

# Gebelerde ve Emziren Annelerde Hepatit B Yönetimi

Ahmet UYANIKOĞLU<sup>1</sup>, Hacer UYANIKOĞLU<sup>2</sup>

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Gastroenteroloji Bilim Dalı, <sup>2</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Şanlıurfa

- HBsAg, anti-HBs negatif bütün gebeler aşılanmalıdır.
- Doğum sırasında alınan HBV çok yüksek oranda (>%90) kronikleştiği için anneden bebeğe geçişi engellemek için tüm tedbirleri almak gerekir.
- HBIG ve aşıya ilaveten, gebeliğin son trimesterinde, viral yükü fazla ve HBeAg pozitif olan gebelere oral antiviral başlanmalıdır.
- En fazla tecrübe lamivudinle olmasına rağmen, çalışmaların sayısının artması, gebelik kategorisi (B), yüksek etkinlik ve güçlü genetik bariyeri sebebiyle perinatal geçişi engellemede tenofovir daha uygun bir seçenektir.
- Antivirallerin anne sütü ile besleme sırasında güvenilirliği belirsizdir.

**T**ürkiyede hepatit B virüs (HBV) taşıyıcılığı %4 civarında, Güneydoğu Anadolu Bölgesinde %7 civarındadır (1). Şanlıurfa yöresinde yaptığımız, hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitif 296 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların yarısı kadın, yaş ortalaması 38 ve bu hastalardan yedisinde (%2) gebelik vardı. Gebelik ve hepatit B yönetimi özellikle bölgemiz için önemli bir konudur (2,3). Bu yazıda gebelerde ve emziren annelerde hepatit B yönetimi anlatılmıştır.

## Doğurganlık Çağında ve Gebede HBV Enfeksiyonu Neden Önemli?

Kronik hepatit B (KHB) olgularının %50'si, özellikle endemik bölgelerde vertikal bulaşma veya erken çocukluk döneminde edinilmektedir. KHB'yi azaltmada global çabaların en önemli bileşeni perinatal geçişin önlenmesidir. Doğurganlık çağındaki HBV enfeksiyonu olan kadınlar HBV'nin yayılımı için en önemli kaynaktır.

## Gebe Kadınlarda HBV Tarama, Takip

Bütün gebelerde ilk trimesterde HBsAg ve anti-HBs bakılmaktadır. Anti-HBs negatif bütün gebeler aşılanmalıdır. Aşılanmamış kadınlar gebelikleri boyunca dikkatle izlenmelidir. HBsAg pozitif kadınlar ek testler için ilgili merkezlere refere edilmeli ve tedavi için değerlendirilmelidir (4-6).

## HBV Vertikal Bulaş

- İntrauterin bulaşma
- İntrapartum bulaşma
- Postpartum bulaşma (emzirme, yakın temas)

## İntrauterin HBV Enfeksiyonu İçin Risk Faktörleri

- Annenin hepatit B early antijen (HBeAg) pozitifliği
- Annede yüksek HBV DNA ( $>6-8 \log^{10}$  kopya/ml)
- Erken doğum tehdidi
- Annenin akut HBV enfeksiyonu (özellikle 3. trimester)
- Daha önceki gebeliğinde HBV'nin bebeğe geçiş öyküsü

HBV DNA düzeyleri ve vertikal geçiş oranları Tablo 1'de gösterilmiştir (7,8).

## Transplental Geçiş

Daha düşük oranda risk vardır. HBV villöz kapiller endotel hücrelerinde ve plasentanın trofoblastlarında tesbit edilmiştir. Plasental bariyer bozulursa (düşük tehdidi) plasentadan sızmaya bağlı maternal-fetal mikrosirkülasyon intrauterin enfeksiyon gelişimine sebep olabilir (9).

## Gebelikte Amniyosentez ve Diğer Prosedürler

Risk düşük ama geçiş tanımlanmıştır. Viral yük  $\geq 2 \times 10^6$  IU/mL olanlarda vertikal geçiş %50 iken bunun altındaki seviyelerde geçiş %4.5 bulunmuştur. Yüksek viral yüklü annede amniyosentez ile geçiş riski yüksek olduğundan noninvaziv tanı yöntemleri seçilmelidir. Diğer invaziv prosedürlerin geçiş üzerine etkileri (koryonik villus örneği, kordosentez, fetal cerrahi vb) bilinmemektedir (10-12).

**Tablo 1.** HBV DNA düzeyleri ve vertikal geçiş oranları

HBV DNA	Geçiş oranı
$10^6$ kopya/ml	%3
$10^7$ kopya/ml	%5.5
$10^8$ kopya/ml	%9.6

## Vertikal Bulaşma Riskinin Azaltılması

Sezaryen tartışmalıdır. Yüksek düzeyde viremik gebelerde intrapartum bulaşmayı önleyebilir. İntrauterin bulaşma engellenemez. Kontrollü iyi planlanmış çalışma yoktur. Yenidoğanın aktif/pasif hepatit B profilaksisi uygun yapılabilecekse, sezaryen endikasyonu obstetrik nedenler dışında konmalıdır (8,13,14).

## Perinatal HBV Geçişinin Önlenmesi

HBsAg pozitif anneden doğan infantlara doğumda ilk 12 saatte hepatit B immünglobulin (HBIG) ve aşı yapılmalıdır. 1. ve 6. aylarda 2 doz daha aşılama yapılmalıdır (Tablo 2).

## Profilaksi Neden Başarısız Olur?

- Enfeksiyon in-utero gelişmiştir
- HBeAg seropozitifliği /yüksek anne viral yükü ( $>200.000$  IU/ml %8-30 enfekte riski)
- HBsAg mutasyonları (escape mutants)
- İmmünkompromize konak
- Aşı ilişkili: kötü kalite güvencesi/ depolama ve aşı şemasını tamamlamama (4,15-17).

## Gebelik Süresince HBV Tedavisi

Tedavi kararını etkileyen faktörler, gebelik evresi, karaciğer hastalığının derecesi, kullanılan diğer ilaçlar ve bu ilaçların alevlenme riski üzerine etkisidir. Seçilecek ilaçları önceki tedavi deneyimi, direnç riski ve ilacın güvenilirliği ile gebelik kategorisi belirler. HBV tedavisi sırasında gebe kalındığında tedavi kararı bireyselleştirilmelidir. Karaciğer hastalığının ciddiyeti, özellikle gebeliğin erken dönemindeki etkileri, alevlenme riski ve doğumsal defekt riskleri tedavi kararını etkiler. Tenofovir bazlı çalışmalarda doğumsal defekt riski ilk trimesterde %2,3, ikinci ve üçüncü trimesterde %2,2 olup toplumdaki diğer doğumsal defektlerle benzerdir. Gebelikte antiviral tedavinin 2 endikasyonu vardır: annedeki kronik enfeksiyonun tedavisi ve perinatal geçişin azaltılması.

**Tablo 2.** HBIG ve aşı şeması

	HBIG ve Aşı Şeması Uygulanmazsa	HBIG ve Aşı Şeması Uygulanırsa
HBeAg pozitif	70-90%	5-10%
HBeAg negatif	10-40%	<5%

### İmmünoprofilaksi Başarısızlığını Azaltmada Antiviral Tedavi

HBV için kullanılan ilaçların hiçbiri Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından gebede kullanım için onay almamıştır.

Lamivudin (LAM), telbivudin, tenofovir (TDF) 3. trimesterde doğumdan önce maternal viremiyi düşürüp geçiş riskini azaltabilir. Antiviral ilaçların gebelik kategorileri Tablo 3'te gösterilmiştir (7,18).

### Gebelik Geç Döneminde Anneden Bebeğe Geçiş Önlemede Lamivudin Etkisi

Çalışmalar az sayıda hastayı kapsamakta ve heterojen gruplarda olsa da 3 meta analiz sonucunda LAM gebelik son döneminde kullanıldığında güvenli ve etkilidir. İntrauterin enfeksiyon oranını %13-23.7 oranında azaltmaktadır. LAM düşük genetik bariyerli bir ilaçtır, bundan dolayı yüksek viral yükli annelerde direnç mutasyonlarının ortaya çıkmasına sebep olabilir (18-21).

### Gebelik Geç Döneminde Anneden Bebeğe Geçiş Önlemede Telbivudin Etkisi

Ocak 1990-Aralık 2011 arasında 2 randomize/4 randomize olmayan çalışmada 576 anne (306 telbivudin ve 270 kontrol) incelenmiştir. HBsAg/HBV DNA pozitifliği telbivudin grubunda anlamlı düşük (doğumda ve 6-12 aylık izlemde) bulunmuştur. Gebeliğin geç döneminde telbivudin intrauterin HBV geçişini önlemede etkilidir. Önemli yan etki ve komplikasyon gözlenmemiştir (22).

### Gebelik Geç Döneminde Anneden Bebeğe Geçiş Önlemede Tenofovir Etkisi

Taiwan'da, prospektif bir çalışmada 118 HBeAg (pozitif) gebe

30-32. haftalarda ve doğum sonrası 1 ay TDF almışlar; tüm infantlara HBIG ve 3 doz aşı yapılmış ve doğum sonrası 6. ayda HBsAg pozitifliği tedavi kolunda %1.54, kontrol grubunda %10.71 bulunmuştur. TDF geçişini önlemede seçilecek ilaç olabilir. Çin ve Türkiye verileri gebelikte güvenli/etkili olduğu yönündedir (23-25).

### Gebelik Geç Dönem Tedavide En Uygun Hafta Hangisidir?

Erken başlama HBV yükünü azaltmayı sağlayacak yeterli zaman sağlar (doğumların %12'si 37. haftadan önce olmakta) (26). Geç başlama; ilaca infantların maruziyetini ve toksisiteyi azaltır, anne ilaca kısa süreli maruz kalır ve direnç riski azalır. Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (AASLD) gebeliğin 28-32 haftalarında, Asya-Pasifik Karaciğer Araştırmaları Derneği (APASL) 28-32 haftalarında, Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) son trimesterde, Viral Hepatitle Savaş Derneği (VHSD) 28-32. haftasında ilacın başlanmasını önermektedir.

### Viral yük

- AASLD HBV DNA > 200 bin IU/mL (1 milyon kopya/mL)
- APASL HBV DNA > 10<sup>6-7</sup> IU/mL
- EASL HBV DNA > 10<sup>6-7</sup> kopya/mL
- VHSD HBV DNA > 10<sup>6</sup> kopya/mL
- Önceki gebeliğinde HBV'li çocuk doğurma öyküsü: HBV DNA > 10<sup>3</sup> kopya/mL

### Tedaviyi Ne Zaman Kesmeli?

Daha fazla veri mevcut oluncaya kadar, doğumdan 4 hafta sonra tedavinin kesilmesi önerilir ve alevlenme için yakın takip edilir.

**Tablo 3.** Antiviral ilaçların gebelik kategorileri

İlaç	Gebelik Kategorisi	Öneri
IFN alfa	C	Önerilmez
PEG-IFN alfa	C	Önerilmez
Adefovir	C	Önerilmez
Entecavir	C	Önerilmez
Lamivudine	C	İnsan güvenlik verisi fazla, antiviral direnç riski var
Telbivudine	B	İnsan güvenlik verileri olumlu, antiviral direnç riski var
Tenofovir	B	İnsan güvenlik verisi fazla, ilk tercih

IFN: Interferon. PEG-IFN: Pegile interferon.

## Tenofovir ve Lamivudinun Anne Sütündeki Konsantrasyonu

TDF ve LAM'ın gebelikte etkinlik ve güvenilirlik konusundaki verileri giderek artarken, emzirme sırasındaki güvenilirlikle ilgili veriler yeterli değildir. İlaç prospektüsleri emzirme döneminde bu ilaçların kullanımını önermese de, HBV'nin endemik olduğu düşük gelirli ülkelerde emzirmenin avantajı yadsınmaz. Emzirme sırasında maruziyet in utero maruziyetten daha düşüktür. Emzirme sırasında TDF kullanımı için

kontrendikasyon gösterilmemiştir. Bu antiviraller süten az salınır, ciddi toksisite yapması beklenmez. TDF süte bulunur, ancak oral biyoyararlanımı düşük infant çok düşük konsantrasyonlara maruz kalır. Ancak uzun süreli güvenlik verisi yoktur. Anne sütü ile beslenme HBsAg (+) annede kontrendike değildir. Antivirallerin anne sütü ile besleme sırasında güvenirliliği belirsizdir. TDF'in anne sütündeki konsantrasyonları çok düşüktür (27-30).

## KAYNAKLAR

1. TKAD Prevalans Çalışması 2009, AASLD 2010; A789.
2. Uyanıkoğlu A, Sert U, Çetin B, Uyanıkoğlu H, Yenice N. The distribution clinical and demographic features of HBsAg positive patients in Şanlıurfa region. *Viral Hepatitis Journal* 2015;21:89-93.
3. Uyanıkoğlu A, Sert U, Aydoğan T, et al. Şanlıurfa yöresi gebe hepatit B'li hastalarda takip ve tedavi. 10. Ulusal Hepatoloji Kongre Kitabı. 27-30 Mayıs 2015, İstanbul, SB-009, 129.
4. Pan CQ, Duan ZP, Bhamidimarri KR, et al. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:452-9.
5. Han GR, Xu CL, Zhao W, Yang YF. Management of chronic hepatitis B in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2012;18:4517-21.
6. Giles ML, Visvanathan K, Lewin SR, Sasadeusz J. Chronic hepatitis B infection and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2012;67:37-44.
7. Han GR, Cao MK, Zhao W, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2011;55:1215-21.
8. Petersen J. HBV treatment and pregnancy. *J Hepatol* 2011;55:1171-3.
9. Zhang SL, Yue YF, Bai GQ, et al. Mechanism of intrauterine infection of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 2004;10:437-8.
10. Yang J, Zeng XM, Men YL, Zhao LS. Elective caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus—a systematic review. *Virol J* 2008;5:100.
11. Yi W, Pan CQ, Hao J, et al. Risk of vertical transmission of hepatitis B after amniocentesis in HBs antigen-positive mothers. *J Hepatol* 2014;60:523-9.
12. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Dionne-Odom J, Tita AT, Silverman NS. Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:6-14.
13. Giles ML, Visvanathan K, Lewin SR, Sasadeusz J. Chronic hepatitis B infection and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2012;67:37-44.
14. Rapti IN, Hadziyannis SJ. Treatment of special populations with chronic hepatitis B infection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jun;5(3):323-39. doi: 10.1586/egh.11.7.
15. Wiseman E, Fraser MA, Holden S, et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. *Med J Aust* 2009;190:489-92.
16. Song YM, Sung J, Yang S, et al. Factors associated with immunoprophylaxis failure against vertical transmission of hepatitis B virus. *Eur J Pediatr* 2007;166:813-8.
17. 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:e18-25.
18. Xu WM, Cui YT, Wang L, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat* 2009;16:94-103.
19. Han L, Zhang HW, Xie JX, et al. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 2011;17:4321-33.
20. Giles ML, Visvanathan K, Lewin SR, Sasadeusz J. Chronic hepatitis B infection and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2012;67:37-44.
21. Wong F, Pai R, Van Schalkwyk J, Yoshida EM. Hepatitis B in pregnancy: a concise review of neonatal vertical transmission and antiviral prophylaxis. *Ann Hepatol* 2014;13:187-95.
22. Deng M, Zhou X, Gao S, et al. The effects of telbivudine in late pregnancy to prevent intrauterine transmission of the hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Virol J* 2012;9:185.
23. Chen HL, Lee CN, Chang CH, et al; Taiwan Study Group for the Prevention of Mother-to-Infant Transmission of HBV (PreMIT Study). Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. *Hepatology* 2015;62:375-86.
24. Hu YH, Liu M, Yi W, et al. Tenofovir rescue therapy in pregnant females with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2015;21:2504-9.
25. Celen MK, Mert D, Ay M, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy for the prevention of vertical transmission of HBV infection. *World J Gastroenterol* 2013;19:9377-82.
26. Yoder MC. Therapeutic administration of fibronectin: current uses and potential applications. *Clin Perinatol* 1991;18:325-41.
27. Nguyen V, Tan PK, Greenup AJ, et al. Anti-viral therapy for prevention of perinatal HBV transmission: extending therapy beyond birth does not protect against post-partum flare. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1225-34.
28. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al; American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016;63:261-83.
29. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167-85.
30. Türkiye Kronik Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi 2015.