

Kroonilise B-hepatiidi jälgimise ja ravi soovitused rasedust planeerival või rasedal naisel

Kadri Kõivumägi¹, Karmen Stimmer², Riina Salupere¹, Kristiina Rull³, Eda Tamm⁴, Matti Maimets¹

Maailma Terviseorganisatsiooni andmetel on maailmas 350–400 miljonit B-hepatiidi viiruse pinnaantigeeni suhtes positiivset isikut. Hinnanguliselt 25–50% nendest on nakatunud perinataalselt või varases lapseas enne 5. eluaastat. Arvestades sisserännet B-hepatiidi suure levimusega riikidest, on vajalikud HBV-puhused tegevusjuhised perinataalse ülekande vähendamiseks.

Artikli eesmärk on anda ülevaade kroonilise B-hepatiidi käsitlusest rasedust planeerival ja rasedal naisel, tutvustada soovitusi B-hepatiidi profülaktikaks vastsündinutel ning olla juhendiks arstidele.

Artiklis toodud soovitused rajanevad Euroopa Maksauuringute Assotsiatsiooni ja Maailma Terviseorganisatsiooni väljaantud ravijuhenditel. Soovitused vastsündinu profülaktika kohta põhinevad USA ja Suurbritannia immuniseerimisjuhenditel, mille on välja andnud *Public Health England* ja *Advisory Committee on Immunization Practice*.

Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) andmetel on maailmas 350–400 miljonit B-hepatiidi viiruse (HBV) pinnaantigeeni (HBsAg) suhtes positiivset isikut. Hinnanguliselt 25–50% nendest on nakatunud perinataalselt või varases lapseas enne 5. eluaastat. Arenenud riikides on peamine nakatumistee seksuaalne kontakt, kuid arvestades sisserännet HBV suure levimusega riikidest, on HBV perinataalne ülekande teema, mille puhuks on laste tervise seisukohast vaja igas riigis kehtestada tegevusjuhised (1).

Eestis söeluuritakse rasedaid B-hepatiidi suhtes esimesel trimestril, kui määratakse HBsAg. Raseda hilisema esmase pöördumise korral määratakse HBsAg esimesel visiidil (2). Kuna Eestis puuduvad rasedust planeeriva või raseda naise B-hepatiidi jälgimise ja ravi juhised, mis oleks erialaselt heaks kiitnud, puudub praegu ülevaade nende patsientide käsitlusest. Hinnanguliselt on HBsAg esinemissagedus rasedatel 0,5–1%. TÜ Kliinikumi naistekliinikus tuvastati aastatel 2013–2014 uuringus „Happy Pregnancy” 1400 raseda jälgimisel neli esmaselt HBsAg-positiivset naist (2) (K. Rull, avaldamata andmed, isiklik vestlus 06.09.2015).

Artikli eesmärk on anda ülevaade kroonilise B-hepatiidi käsitlusest rasedust planeerival ja rasedal naisel, tutvustada soovitusi vastsündinutel B-hepatiidi profülaktikaks ning olla juhendiks arstidele.

Artiklis toodud soovitused rajanevad Euroopa Maksauuringute Assotsiatsiooni ja Maailma Tervishoiuorganisatsiooni väljaantud ravijuhenditel (3, 4), mis põhinevad parimal tõendus põhisel teabel maailmas. Vastsündinu profülaktika soovitused tuginevad USA ja Suurbritannia immuniseerimisjuhenditele, mis on välja andnud *Public Health England* ja *Advisory Committee on Immunization Practice* (5, 6). Kroonilise B-hepatiidi jälgimise ja ravi soovitused, mis ei käsitle rasedaid, on avaldatud ajakirjas Eesti Arst 2013. aastal (7).

RAVI RASEDUST PLANEERIVAL NAISEL

Rasedust planeerival HBsAg-positiivsel naisel sõltub ravivalik malksafibroosi raskusastmest. Fibroosi klassifikatsioon on järgmine:

RAVI RASEDUST PLANEERIVAL NAISEL

F0 – normaalne maksakude;
F1 – portaaltrakti fibroos;
F2 – periportaalne ja portoportaalne septaalne fibroos;
F3 – rasked, kogu maksakude haaravad muutused;
F4 – tsirroos.

Eesti Arst 2016;
95(6):389–392

Saabunud toimetusse:
05.02.2016
Avaldamiseks vastu võetud:
18.02.2016
Avaldatud internetis:
22.06.2016

¹ TÜ Kliinikumi sisekliinik,
² Tartu Ülikool,
³ TÜ Kliinikumi naistekliinik,
⁴ TÜ Kliinikumi lastekliinik

Kirjavahetajaautor:
Kadri Kõivumägi
kadri.koivumagi@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
krooniline B-hepatiit,
rasedus, vaksineerimine

Rasedal, kellel puudub väljendunud fibroos maksakoes (elastograafial ja/või maksabiopsial fibroosiaste F0–F2), võib viirusevastase raviga oodata ning vajaduse korral alustada ravi pärast sünnitust. Rasedust planeerival naisel, kellel esineb väljendunud fibroos (F3–F4) või tsirroos, on enne rasedust näidustatud 48nädalane ravi pegüleeritud interferooniga (pegIFN) tingimusel, et naine ei rasestu pegIFN-ravi ajal ega 6 kuud pärast ravi (8, 3, 9, 4).

PegIFN on raseduse ajal vastunäidustatud. Kui naine rasestub pegIFN-ravi ajal, tuleb ravi kohe vahetada ning jätkata pöördtranskriptaasi inhibiitoritega (nukleosiidi või nukleotiidi analoogidega (NA)). Eelistatud on teratogeensuse B-klassi kuuluvad ravimid tenofoviir ja telbivudiin (8, 3, 9, 4).

Kui pegIFN-ravi on vastunäidustatud või ravitulemus puudub (HBV DNA tase rohkem kui 2000 IU/ml ning HBeAg

püsib positiivseks), tuleb samuti jätkata ravi teratogeensuse B-klassi kuuluvate NA-ravimitega (vt joonis 1). Täpsemalt on NA-rühma ravimite kasutamise näidustusi kirjeldatud Eesti Arstis avaldatud artiklis „Kroonilise B-hepatiidi jälgimise ja ravi soovitusel“ (7).

RAVI RASEDUSE AJAL

B-hepatiidi ravi vajadus rasedal naisel tuleb otsustada iga patsiendi puhul individuaalselt. Ravi alustamise näidustusteks on naise tervislik seisund: B-hepatiidi reaktivatsioon, elastograafial ja/või maksabiopsias fibroosiaste F3–4 ja tsirroos.

Rasedus iseenesest ei halvenda kroonilise B-hepatiidi kulgu ning sageli on raseduse ajal täheldatudalaniini transaminaasi (ALAT) väärtuste normaliseerumist. Harvematel juhtudel on raseduse ajal teatatud kroonilise B-hepatiidi ägenemisest ja fibroosiastme progresseerumisest.

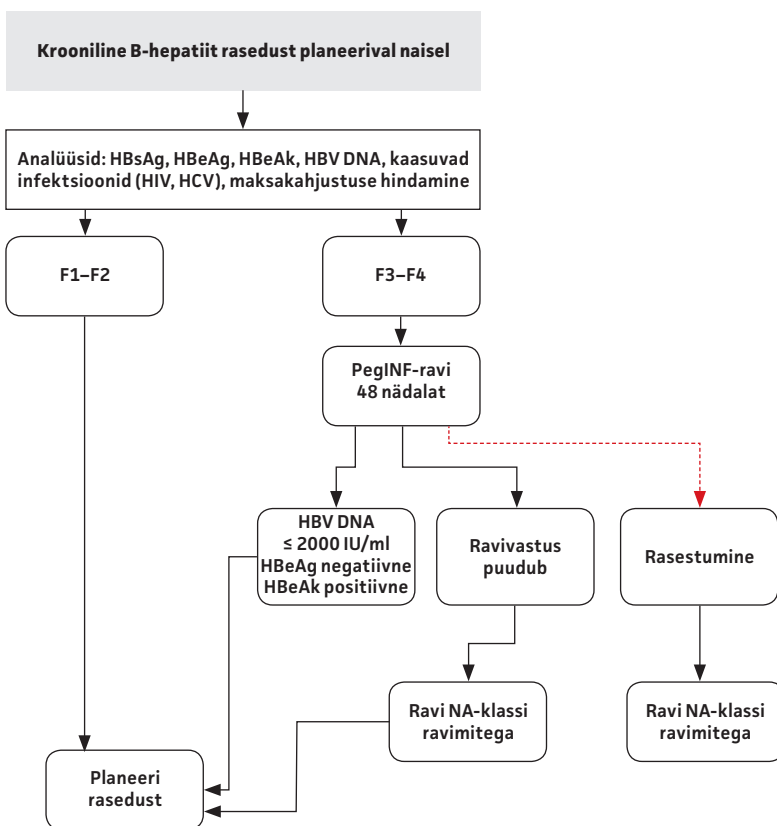
Kui rasedal diagnoositakse kroonilise B-hepatiidi ägenemine (ALAT suurenemine ≥ 10 korda üle referentsväärtuse või ≥ 5 korda algväärtusest), elastograafial fibroosiaste F3–4 või tsirroos, on ravi näidustatud sõltumata raseduse trimestrist.

Ravimitest on eelistatud tenofoviir, mis kuulub B-klassi teratogeensusega ravimite hulka ning millel on kõrge resistentsusbarjäär (8). Alternatiiviks on telbivudiin (B-klassi teratogeensus), lamivudiin, entekaviir ja adefoviir (C-klassi teratogeensus) (3, 9, 4).

EMALT LAPSELE ÜLEKANDE PROFÜLAKTIKA

Uuringute põhjal on peamine tegur, mis suurendab perinataalse ülekande riski, rasedusaegne viiruskoos $> 200\,000$ IU/ml (8). Seetõttu soovitatakse viirusevastast ravi mittedaaval rasedal määrata HBV DNA iga 3 kuu järel. Kui 26.–28. rasedusnädalal on HBV DNA $> 200\,000$ IU/ml, tuleb kaaluda viirusevastase ravi alustamist emalt lapsele ülekande riski vähendamiseks (vt joonis 2). Ravi soovitatakse alustada 28. rasedusnädalal tenofoviiriga (B-klass) (8). Alternatiivina võib kasutada telbivudiini (B-klass) või lamivudiini (C-klass). Kui viirusevastane ravi on näidustatud vaid emalt lapsele ülekande riski vähendamiseks, võib ravi lõpetada kohe pärast sünnitust (3, 9, 4, 10, 11).

Imetamine on lubatud juhul, kui laps saab sünni järel sobivat immunoprofülaktilat (8).



HBsAg – B-hepatiidi pinnanatigeen seerumis; HBeAg – B-hepatiidi viiruse tuuma antigeen (core antigen); HBeAk – B-hepatiidi viiruse ümbrise antigeeni vastane antikeha seerumis; HBV – B-hepatiidi viirus; HIV – inimese immuunpuudulikkuse viirus; HCV – C-hepatiidi viirus; F1–F5 – maksafibroosi astmed; pegIFN – pegüleeritud interferoon; IU/ml – rahvusvahelist ühikut milliliitris; NA – nukleosiidi või nukleotiidi analoogid.

Joonis 1. Rasedust planeeriva kroonilise B-hepatiidiga patsiendi käsitluse algoritm.

Sünnituse järel on soovitatav jälgida naise ALAT-taset iga 1–2 kuu järel 6 kuu jooksul. Immuunsüsteemi aktiivsuse normaliseerumise tõttu võib sellel ajal esineda risk, et haigus ägeneb või progresseerub. Progresseeruv maksapuudulikkus ehk fulminantse kuluga hepatiit pärast rasedust on võimalik, kuid väga harv (11, 4).

VASTSÜNDINU

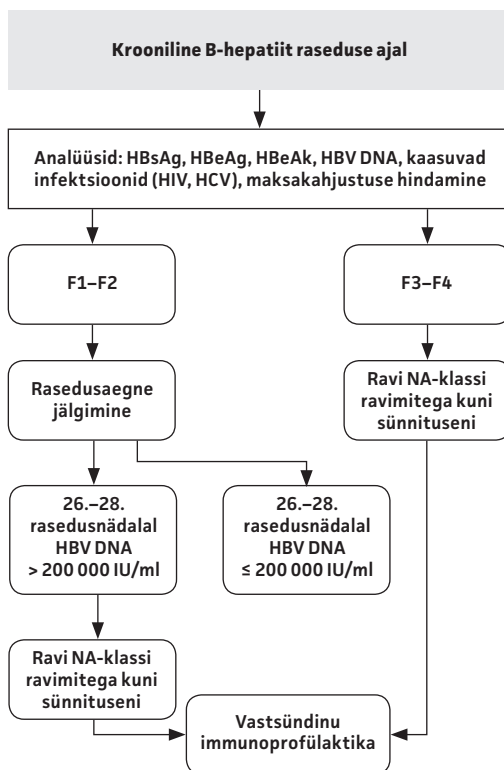
B-hepatiidi viiruse ülekande emalt lapsele toimub peamiselt perinataalsel perioodil vastsündinu kokkupuutel ema vere ja vaginaalsekreediga (12). Ülekande riski suurendavad ema HBeAg (B-hepatiidi viiruse ümbrise antigeen seerumis) olemasolu ja suur viirusekogus. HBsAg ja HBeAg positiivsetelt emadelt sündinud laste risk nakatuda B-hepatiidi viirusega on 70–90%. HBsAg-positiivsetelt ja HBeAg-negatiivsetelt emadelt sündinud laste risk nakatuda on 10–40%. Nakatunud vastsündinutest 85–95% muutub haigus krooniliseks (1, 10).

Kui 12 tunni jooksul pärast sünni rakeda õiget immunoprofülaktikat – manustada inimese B-hepatiidi immunoglobuliini (HBIG) ja alustada kolmeannuselise vaksineerimiskeskemiga –, on lapse nakatumise tõenäosus vaid 5–10% (1, 10). HBIG tagab kohese, kuid ajutise kaitse B-hepatiidi viiruse vastu. Et HBIG manustamine annab passiivse immuunsuse, tuleb aktiivse immuunkaitse tekkimiseks samal ajal HBIG manustamisega alustada B-hepatiidi-vastast vaksineerimist.

Praegu kasutatakse Eestis vastsündinute vaksineerimisel klassikalist 3 annusega vaksineerimiskeskemiga: vaksineeritakse esimese 12 elutunni jooksul, 1 ja 6 kuu vanuses. Enneaegselt sündinud lastele manustatakse sõltumata gestatsioonieast B-hepatiidi vaktsiini esimese 12 elutunni jooksul. Enneaegsetele vastsündinutele on seejärel vaja manustada veel 3 annust, millest esimene on soovitatav manustada 1 kuu vanuses, teine 2 kuu vanuses ja kolmas annus 6 kuu vanuses (13, 5, 6).

Enne 28. rasedusnädalat sündinud lapsi tuleb pärast vaktsiini manustamist jälgida 48–72 tundi apnoe, bradükardia ja saturatsiooni languse suhtes. Juhul kui esmasele vaksineerimisele järgneb mõni eelnimetatud sümptomist, tuleb teine annus manustada haiglas ning last jälgida vaksineerimise järel 48–72 tundi (5).

WHO andmetel nakatub 5–10% vastsündinutest HBVga vaatamata õigele sünnijärgsele



HBsAg – B-hepatiidi pinnanatigeen seerumis; HBeAg – B-hepatiidi viiruse ümbrise antigeen seerumis; HBeAk – B-hepatiidi viiruse ümbrise antigeeni vastane antikeha seerumis; HBV – B-hepatiidi viirus; HIV – inimese immuunpuudulikkuse viirus; HCV – C-hepatiidi viirus, F1–F5 – maksafibroosi astmed; IU/ml – rahvusvahelist ühikut milliliitris; NA – nukleosidi või nukleotiidi analoogid

Joonis 2. Kroonilise B-hepatiidiga raseda käsitluse algoritm.

immunoprofülaktikale – HBIG manustamisele ja vaksineerimisele B-hepatiidi vaktsiiniga (1). HBsAg ja antiHBs olemasolu kontrollitakse lapse 9.–12. elukuul. Kontroll enne 9. elukuud ei ole näidustatud. Kui 9.–12. kuul on HBsAg negatiivne ja antiHBs ≥ 10 IU/ml, siis laps edasist jälgimist ei vaja.

Kui antiHBs on ≤ 10 IU/ml ja HBsAg negatiivne, siis peab kordama 3annuselise HBV-vastast vaksineerimist (6). Kui antiHBs on negatiivne ja HBsAg positiivne, siis tuleb laps suunata infektsionisti vastuvõtule (5).

KOKKUVÕTE

Nii rasedust planeerival kui ka rasedal naisel on kroonilise B-hepatiidi esinemise võimalusele mõtlemine oluline teema, mis vajab ühest käsitlust ja juhendit igas riigis. Praegu on olemas piisavalt tõendus põhised infot, et kehtestada kroonilise B-hepatiidi jälgimise soovitus ja kindlad juhised emalt lapsele ülekande ennetamiseks rasedatel ja rasedust planeerivatel naistel.

Pöördranskriptaasi inhibiitorite ohutus raseduse ajal on tõestatud ning nende kasutamine alates 28. rasedusnädalast suure viirusekoguse korral on andnud häid tulemusi emalt lapsele ülekande ennetamisel, seda koos sünnijärgse immunoprofülaktikaga.

Teema teadvustamine ja konkreetsete tegevusjuhiste rakendamine on oluline, kuna aitab pikemas perspektiivis vähendada vastsündinute nakatumist HBVga.

AUTORITE VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Artikli autoritel puudub huvide konflikt seoses artikliga.

SUMMARY

Recommendations for surveillance and management of chronic hepatitis B in a woman who is planning pregnancy or is pregnant

Kadri Kõivumägi¹, Karmen Stimmer², Riina Salupere¹, Kristiina Rull³, Eda Tamm⁴, Matti Maimets¹,

According to WHO, there are 350-400 million people carrying HBsAg. Despite safe and effective postpartum immunoprophylaxis with human B-hepatitis immunoglobuline and B-hepatitis vaccination, 5-15% of newborns acquire hepatitis B infection, which may lead to the chronic disease.

Studies have shown that the risk for vertical transmission is higher despite adequate immunoprophylaxis if HBV DNA levels during pregnancy are above 200 000 IU/ml. Therefore, currently available guidelines recommend treatment with nucleoside/nucleotide analogues starting from the 28th gestational week in order to reduce the possible risk of transmission.

This article gives an overview of how to manage chronic hepatitis B during pregnancy and how to minimise the risk for vertical transmission of the disease..

KIRJANDUS / REFERENCES

1. World Health Organization. Hepatitis B 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/> Vaadatud: 02.06.2015
2. Eesti Naistearstide Selts (ENS). Raseduse jälgimise juhend. 2011. https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editions/eesmargid_ja_tegevused/Tervis/Tervisshoigusüsteem/raseduse_jalgimise_juhend_2011.pdf

ENESEKONTROLLIKÜSIMUSED

1. Kuidas nõustada rasedust planeerivat HBsAg-positiivset naist, kellel puudub väljendunud fibroos maksakoes?
 - a. Kõige parem oleks rasedust vältida.
 - b. Enne rasedust on näidustatud 48nädalane ravi pegüleeritud interferooniga.
 - c. Viirusevastase raviga võib oodata, kui puudub väljendunud fibroos maksakoes.
2. Millal on näidustatud rasedusaegne kroonilise B-hepatiidi ravi?
 - a. Ravi nukleosidi või nukleotiidi analoogiga on näidustatud kõigil rasedatel alates 27. rasedusnädalast emalt lapsele ülekande vältimiseks.
 - b. Ravi on näidustatud kroonilise B-hepatiidi ägenemisel.
 - c. Ravi on näidustatud kõigil naistel, kellel raseduse ajal diagnoositakse esimest korda B-hepatiit.
3. Milline tegur suurendab emalt lapsele ülekande riski?
 - a. Rasedusaegne viirusekogus > 200 000 IU/ml.
 - b. Fibroosiaste F3–4.
 - c. HBeAg-positiivsus.
4. Mitu protsenti vähendab adekvaatne sünnijärgne immunoprofülaktika B-hepatiidi emalt lapsele ülekande riski?
 - a. 25–30%.
 - b. 55–60%.
 - c. 90–95%.
5. Millal toimub lapse lõplik järelkontroll pärast õiget sünnijärgset immunoprofülaktikat?
 - a. 3–6 kuu vanuses.
 - b. 9–12 kuu vanuses.
 - c. 3 aasta vanuses.

Õiged vastused: 1. c, 2. b, 3. a, 4. c, 5. b

¹ Internal Diseases Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,
² University of Tartu, Tartu, Estonia,
³ Women's Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,
⁴ Children's Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to:
 Kadri Kõivumägi
kadri.koivumagi@kliinikum.ee

Keywords:
 chronic hepatitis B,
 pregnancy, vaccination

tors/eesmargid_ja_tegevused/Tervis/Tervisshoigusüsteem/raseduse_jalgimise_juhend_2011.pdf.

3. WHO 2015. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection.
4. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167–85.
5. Public Health England. Immunisation against infectious disease. The Green Book 2013. Chapter 18 www.phe.nhs.uk.
6. ACIP. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part 1: Immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR* 2005; 54(RR16):1–23. www.cdc.gov.
7. Salupere R, Maimets M, Margus B, Ott K, Zilmer K. Kroonilise B-hepatiidi jälgimise ja ravi soovitused. *Eesti Arst* 2013;92:504–8.
8. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Dionne-Odom J, Tita ATN, Silverman Neil S. Hepatitis B in pregnancy screening, treatment and prevention of vertical transmission. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:6–14.
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hepatitis B (chronic): Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults. 2013 <http://publications.nice.org.uk/hepatitis-b-chronic>.
10. Kumar M, Singh T, Sinha S. Chronic hepatitis B virus infection and pregnancy. *J Clin Exp Hepatol* 2012;2:366–81.
11. Pan CQ, Lee HM. Antiviral therapy for chronic hepatitis b in pregnancy. *Semin Liver Dis* 2013;33:138–46.
12. Cheung KW, Seto MTY, Wong SF. Towards complete eradication of hepatitis B infection from perinatal transmission: review of the mechanisms of in utero infection and the use of antiviral treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;169:17–23.
13. Sotsiaalministeerium, immunoprofülaktika ekspertkomisjon. Immuniseerimiskava rakendusjuhised 2014 https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid_ja_tegevused/Tervis/Tervislik_eluviis/immuniseerimiskava_rakendusjuhised_al_01_07_2014_uus.pdf.