

KRONİK HEPATİT B VE C TAKİBİNDE GEBELER

Yrd. Doç. Dr. Bahar KANDEMİR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D

GEBELİKTE KRONİK HEPATİT B

- HBV anne ve bebek üzerindeki etkileri
- Gebeliğin HBV infeksiyonunun seyri üzerindeki etkileri
- Gebelikte HBV tedavisi
- Perinatal geçişin önlenmesi



GEBELİKTE KRONİK HEPATİT B

- Dünyada 350 milyonun üzerinde hepatit B taşıyıcısı %50sinden fazlasında enfeksiyon perinatal dönemde kazanılmış
- Perinatal kazanılmış enfeksiyonun kronikleşme oranı %95
- Bulaş çoğunlukla doğum esnasında
- Aşıya rağmen bulaş riski %5-10

Jonas MM, et al. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue," *Liver Int* 2009;29(Suppl.1):133-139.



GEBELİKTE KRONİK HEPATİT B

Perinatal transmisyon: %90 (immunizasyon -)

ABD yapılan bir çalışmada 9252 HBsAg-pozitif anne bebeğinin %1.1'inde perinatal HBV infeksiyonu saptanmıştır. Bu bebeklerin %95'i uygun profilaksi almış.

Transmisyon annenin HBeAg-pozitifliği, HBV viral yükünün yüksek olması, <25 olması ve bebeğin 3 dozdan az hepatit B aşısı alması ile ilişkilidir.

Profilaksi verilmediğinde HBeAg-pozitif anne bebeklerinin %85 ile %90'ında ve HBeAg-negatif anne bebeklerinin %32'sinde transmisyon saptanmıştır. HBeAg-pozitif anne bebekleri uygun profilaksi almış olsalar bile HBV infeksiyonu için risk altındadır (%9)

Schillie S, Walker T, Veselsky S, et al. Outcomes of infants born to women infected with hepatitis B. Pediatrics 2015; 135:1141.

Chen HL, Lin LH, Hu FC, et al. Effects of maternal screening and universal immunization to prevent mother-to-infant transmission of HBV. Gastroenterology 2012; 142:773.



GEBELİKTE KRONİK HEPATİT B

- **Transplental transmisyon:** İnfeksiyonların küçük bir kısmı
- **Amniosentez ve diğer prosedürler:**
Amniyosentez sonrası transmisyon riski düşüktür.
Diğer prosedürlerden sonra transmisyon riski tam olarak bilinmemektedir.



GEBELİKTE KRONİK HEPATİT B

- **Membranların preterm prematüre rüptürü:** Sınırlı veri
- **Emzirme:** Transmisyon riskini artırmadığı bildirilmiş.
- **Sezeryan:** Taşıyıcı annelere rutin olarak önerilmemeli



GEBELİKTE KRONİK HEPATİT B

- Doğumda HBIG+HBV aşısının başlanması ve takiben 2 doz daha verilmesi HBV transmisyonunu %95 önler
- Profilaksiye rağmen, annenin yüksek viremisi nedeni ile hepatit B'li anneden doğan bebeğe (%8-30) virus geçebilir.
- HBV DNA'nın $\geq 10^8$ kopya/mL olması bulaşta önemli
- Perinatal transmisyonun önlenmesi
Gebelerin taranması, yüksek DNA düzeyi olan gebelere antiviral tedavi, HBsAg-pozitif anne bebeklerinin pasif-aktif immunizasyonu



GEBELİKTE KRONİK HEPATİT B

- Gebelik ileri evre karaciğer hastalığı olmayan hastalarda genellikle iyi tolere edilir
- Nadiren hepatit alevlenmesi meydana gelebileceğinden HBsAg-pozitif anneler yakından takip edilmeli
- Transaminazlar gebelik süresince her üç ayda bir ve doğumdan sonra 6 ay süreyle takip edilmeli
- HBV DNA transaminazlarla birlikte takip edilebilir veya ALT yükselmesi olduğu zaman HBV DNA ölçümü yapılabilir



GEBELİKTE KRONİK HEPATİT B

- Kronik HBV ve gestasyonel diabetes mellitusun muhtemel ilişkisi gösterilmiştir
- Gebelik immun toleran bir durum olarak kabul edilmiş ve immun cevabı meydana getiren sitokinlerin modülasyonu ile birlikte yüksek düzeyde adrenal kortikosteroidler ile ilişkilendirilmiş
- Bu durum HBV viremisinde artışla sonuçlanabilir. Pekçok çalışmada gebelik esnasında HBV DNA'nın stabil olduğu gösterilmiştir. ALT düzeyleri gebeliğin son dönemlerinde ve postpartum dönemde artma eğilimindedir.



GEBELİKTE KRONİK HEPATİT B

- Gebelik esnasında ve postpartum dönemde ortaya çıkan immunolojik değişiklikler hepatik alevlenmelerle ilişkili olabilir. Gebelik esnasında meydana gelen alevlenmelerin sebebi tam olarak aydınlatılamamıştır.
- Gebelikte ortaya çıkan immunolojik, metabolik ve hemodinamik değişiklikler altta yatan karaciğer hastalığını kötüleştirebilir veya maskeleyebilir. Gebelikte normal fizyolojik değişiklikler kronik karaciğer hastalığının klinik bulgularını taklit edebilir.

Nguyen G, Garcia RT, Nguyen N, et al. Clinical course of hepatitis B virus infection during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:755.



GEBELİKTE KRONİK HEPATİT B

- Kronik hepatit B ile infekte gebelerde gebelik sırasında siroz insidansı düşük
 - Kortikosteroidlerin düzeylerinde artış
 - Gebelik döneminde kronik hepatitli hasta yakın izlenmeli
-
- Soderstrom A, et al. *Hepatitis B virus DNA during pregnancy and post partum: aspects on vertical transmission Scand J Infect Dis 2003;35:814-819. 2.*
 - Borg MJ, et al. *Exacerbation of hepatitis B infection after delivery J Viral Hep 2008;15: 37-41*



GEBELİKTE KRONİK HEPATİT B

- **Annede HBV DNA seviyesi önemli**
- HBV DNA $\geq 10^8$ kopya/mL ise neonatal infeksiyonla ilişki
- HBV DNA $\geq 10^6$ kopya/mL bulaş için önemli sınır
- Vertikal transmisyon postnatal aşılarmaya rağmen yüksek viremik anne bebeklerinin %9 ile 39'unda görülebilmektedir.

Zou H, Chen Y, Duan Z, et al. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. J Viral Hepat 2012; 19:e18.



GEBELİKTE KRONİK HEPATİT B

- Maternal tarama: Tüm gebelere ilk prenatal vizitte HBsAg bakılmalı
- HBsAg-pozitif gebelerde bazal HBeAg, anti-HBe, HBV DNA ve aminotransferaz düzeyleri bakılmalı. Yüksek HBV DNA düzeyi ($\geq 10^6$ copy/mL), artmış aminotransferaz düzeyleri ve /veya HBeAg pozitifliği olan gebeler antiviral tedavi açısından değerlendirilmeli.
- Hastalığın şiddeti ve diğer viral hastalıkların varlığı gibi bazı değerlerin bilinmesi önemlidir



GEBELİKTE KRONİK HEPATİT B

Yüksek viral yükü olan gebede antiviral tedavi

- Annede viral yükü azaltır
- Perinatal transmisyonu azaltabilir.



GEBELIKTE KRONIK HEPATIT B

Antiviral	Gebelik kategorisi
Peg IFN alfa-2b	C
PegIFN alfa-2a	C
Adefovir	C
Entekavir	C
Lamivudin	C
Telbivudin	B
Tenofovir	B



GEBELİKTE KRONİK HEPATİT B

- **B Kategorisi:** Hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde fetal risk ortaya çıkarmayan ancak insanlarda kontrollü çalışma yapılmamış olan ilaçlar ya da hayvanlarda risk göstermesine rağmen bu bulgunun insanlar üzerinde yapılan kontrollü çalışmalarda saptanmadığı ilaçlar.
- **C Kategorisi:** Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda istenmeyen etkiler saptanan ancak insanlarda kontrollü çalışma yapılmamış olan ilaçlar ya da hayvan ve insanlar üzerinde hiç çalışılmamış ilaçlar.



GEBELİKTE KRONİK HEPATİT B

Teratojenite: Sınırlı veri

- 2. veya 3. trimestrede lamivudine maruz kalan 7072 infanтта doğum defekt riski %2.9
- 1. trimestrede lamivudine maruz kalan 4360 infanтта doğum defekt riski %3.1
- 1. trimestrede tenofovire maruz kalan 1982 infanтта doğum defekt riski %2.3
- 2. veya 3. trimestrede tenofovire maruz kalan 959 infanтта doğum defekt riski % 2.1



GEBELİKTE KRONİK HEPATİT B

- 1. trimesterde entekavire maruz kalan 55 infant ve 2. veya 3. trimestrede entekavire maruz kalan 2 infant rapor edilmiş ilk trimester grubunda 2 doğum defekti rapor edilmiş
- 1. trimestrede adefovire maruz kalan 48 infant doğum defekti rapor edilmemiş
- Telbivudine için 24 temas doğum defekti rapor edilmemiş



GEBELİKTE KRONİK HEPATİT B

o Antiviral Tedavi

Endikasyon

Tedavi süresi

Bebek üzerinde meydana gelebilecek potansiyel yan etkiler

Etkinlik

Direnç gelişme riski

Tedaviye karar verirken anne ve fetus bağımsız olarak ele alınmalıdır.



GEBELİKTE KRONİK HEPATİT B

- Gebelikte antiviral tedavi amacı
 - Annenin kronik hastalığının tedavisi
 - Perinatal transmisyon riskinin azaltılması



GEBELİKTE KRONİK HEPATİT B

Doğurganlık çağındaki kadınlarda antiviral tedavi

Hafif hastalık var ve gebe kalmayı planlıyorsa tedavi ertelenebilir

Gebelik öncesi tedavi verilmesi planlanan hastalara pegile interferon tedavisi verilebilir. Oral antiviral tedavi düşünülüyorsa direnç gelişim riskinin düşük olması ve deneyimlerin gebelerde güvenliğini desteklemesi nedeni ile tenofovir iyi bir seçenektir

Antiviral tedavi almaktayken gebe kalan hastalar hemen doktorunu bilgilendirmeli. Tedavinin kesilmesi sirozu olmayan hastalarda düşünülebilir. Alternatif olarak entekavir veya adefovir gibi ilaçların telbivudin veya tenofovir ile veya insanlarda güvenilirliği gösterilmiş lamivudin veya tenofovir ile değiştirilmesi düşünülebilir.



GEBELİKTE KRONİK HEPATİT B

- İlacın kesilmesinin ya da başka bir ilaçla değiştirilmesinin hem kısa dönemde hem de uzun süreli karaciğer hastalığı sonuçlarına etkileri değerlendirilmeli
- Tedavinin kesilmesi dekompensasyona, hepatik yetmezliğe giden alevlenmelere neden olabilir.



GEBELİKTE KRONİK HEPATİT B

Gebelik saptanır saptanmaz tedavinin kesilmesi

- Hafif hepatiti olan, nüks riski ve hastalığın progresyon riski düşük olanlarda düşünülebilir.
- Hastaya tedavi kesildiğinde alevlenme olabileceği konusunda bilgi verilmeli ve yakından izlenmeli
- ALT, HBV DNA bakılması ile yakın takibi
- Doğum sonrasında tedavi gerekliliği yönünden değerlendirme



GEBELİKTE KRONİK HEPATİT B

- Tedavi kesilen gebenin izlenmesi gerekir
- Yüksek viral yükü olan gebede son trimesterde antiviral başlanması fütal transmisyonu engeller
- Annede alevlenmeleri engeller

Bzovej NH Curr Hepatitis Report 2010; 9: 197-204.



GEBELİKTE KRONİK HEPATİT B

- Gebeye tedavinin kesilmesi durumunda karşılaşılabileceği sorunlar ya da tedavinin devamı ile ilgili riskler konusunda bilgi verilmelidir.
- Kullanılan ajanın anneden bebeğe geçişi önleyip önlemediği de önemlidir



GEBELİKTE KRONİK HEPATİT B

- 28. haftada tekrar HBV DNA istenmeli
- HBV DNA $\geq 10^6$ kopya/mL ise tedavi başlanması düşünülmalı ve doğumda bebeğe immunoprofilaksi başlanılmalı
- HBV DNA $< 10^6$ kopya/mL ise sadece doğumda bebeğe profilaksi yapılması



GEBELİKTE KRONİK HEPATİT B

- Nükleos(t)id analoglarından tenofovir ve entekavir viral supresyon gücü ve direnç için yüksek genetik bariyer meydana getirmeleri nedeni ile birinci basamak ilaçlardır.
- Lamivudin ve telbivudin direnç için düşük genetik bariyere sahiptir, adefovirin antiviral etkinliği zayıftır.
- Gebelere antiviral tedavi başlanacaksa lamivudine ve tenofovir tercih edilmeli. Telbivudin de düşünülebilir. Tenofovir uzun süre tedavi alması planlanan gebelerde direnç riskinin düşük olması nedeni ile iyi bir seçenektir.



GEBELİKTE KRONİK HEPATİT B

- Doğumdan sonra antiviral tedavinin ne zaman sonlandırılması gerektiği tam olarak net değildir.
- Pekçok uzman anneden bebeğe geçiş riskinin azaltılması için tedavinin doğumdan sonra 4-12 hafta sonra kesilmesini önermektedir.
- Anne emzirmeyi planlıyorsa doğumdan sonra antiviral tedavi kesilebilir.



GEBELİKTE KRONİK HEPATİT B

- Lamivudin, tenofovir ya da telbivudin almakta iken gebe kalan kişilere ilacın fetüs üzerine yan etkileri açıklanmalı, onam alındıktan sonra tedaviye devam edilebilir.
- Gestasyonel dönem 4-14 hafta arası organogenez için kritik dönem
- İlacın teratojenik etkileri düşünölmeli



GEBELİKTE KRONİK HEPATİT B

Bilinen siddetli fibrozisi olan gebelerde :

- Gebe ile tedavinin yararları ve riskleri hakkında tartışarak onam alındıktan sonra tedavinin devamı ya da uygun bir diğer seçenikle tedavinin geçici olarak değiştirilmesi planlanır.
- Gebelik kategorisi B olan bir ilaçla değiştirme ya da deneyim fazla olduğu için Lamivudine geçilmesi düşünülebilir



GEBELİKTE KRONİK HEPATİT B

- Emzirme: Doğumdan sonra emzirmeyi planlayan gebelerde genellikle antiviral tedavi önerilmez.
- Son dönemde elde edilen veriler anne sütünde tenofovirin çok düşük düzeyde olduğunu ve bu düzeylerin bebekte biyolojik etki yapmayacağını savunmaktadır.
- Post-partum antiviral tedavi düşünülen gebelerde antivirallerin güvenlik profili, emzirmenin faydaları, emzirmeye alternatif yöntemler gözönünde bulundurulmalı ve hastaya göre karar verilmeli.



İmmüntoleran

Aktif hastalığı olmayan anneler

İnaktif taşıyıcı

Aktivasyon riski için izlem.
2. trimestr sonunda HBV DNA ölçümü

Yakın takip. Reaktivasyon riski varsa,
aktif kronik hepatit B tedavisi

HBV DNA > 200.000 IU/ml ise,
3. trimestrde lamivudin, telbivudin
veya tenofovir tedavisi

HBV DNA ≤ 200.000 IU/ml
(10⁶ kopya/ml) ise tedavisiz
izleme devam

Yenidoğanların
tamamına HBIG ve HBV aşısı
yapılmalıdır.

Emzirme gerekliyse, doğumda
tedavi kesilmeli.
Gerekli değilse, doğumdan sonra
4. haftada tedavi kesilmeli

Emzirme gerekliyse,
yenidoğan risk altında
değildir.

Antiviral tedavisinin kesilmesinden
12 hafta sonrasına kadar, ALT ve HBV DNA değerleri
4-6 haftada bir takip edilmelidir.

Aktif
Hastalık

İnaktif
Hastalık

Aktif KHB'li anneler: İmünlirens veya reaktivasyon fazı

Hayır

Siroz / Evre IV fibrozis veya ciddi hepatik alevlenme

Evet

Tedavisiz takip.
2.trimestr sonunda HBV DNA ölçümü

Gebelik boyunca **tenofovir** ile tedavi

HBV DNA
≤ 200.000 IU/ml
(10⁶ kopya/ml)

HBV DNA > 200.000 IU/ML (10⁶ kopya/ml)
veya önceki çocukta immünprofilaksi
başarısızlığı veya erken doğum tehditi

Tedavisiz izlem*

3. Trimestr
başlangıcı ile
tenofovir tedavisi

Antiviral kullanıldığı için
emzirme önerilmez

Yenidoğanların tamamına HBIG ve HBV aşısı yapılmalıdır.

* Emzirme gerekliyse tedavi emzirme dönemi sonrasına ertelenmelidir. Emziriliyorsa, tedavide yarar-zarar gözetilerek tedaviye değerlendirilmelidir.

Aktif
Hastalık

İnaktif
Hastalık

GEBELİKTE KRONİK HEPATİT B

- Hafif şiddetli hastalık, düşük viremi gebelik öncesi tedavi
- Orta derecede şiddetli hastalık, siroz yok gebelik öncesi tedavi, eğer yanıt vermişse gebelik öncesi tedavi kesilebilir
- İleri derecede karaciğer hastalığı tedavi başlanılmalı ve gebelik süresince devam etmeli, doğumdan sonra da sürdürülmeli
- Hafif şiddetli hastalık yüksek viremi: Son trimesterde kategori B ilaçlarla devam

Wedemeyer H, et al. Dtsch Med Wochenschr. EASL Clinical Practice Guidelines.

2007;132:1775-1782.



GEBELİKTE KRONİK HEPATİT B

OLGU:

- 33 Yaşında kadın hasta
- Nisan 2010'da poliklinik başvurusu
- 9 yıldan beri takipli HBsAg + hasta
- HBV-DNA: 10208kopya/ml
- HBsAg +, anti HBs-,anti HDV-, HBeAg-,
anti HBe +, anti HCV - AST:22 ALT:24



GEBELİKTE KRONİK HEPATİT B

- Nisan 2010 biyopsi: Kronik Hepatit HAI:11 Evre: 3
- Lamivudin tedavisi başlandı
- Tedavinin 6. ayında HBV DNA -
- Tedavinin 51. ayında HBVDNA -
Hasta gebe kaldığı için tedaviyi kesmiş
Tedavisiz takip edilmekte
Gebeliğin 15.haftasında HBVDNA:24.070kopya/
ml
AST:17 ALT:13



GEBELİKTE KRONİK HEPATİT C

- Kronik hepatit C infeksiyonu olan kadınlar problemsiz gebelik
- Kronik HCV'nin hepatik, maternal ve fetal etkilerini saptamak için yapılan bazı çalışmalarda HCV'nin muhtemel etkileri bildirilmiş
- Düşük doğum ağırlığı, gestasyonel yaşa göre küçük olma, yenidoğan yoğunbakım desteğine ihtiyaç ve solunum desteği
- Düşük APGAR skoru, prematurite, neonatal sarılık

Jaffery T, Tariq N, Ayub R, Yawar A. Frequency of hepatitis C in pregnancy and pregnancy outcome. J Coll Physicians Surg Pak 2005; 15:716.



GEBELİKTE KRONİK HEPATİT C

- HCV RNA pozitif 266 gebe gebelik başlangıcında yüksek olan serum ALT düzeylerinde üçüncü trimestrede düşme (gebelerde HCV'ye karşı immun cevabın düşük olması)
- 26 hastalık küçük bir seride gebelerde üçüncü trimestrede serum ALT düzeylerinde düşme ile birlikte HCV RNA titrelerinde yükseklik
- Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today* 1993; 14:353. 17.
- Gervais A, Bacq Y, Bernuau J, et al. Decrease in serum ALT and increase in serum HCV RNA during pregnancy in women with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2000; 32:293



GEBELİKTE KRONİK HEPATİT C

- Kronik HCV infeksiyonu bulunan ve ALT düzeyi normal olan gebelerin doğumdan altı ay sonra aminotransferaz düzeylerine baktırmaları önerilmekte
- Kronik HCV infeksiyonu bulunan gebelerde histolojik ilerleme görülebilir, yapılan bir çalışmada histolojik iyileşme rapor edilmiştir

Di Martino V, Lebray P, Myers RP, et al. Progression of liver fibrosis in women infected with hepatitis C: long-term benefit of estrogen exposure. *Hepatology* 2004; 40:1426.

Fontaine H, Nalpas B, Carnot F, et al. Effect of pregnancy on chronic hepatitis C: a case-control

study. *Lancet* 2000; 356:1328.



GEBELİKTE KRONİK HEPATİT C

- Anneden bebeğe HCV infeksiyonunun geçişi %5-10
- Transmisyon riski doğum esnasında viremi ile ilişkili

Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. The Vertical Transmission of Hepatitis C Virus Collaborative Study Group. N Engl J Med 1994; 330:744.



- Vertikal geçis hızı 1991-99 yılları arasında çok merkezli (22 merkez) yapılan alısmada;
- Anti HCV(+), HCV RNA (+) anne
59/525 (%11.2)
- HCV (+) HCV RNA (-) anne
2/233 (%0.8) olarak

*Acta Gastro-enterologica Belgica, Vol LXII, 2000



- Bebekte hastalık seyri genellikle semptomsuzdur, taramayla saptanır, çocukların ortalama %80'i kronik infekte olur
- Pasif olarak edinilen HCV antikoru ilk 18 ayda kaybolur ve persistans HCV enfeksiyonu anlamına gelir



GEBELİKTE KRONİK HEPATİT C

- Yenidoğan bebekte anti HCV anneden bebeğe pasif olarak geçtiğinden infeksiyonun erken tanısı için HCV-RNA testi bakılmalıdır
- Yeni doğan anti HCV testi 12-24.ayda veya doğumdan sonra HCV RNA,6-12.aylarda tekrarlanmalı
- Emzirmenin infeksiyon riski ile ilişkili olduğunu gösteren çalışma bulunmamaktadır



TEŐEKKÜRLER

