	10 at 0, 1, 6 mo	—	2/20:2/19	—	—	—	4
Shi, ²⁶ 2009	100 from 28 wk of gestation to 3 mo after delivery	100 at gestational wk 28, 32, 36	Placebo	100 at birth	10 at 0, 1, 6 mo	1/49:4/116:5/43	—	1/49:4/116:5/43	—	—	3
Xu, ²⁷ 2009	100 from 32 wk of gestation to 3 mo after delivery	—	Placebo	200 at birth	10 at 0, 1, 6 mo	17/56:14/59	0/99:23/41	7/56:24/39	31/49:27/41	—	4

10 randomize kontrollü çalışmadan oluşan metaanaliz
Geç dönem lamivudin kullanımını önemli bir yan etki veya
komplikasyon olmadan bulaşıcılığı azaltıyor

Efficacy and safety of telbivudine treatment: an open-label, prospective study in pregnant women for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection

G.-R. Han,¹ H.-X. Jiang,¹ X. Yue,¹ Y. Ding,² C.-M. Wang,³ G.-J. Wang³ and Y.-F. Yang³

¹Department of Gynecology and Obstetrics, The Second Affiliated Hospital of the Southeast University, Nanjing, China; ²Department of Gynecology and Obstetrics, School of Medicine, Southeast University, Nanjing, China; and ³Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of the Southeast University, Nanjing, China

362 gebe tedavi, 92 gebe tedavisiz


Vertikal bulaş telbivudin alanlarda %0, kontrol grubunda %9.3

2. yada 3.trimesterde tedavi alanlar arasında vertikal bulaş oranları arasında fark yok.

LdT anne ve çocuk açısından güvenli bir tedavi, konjenital anomali yok

TENOFOVİR

- Gebelik B kategorisi
- Deneyim daha çok HIV'li enfekte gebeler
- Süte geçtiği gösterilmiş

- 
- ▶ Antiretroviral Pregnancy Registry (APR)
www.apregistry.com



THE
ANTIRETROVIRAL
PREGNANCY
REGISTRY

The image shows a screenshot of the Antiretroviral Pregnancy Registry logo. The logo consists of the words "THE", "ANTIRETROVIRAL", "PREGNANCY", and "REGISTRY" stacked vertically in a bold, blue, sans-serif font. Each word is underlined with a white horizontal line. The text is positioned on the left side of a blue rectangular background that has a gradient from light blue at the top to a darker blue at the bottom. A white L-shaped graphic element is on the left side of the logo, consisting of a vertical line and a horizontal line that meet at the top-left corner of the text area.

Hepatitis B virus and human immunodeficiency virus drugs in pregnancy: Findings from the Antiretroviral Pregnancy Registry

Robert S. Brown Jr.^{1,*}, Elizabeth C. Verna¹, Marcus R. Pereira², Hugh H. Tilson³, Christopher Aguilar⁴, Cheng-Shiun Leu⁵, Maria Buti⁶, Elizabeth A. Fagan⁷

¹Center for Liver Disease and Transplantation, Columbia University Medical Center, New York, NY 10032, United States; ²Division of Infectious Diseases, Columbia University Medical Center, New York, NY 10032, United States; ³UNC Gillings School of Global Public Health, Chapel Hill, NC 27599, United States; ⁴Drug Safety and Public Health Gilead Sciences Inc., 322 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, United States; ⁵Columbia University, New York, NY 10032, United States; ⁶Liver Unit, Hospital Universitario Valle Hebrón and Ciber-ehd del Instituto Carlos III, Paseo Valle Hebrón 119, Barcelona 08035, Spain; ⁷Gilead Sciences Inc., 300 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, United States

Background & Aims: Fetal safety of antiviral therapies is important given the long-term treatment of women with chronic hepatitis B (CHB) infection who may become pregnant. We analyzed neonatal safety data from the Antiretroviral Pregnancy Registry (APR), the largest safety database in pregnancy for antivirals used for HIV and CHB.

Methods: Data were extracted from APR cases prospectively enrolled between 1989 and 2011. Primary outcomes were major birth defects rates with exposure to all antivirals, individual classes, and drugs compared to population-based controls. Relevant to CHB, only lamivudine (LAM) and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) had sufficient individual data for review (> 200 cases).

Results: Of 13,711 cases analyzed, the overall birth defect prevalence (2.8%, 95% CI 2.6–3.1%) was comparable to Centers for Disease Control population-based data (2.72%, 2.68–2.76%, $p = 0.87$) and two prospective antiretroviral exposed newborn cohorts (2.8%, 2.5–3.2%, $p = 0.90$ and 1.5%, 1.1–2.0%, $p < 0.001$). **The birth defects prevalence between first and second/third trimesters exposure was similar (3.0% vs. 2.7%). No increased risk of major birth defects with LAM or TDF exposure compared to population-based controls was observed. No specific pattern of major birth defects was observed for individual antivirals or overall.**

compared to population-based controls. Continued safety and efficacy reporting on antivirals in pregnancy are essential to inform patients on their risks and benefits during pregnancy.

© 2012 European Association for the Study of the Liver. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Introduction

Chronic hepatitis B (CHB) remains an important global health problem. Up to one million of the approximately 350 million carriers worldwide die annually due to CHB-related disease [1]. Mother-to-child transmission (MTCT) is the most common form of transmission in high prevalence areas [2,3] and may occur in up to 90% of mothers who are hepatitis B surface antigen (HBsAg) positive without prophylaxis [4]. This high rate of transmission may be partially due to the high proportion of patients with active replication, hepatitis B e antigen (HBeAg) positivity [5–8], and high maternal viral load during reproductive years [9–12].

Although no anti-CHB therapies are currently approved for use in pregnancy, women in their child-bearing years with CHB

Majör doğum defekti nin LAM ve TDF ile artış göstermediği gözlemlendi

A Review of Antiviral Use for the Treatment of Chronic Hepatitis B Virus Infection in Pregnant Women

Ariel Jaffe, MD and Robert S. Brown, Jr., MD, MPH²⁰

23 makale ve 2016 APR verileri dahil

- Tenofovir, lamivudin ve telbivudin maternal viral yükü düşürerek anneden bebeğe geçişi başarılı olarak azaltır
- Her 3 ilaçta fetal yan etki konjenital malformasyon önemli şekilde arttırmaz

ORIGINAL ARTICLE

Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load

Calvin Q. Pan, M.D., Zhongping Duan, M.D., Erhei Dai, M.D., Shuqin Zhang, M.D., Guorong Han, M.D., Yuming Wang, M.D., Huaihong Zhang, M.D., Huaibin Zou, M.D., Baoshen Zhu, M.D., Wenjing Zhao, M.D., and Hongxiu Jiang, M.D., for the China Study Group for the Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B*

- Randomize, kontrollü
- TDF 30-32. haftadan doğum sonu 4. haftaya kadar
- Postpartum 28. haftada TDF alan grupta kontrol grubuna göre bulaş önemli ölçüde düşük (%5-%18)
- Anne ve çocuk güvenlik profilleri doğum defektleri ile birlikte benzer (%2-%1)



Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus

Astrid-Jane Greenup¹, Pok Kern Tan¹, Vi Nguyen¹, Anne Glass¹, Scott Davison¹, Ushmi Chatterjee², Susan Holdaway³, Dev Samarasinghe³, Kathy Jackson⁴, Stephen A. Locarnini⁴, Miriam T. Levy^{1,2,4}

¹Gastroenterology, Liverpool Hospital, Sydney, Australia; ²University of New South Wales, Sydney, Australia;

³Storr Liver Unit, Westmead Millennium Institute and Westmead Hospital, University of Sydney, Westmead, NSW 2145, Australia;

⁴Victorian Infectious Diseases Reference Laboratory, Melbourne, VIC, Australia

- Çok merkezli, prospektif,gözlemsel
- 2007-2010 lamivudin, 2010 sonrası tenofovir
- 130 gebe (58 TDF, 52 LAM, 20 tedavisiz)
- Konjenital anomali, neonatal büyüme ölçüleri tedavi almayanlarla ile benzer
- Perinatal bulaş tedavi almayanlara göre düşük (%0,%2,%20)

- TDF anne ve çocuk için güvenli görünmekle birlikte veriler sınırlı
- İleri yönelik büyüme ve kemik gelişimi

Nachega J.B. J Immune Defic Syndr 2017;76:1-12



HEPATİT B ve KADINLAR

- HBs Ag pozitif, doğurganlık çağında yakında gebelik planlamayan
- HBs Ag pozitif, doğurganlık çağında gebelik planlayan
- HBs Ag pozitif, gebelikte tespit
- HBs Ag pozitif, tedavi alırken gebe



Yakın bir tarihte gebelik planlamıyor

- IFN alfa 48 hafta süre ile
- Hamile kalmamak şartıyla
- IFN başarısız olursa TDF ile devam



Yakın bir tarihte gebelik planlıyor

- ➔ Kronik Hepatit B hastası erken evre (fibrozis/ siroz yok) takip et tedaviyi doğum sonrasında planla
- ➔ Kronik Hepatit B hastası ileri evre veya siroz tedavi planla



HBs Ag pozitif gebelikte tespit

- İnaktif Taşıyıcı (HBe Ag negatif Kronik Enfeksiyon); her trimester başında ALT ve HBV DNA ile takip et
- İmmüntoleran Dönem (HBe Ag pozitif Kronik Enfeksiyon); HBV 200.000IU/ml üzerinde 24-28 haftada tedavi başla

HBs Ag pozitif tedavi alırken gebe

- Tedavi endikasyonunu yeniden değerlendir
- Tedaviye devam etme kararı verdiysen TDF ile devam et



- Amniyosentez işlemi ile bulaş riskinin arttığına dair net bir bilgi olmamakla birlikte yüksek viremisi olan annelerde amniyosentezin potansiyel faydası değerlendirilmeli

AASLD 20018 Terrault et al. Hepatology, Vol.67, No: 4,2018



- Sezeryan endikasyonu yok

Petersen J. Journal of Hepatology 2011;55: 1171-1173

- Anne sütü ile beslenen bebekler mama ile beslenenlere göre daha yüksek risk altında değil.


Pan CQ. et al. Clin Gastroenterol Hepatol.2012;10:452-9



- 
- İmmuntoleran fazda intrauterin geçişi engellemek için bařlanan tedaviler doğumu takip eden 12 hafta devam etmeli
 - 6 ay boyunca aylık ALT ve HBV DNA ile takip edilmelidir
- 



Değerlendirme

- Bireysel hasta yaklaşımı
 - Gebelik evresi
 - Karaciğer durumu (histolojik aktivite, fibrozis, siroz)
 - Hangi ilaç
 - Klinik risk / kar /zarar
- 

Clinical course of hepatitis B virus infection during pregnancy

G. NGUYEN*, R. T. GARCIA†,‡, N. NGUYEN‡, H. TRINH†,§, E. B. KEEFFES & M. H. NGUYENS

➤ Retrospektif kohort çalışma

➤ 29 gebe

1.vaka → 39 yaş, gebelik öncesi 2 yıldır ALT N, HBV DNA negatif

Son trimester gestasyonel diyabet, trombositopeni, hepatik alevlenme (ALT 295U/L, HBV DNA $9,4 \times 10^6$ IU/mL)

LAM tedavisi, erken doğum, sağlıklı ikiz bebekler

2. vaka→27 yaş, idrar renginde koyulaşma, sarılık ile 8. ayda başvuru

Total bilirubin 12mg/dl, ALT 600U/L, HBV DNA 9.5×10^7 IU/mL, mental durumda değişiklik

34. hafta sezeryan, sağlıklı bebek

Entekavir 0.5mg, karaciğer nakli değerlendirme, postpartum düzelme

3.vaka→34 yaş, 3. gebelik 3. trimester, 5 yıldır HBV ve takiplerinde hiçbir belirti yok

Sarılık ve halsizlik ile başvuru

total bil. 16mg/dL, ALT 2522U/L, INR 2.8

Lamivudin tedavisi, 33 hafta sezeryan, canlı bebek

Doğumdan bir gün sonra hepatik ensefalopati, HBV DNA 6×10^6 IU/mL

Lamivudin→ Entekavir, İlaç değişimi sonrası tremor ve mental konfüzyonda düzelme

4.vaka → 38 yaş, asemptomatik hepatit B

22. gebelik haftasında sağ üst kadranda ağrısı, sarılık

Hepatit B'ye bağlı akut karaciğer yetmezliği (AKY)

LAM , tedaviye rağmen hepatik ensefalopati, ALT
1540 IU/mL, fetal kayıp

Hipoglisemi, koagülopati, pulmoner ödemin eşlik
ettiği AKY

Karaciğer nakli, entekavir tedavisi ile karaciğer
enzimleri normal

Psikoz ve depresyon

Özet

- İlk trimesterde Hbs Ag taraması
- İleri fibrozisi ve sirozu olan gebeyi tedavi et
- Tedavi endikasyonu olan gebelerde tedavi tercihi tenofovir
- Tedavi almayan HBV DNA 200.000 IU/mL üzerinde son trimesterde tedavi
- Doğum sonu 12 haftaya tedaviyi devam, 6 ay takip
- Süt vermeyi destekle

Önce zarar verme

