Gebelik ve HBV

Ömer ŞENTÜRK

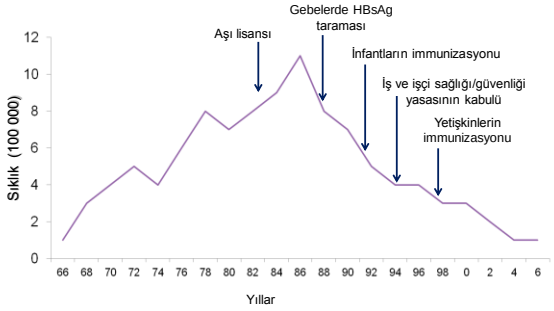
Sapanca, Haziran 2015

HBV Nasıl Önlenebilir?

- İki şekilde geçebilir;
  - Vertikal (perinatal)
  - Horizontal (kan/kan ürünleri ve cinsel yolla)
- Yeni doğanların aşılanması (0, 2, 4, 6.ay, 10-13 yaş çocukluk dönemi)
- Erişkinleri tarama yapılarak aşılanması
- Eğer gebelikte aşılama gerekiyorsa HBV aşısı güvenlidir

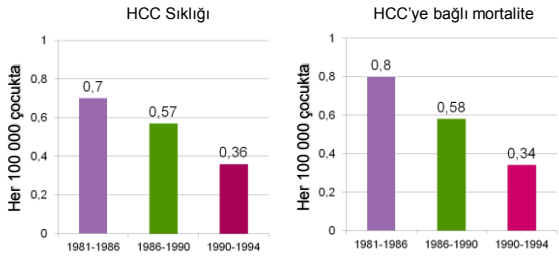
Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. Liver International. 2009;29(s1):133-9.
Department of Health and Ageing. The Australian Immunisation Handbook, 10th edition. 2013.

Yıllara Göre ABD'de Yeni HBV Olguları 1966-2006



Wasley A, et al. MMWR Surveill Summ 2008;57:1-24

Tayvan Çocukluk Hepatoma Çalışma Grubu: HBV Aşılaması ve HCC



6-14 yaş arası Tayvan'lı çocuklar

Chang MH, et al. N Engl J Med 1997; 336:1855-59

Gebelikte HBV Tedavisi: İki Ayrı Durum

- Gebenin kendisi için
  - Neden şimdi tedavi?
    - İlerlemiş hastalık
    - HBV'de aktivasyon
    - Hastalıkta progresyon
- İnfanta geçişin önlenmesi için
  - Tedavi için açık bir öneri yok (AASLD klavuzu)
  - 3.trimestirde fayda/zarar değerlendirmesi

Gebelikte HBV Tedavisi: İki Ayrı Durum

- Gebenin kendisi için
  - Neden şimdi tedavi?
    - İlerlemiş hastalık
    - HBV'de aktivasyon
    - Hastalıkta progresyon
- İnfanta geçişin önlenmesi için
  - Tedavi için açık bir öneri yok (AASLD klavuzu)
  - 3.trimestirde fayda/zarar değerlendirmesi

Gebelikte HBV Tedavisi: İki Ayrı Durum

- Gebenin kendisi için
  - Neden şimdi tedavi?
    - İlerlemiş hastalık
    - HBV'de aktivasyon
    - Hastalıkta progresyon
- İnfanta geçişin önlenmesi için
  - Tedavi için açık bir öneri yok (AASLD klavuzu)
  - 3.trimestirde fayda/zarar değerlendirmesi

Gebenin Kendisi İçin Tedavi

- Birinci Senaryo: Gebe siroza sahip
  - Oldukça nadir: sirozda gebelik çok nadir
    - 5950'de 1*
  - Spontan abortus, prematüre doğum ve perinatal ölüm oranı yüksek
  - Gİ kanama en sık görülen komplikasyon
  - Tedaviden fayda görebilir
  - Tedavinin faydaları risklerden daha fazla

**Aggarawal N, et al.Aust N Z J Obstet Gynaecol 1999*

Gebenin Kendisi İçin Tedavi

- İkinci Senaryo: Şu anda tedavi almakta
- Eğer ilacı kesilirse "flare" riski nedir?

Tedavi Kesildiğinde HBV "Flare"

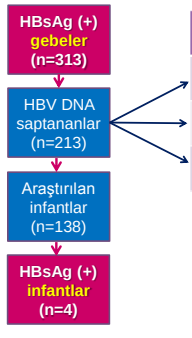
	>10X Normal ALT yükselen hastalar	
	Entecavir	**Lamivudine**
Nucleoside-naive	**28/476 (%6)**	**43/417 (%10)**
HBeAg pozitif	4/174 (%2)	13/147 (%9)
HBe Ag negatif	24/302 (%8)	30/270 (%11)
Lamivudine-refrakter	**6/52 (%12)**	-

http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/b/Baracludetaboralsoln.pdf

Gebenin Kendisi İçin Tedavi

- Üçüncü Senaryo: Hastalığının progresyon göstereceğini düşünüyorsunuz
  - Gebeliği kısa süre içerisinde olası değil

HBV'nin Perinatal Geçişi: Avustralya Deneyimi



	HBeAg (-) (n=122)	HBeAg (+) (n=91)
Düşük HBV DNA (n=115)	106	9
Yüksek HBV DNA (n=29)	16	13
Çok yüksek HBV DNA (n=69)	0	69

HBV DNA (copy/ml)
Düşük: < 10^5 copies/ml
Yüksek: 10^5 -10^8 copies/ml
Çok yüksek: >10^8 copies/ml

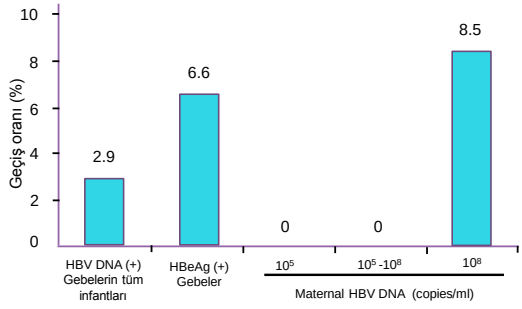
Wiseman E, et al. Med J Aust2009;190:489-92

Perinatal Geçişi Predikte Edebilecek Faktörler Var Mı?

- Perinatal geçişi predikte eden en önemli faktörler annenin **HBeAg pozitifliği** ve **HBV DNA düzeyleri**dir
- Postpartum profilaksi yapılmayan infantlara HBV'nin geçişi HBeAg pozitif annelerden %70-90, HBeAg negatif annelerden ise %10-40 oranındadır
- **HBV DNA > 10^8 copies/ml** olması geçiş için çok ciddi risk faktörüdür

Buchanan C, et al. Clinical Liver Disease. 2010;14(3):495-504.
Dusheiko G. Lancet. 2012;379:2019-21.

HBV DNA Düzeyi ve Perinatal Geçiş



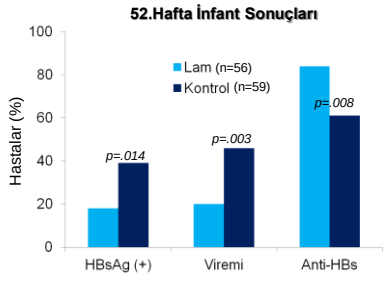
Wiseman E, et al. Med J Aust 2009;190:489-92

Perinatal Geçiş Antiviral Tedavi İle Azaltılabilir Mi?

- Üçüncü trimestirde Lam ve LDT kullanımı (+ doğum sonrası yapılan immunizasyon) HBV geçişini antiviral kullanılmayan anneler göre ciddi azalttığı ve bu ilaçların güvenilir olduğuna ait sınırlı veri mevcuttur
- Bu ilaçların tam olarak faydaları, uygun ilaç seçimi, tedaviye ne zaman başlayıp ne kadar kullanılacağı hala açık değildir
- Diğer yandan doğum sonrası bu ilaçların kesilmesi ile de HBV "flare" riski söz konusudur

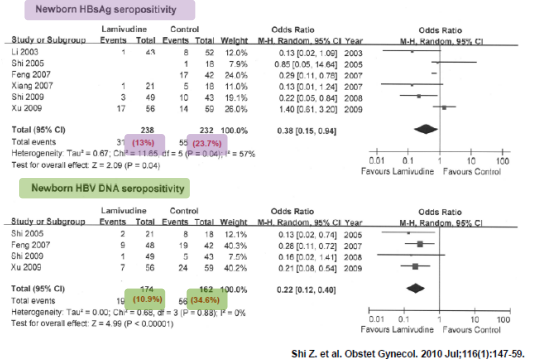
EASL Clinical Practice Guidelines: Journal of Hepatology. 2012;57:167-85.
GESA Digestive Health Foundation. 2nd edition. 2009/2010.
Chotiyaputta W, Lok AS. Journal of Viral Hepatitis. 2009;16:91-3.

3.Trimestirde Lamivudin Kullanımı Perinatal Geçiş Riskini Azaltır



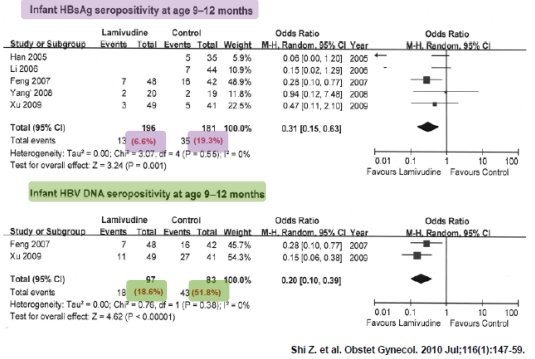
Xu WM, et al. J Viral Hepat 2009;16:94-103

Meta-analysis of Lamivudine treatment in late pregnancy to prevent MTCT of HBV (only RCTs were included)



Shi Z. et al. Obstet Gynecol. 2010 Jul;116(1):147-59.

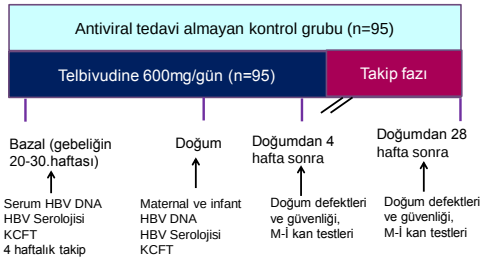
Meta-analysis of Lamivudine treatment in late pregnancy to prevent MTCT of HBV (only RCTs were included)



Shi Z. et al. Obstet Gynecol. 2010 Jul;116(1):147-59.

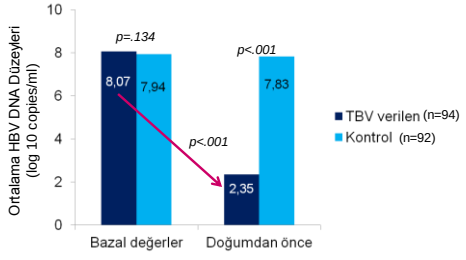
Gebeliğin Geç Döneminde Tedavi

- HBeAg (+), HBV DNA >6 log 10 copy/ml olan 190 Kronik HBV'li Asyalı gebe kadın



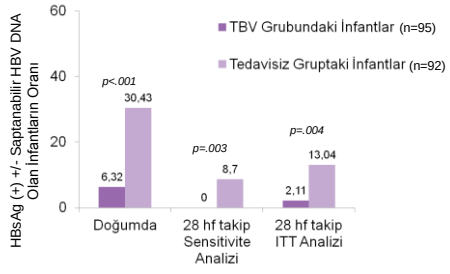
Han G, et al. AASLD 2010

HBV DNA Düzeylerindeki Değişiklik: Tedavi Verilen ve Verilmeyen Gebeler



Han G, et al.J Hepatol 2011;55:1215-1221

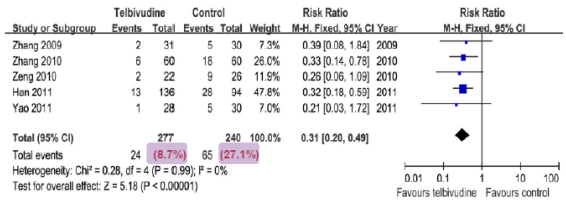
M-İ Geçiş Durumu: TBV Tedavi Verilen ve Verilmeyen Gebeler



Han G, et al.J Hepatol 2011;55:1215-1221

Meta-analysis of Telbivudine treatment in HBsAg positive mothers for prevention of MTCT of HBV

Infant HBsAg positive at birth

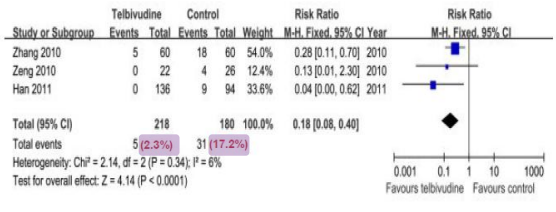


All infants received HBIG and HBV vaccine

Deng M. et al. Virol J. 2012; 9: 185

Meta-analysis of Telbivudine treatment in HBsAg positive mothers for prevention of MTCT of HBV

Infant HBV DNA-positive at birth

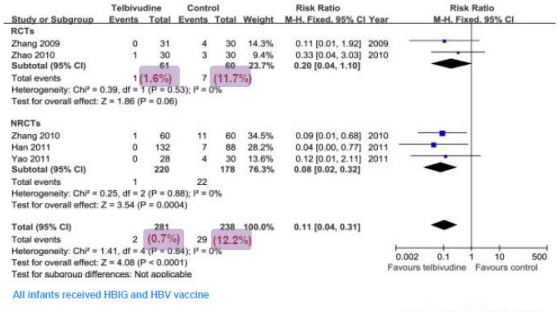


All infants received HBIG and HBV vaccine

Deng M. et al. Virol J. 2012; 9: 185

Meta-analysis of Telbivudine treatment in HBsAg positive mothers for prevention of MTCT of HBV

Infant HBsAg-positive at 6-12 months

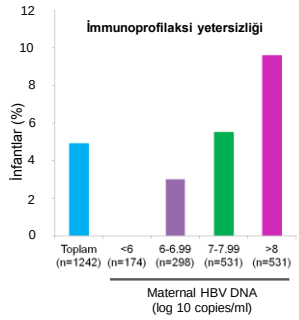


All infants received HBIG and HBV vaccine

Deng M. et al. Virol J. 2012; 9: 185

İmmunoprofilaksi Yetersizliği Nedeniyle Perinatal HBV Enfeksiyonu: Risk Faktörleri

- İmmunoprofilaksi yetersizlik oranları;
  - Toplamda: %4,9
  - Maternal HBV DNA>6 log 10 copies/ml: %5.7
- HBeAg pozitif anneden vertikal geçişte bağımsız risk faktörü
  - Maternal HBV DNA düzeyleri
- İmmunoprofilaksi yetersizliği;
  - Anti-partum kanama ve
  - Amniyotik sıvının mekonyumla bulaştığı gebelerden doğan infantlarda çok ciddi oranlarda görülür



Han G, et al.Hepatol 2011;54 (suppl): 444A (Abstract 170)c

HBV İçin Antiviral Seçenekler: Gebelik Kategorisi

Kategori B
- Telbivudine
- Tenofovir

Kategori C
- İnterferon alfa
- Peginterferon alfa-2a
- Peginterferon alfa-2b
- Lamivudin
- Adefovir
- Entecavir

Pregnancy classification

Drug	FDA pregnancy category[a]	Experience in pregnant HBV mothers	Risk of birth defects	Remarks
Lamivuduine	C	Two meta-analyses that included >15 randomized controlled trials (RCTs) Two cost-effectiveness studies	No	Recommended
Telbivudine	B	Two RCTs	No	Recommended
Tenofovir	B	No studies	No	May be recommended
Entecavir	C	No studies	In animal studies	Not recommended
Adefovir	C	No studies	In animal studies	Not recommended

**Pregnancy category B:* Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women, or animal studies have shown an adverse effect, but adequate and well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus in any trimester

Pregnancy category C: Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks

Kumar A. et al. Indian J Gastroenterol. 2012; 31(2): 43-54.

"Antiretroviral Pregnancy Registry Study"
(www.APRegistry.com)

- Prospektif uluslar arası bir çalışma (1989-2013; n=14 035)
- Doğumsal defekt oranları benzer
- Spesifik doğumsal defekt yok

	1.Trimestir	2./3.Trimestir
Herhangi bir antiretroviral Doğumsal defekt oranı Maruziyet (n)	2.9 (2.5-3.4) 6057	2.8 (2.5-3.2) 7976
Lamivudin Doğumsal defekt oranı Maruziyet (n)	3.1 (2.6-3.7) 3966	3.1 (2.6-3.7) 4066
Tenofovir Doğumsal defekt oranı Maruziyet (n)	2.2 (1.5-3.2) 1219	2.3 (1.5-3.2) 1370

Antiretroviral pregnancy registry data

Proportion of defects reported with an exposure to:	Earliest trimester of exposure	
	1st trimester birth defects/live births	2nd/3rd trimester birth defects/live births
Lamivudine	122/3966 (3.1%)	178/6427 (2.8%)
Tenofovir	27/1219 (2.2%)	15/714 (2.1%)
Telbivudine	0/28	0/323
Adefovir dipivoxil	0/43	0/0
Entecavir	1/30	0/2
Any NRTI	165/5582 (3.0%)	216/7772 (2.5%)
General population	2.7%	

Nus in pregnancy safety data

Postpartum Yönetim: İnfant İmmunizasyonu Nasıl Yapılmalıdır?

✓ İlk 12 saat içerisinde HBIG (< 48 saat)

✓ 0, 2, 4 ve 6.aylarda HBV aşısı (ilk doz 12 saat içersinde -< 7 gün-)

✓ Son aşıdan 3-12 ay sonra HBsAg ve anti-HBs bakılmalıdır

✓ Preterm veya düşük doğum ağırlıklı infantlara aynı şema uygulanır, ancak son aşıdan 1 ay sonra (7.ayda) anti-HBs titrasyonu bakılır, <10mIU/mL ise 12.ayda booster aşı yapılır (veya booster aşı 7.ayda ölçüm yapmadan da verilebilir)

HBsAg-Pozitif Anneden Doğan Çocukların HBV Aşısına Olan Cevapları

- 2008-2013 yılları arasında ABD'de 8654 HBsAg pozitif annenin bebeklerine yapılan ≥3 doz HBV aşısı sonrası **aşı cevabı %97**
- Dördüncü doz aşı, aşı cevabını artırır *(p<0.01)*

	Aşıya cevap oranı (%)
Doğumdan sonra aşı zamanı	
≤12 saat *(p=0.04)*	94.9
>12 saat	91.6
Son aşı dozunun zamanı	
<164 gün	88.3
≥164 gün *(p<0.001)*	94.9

Ko SC, et al. Hepatology 2013; 58 (Suppl 1): 608A

Postpartum HBV "Flare"

- HBsAg (+) 31 kadında 38 gebelik
  - 24 (%63) HBeAg (+), 14 (%37) HBeAg (-)
- Doğumdan sonra karaciğer hastalık aktivitesinde ciddi artış
  - Doğumdan sonraki 6 ay içerisinde ALT düzeyinde 3 kattan fazla artış olması
- 17 (%45) postpartum alevlenme
- Ortalama ALT artışı 4XULN
- Hiçbir olguda dekompansasyon yok

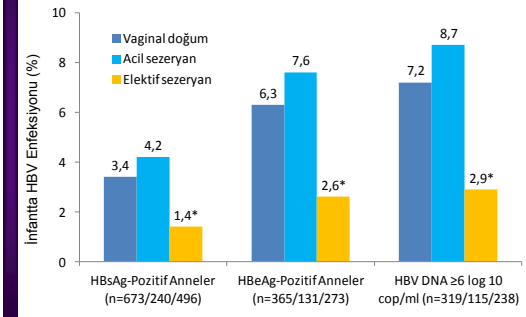
Ter Borg MJ, et al. J Viral Hepat 2008; 15 (1):37-41

Doğum Şekli Perinatal Geçişi Etkiler Mi?

• Elektif Sx anneden bebeğe HBV geçişini azaltabileceğini iddia eden çalışmalar olsa da, bu hususta çalışmaların çoğu **doğum şeklinin geçişi etkilemeyeceği yönündedir**

Wang J, et al. Chinese Medical Journal. 2002;115:1510-2.
GESA Digestive Health Foundation. Australia and New Zealand Chronic Hepatitis B (CHB) recommendations. 2nd edition. 2009/2010.

Elektif Sx ve HBV'nin Perinatal Geçiş Riski



**p<0.05*

Pan CQ, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2013

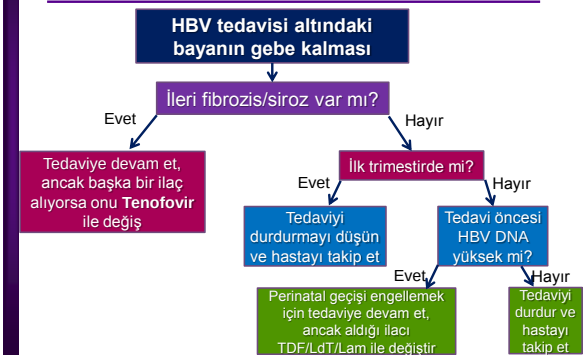
Anne Sütü Alanlarla Hazır Mama Verilenler Arasında HBV'nin Geçişinde Farklılık Var Mı?

• HBsAg pozitif annelerin sütlerinde HBV saptanabilmekle beraber yapılan çalışmalarda anne sütü ile beslenenlerde **HBV daha fazla olmadığı** ortaya konmuştur

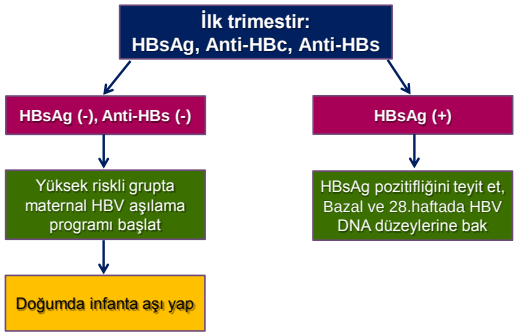
Zheng Y, et al. BMC Public Health. 2011;11:502.

HBV-Pozitif Gebelik Düşünen Kadında HBV Enfeksiyonunun Yönetimi

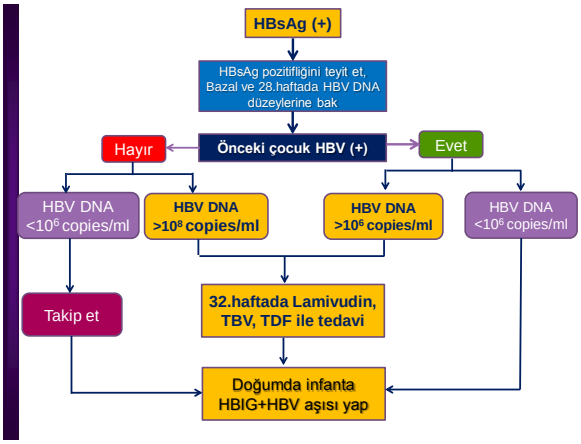
HBV Tedavisi Altında İken Gebe Kalan Bayanda Tedavi Algoritması



Gebelikte HBV Enfeksiyonunun Yönetimi



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



Özet

- Daha önce test yapılmış olması ve aşılanması dikkate alınmaksızın tüm gebelerde HBsAg ve anti-HBs bakılmalıdır
- Gebe ile aynı ortamı paylaşan tüm bireyler taranmalı, non-immun veya henüz enfekte olmamış olanlar aşılanmalıdır
- Aşılama ve immunoprofilaksi **EN ÖNEMLİ** önleme stratejisidir
- Perinatal geçiş yüksek viremili (HBV DNA> 8 logs) hastalarda fazladır
- Üçüncü trimestirdeki tedavi HBV geçiş riskini azaltabilir, ancak bu hususta daha fazla veriye ihtiyaç vardır