

VIÊM GAN B VÀ THAI NGHÉN

Trần Văn Huy

Tóm tắt

Mặc dù đã có những tiến bộ đáng kể trong chẩn đoán và điều trị viêm gan B nói chung, việc quản lý nhiễm HBV trong thai kỳ vẫn luôn là một thách thức lớn cho các nhà lâm sàng gan và sản phụ khoa. lây truyền HBV chu sinh từ mẹ sang con vẫn là đường lây phổ biến nhất ở các nước có tần suất nhiễm HBV cao, bao gồm cả Việt Nam. Những nghiên cứu gần đây đã đem lại nhiều dữ liệu mới cho chiến lược theo dõi, điều trị nhiễm HBV trong thai kỳ. Bài tổng quan này sẽ cập nhật và thảo luận các thông tin, khuyến cáo mới nhất của Hội Gan Châu Á-Thái Bình Dương 2/2012 và Hội Gan Châu Âu 4/2012 về diễn biến, theo dõi, điều trị viêm gan B trong thai kỳ cũng như về chỉ định điều trị HBV nhằm làm giảm tối đa nguy cơ lây truyền HBV từ mẹ sang con.

Abstract

HBV infection in pregnancy

Despite the progresses in diagnosis and therapy of chronic hepatitis B, the management of HBV infection in pregnancy is still a challenge in clinical practices. Perinatal transmission, the transmission of infection from a pregnant woman to her newborn, is really responsible for the high prevalence of this infection in high-risk developing countries including Vietnam. The information on the impact of HBV infection on pregnancy or vice versa, the management of HBV therapy in pregnancy and how to minimize the vertical transmission will be updated and discussed in this review.

Key words: HBV, perinatal transmission, Nucleosides Analogues...

Trường ĐH Y Dược Huế

Đặt vấn đề

Theo thống kê của Tổ chức Y Tế thế giới, có 2 tỷ người đang hoặc đã từng nhiễm virus viêm gan B (HBV), trong đó có khoảng 400 triệu mang HBV mạn tính [2], với nguy cơ cao dẫn đến xơ gan và ung thư gan nguyên phát. Mặc dù đã có nhiều tiến bộ lớn trong chẩn đoán, dự phòng

và điều trị viêm gan B, tuy nhiên nhiễm HBV và thai kỳ vẫn còn nhiều vấn đề phải giải quyết. Bài tổng quan này sẽ cập nhật một số thông tin gần đây, đặc biệt là từ hai khuyến cáo của hội nghị gan châu Á-Thái Bình Dương (APASL) 2/2012 và Hội Gan Châu Âu (EASL) 4/2012, về tác động qua lại giữa nhiễm HBV và thai kỳ, chỉ định

điều trị HBV trong thai kỳ cũng như các biện pháp tối ưu nhằm giảm thiểu đến mức thấp nhất nguy cơ lây truyền từ mẹ sang con.

Diễn biến và quản lý nhiễm HBV trong thai kỳ

Tác động qua lại giữa nhiễm HBV và thai nghén:

Các kết quả nghiên cứu hiện nay về diễn tiến của nhiễm virus viêm gan B (HBV) trong thai kỳ vẫn còn trái ngược nhau. Có tác giả cho rằng phần lớn bệnh gan của các thai phụ bị nhiễm HBV không nặng lên trong thai kỳ [16], trong khi một số tác giả khác lại nêu lên những đợt cấp hay suy gan tối cấp xảy ra trong khi mang thai [22].

Ngược lại, một số báo cáo khác cũng cho rằng nhiễm HBV cũng có thể dẫn đến các hậu quả không tốt khi mang thai và sinh. [6,19] Trong một nghiên cứu so sánh giữa 253 phụ nữ mang thai có HBsAg (+) với nhóm chứng có cùng số bệnh nhân, Tse và cộng sự thấy rằng: nhóm bệnh có tỉ lệ sinh non dưới 34 tuần cao hơn (4,7% & 1,2%; $p = 0,033$), tỉ lệ đe dọa sinh non trước 37 tuần cao hơn (11,9% & 6,3%; $p = 0,030$), tỉ lệ đái tháo đường thai nghén cao hơn (19% & 11%; $p = 0,012$) và tỉ lệ xuất huyết ngay lúc sinh cao hơn (11,5% & 5,5%; $p = 0,026$) so với nhóm chứng [19]. Một nghiên cứu khác so sánh giữa 1138 thai phụ nhiễm HBV và 12545 phụ nữ không nhiễm HBV cho thấy nguy cơ xuất hiện đái tháo đường thai nghén tăng một cách đáng kể với OR: 1,24 (khoảng tin cậy 95%: 1,01-1,51) [6]. Ngoài ra, có nghiên cứu cho thấy chỉ số Apgar ở thời điểm 1 và 5 phút sau sinh ở những đứa trẻ sinh ra từ các bà mẹ nhiễm HBV thấp hơn so với con của những phụ nữ trong nhóm chứng ($p = 0,001$ và $p = 0,007$) [19].

Sàng lọc viêm gan B ở phụ nữ mang thai

Theo các khuyến cáo của hội Gan Hoa Kỳ (AASLD) và hội Gan Châu Âu (EASL) 2009, tất cả phụ nữ mang thai nên đi xét nghiệm HBsAg trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Vắc xin viêm gan B an toàn cho bất cứ giai đoạn nào của thai kỳ, do đó, mọi phụ nữ mang thai mà chưa có miễn dịch và có nhiều nguy cơ nên đi tiêm chủng viêm gan B [17,18].

Những phụ nữ có xét nghiệm HBsAg âm tính ở 3 tháng đầu mà chưa có miễn dịch và có nhiều hành vi nguy cơ trong thai kỳ hoặc những bệnh nhân chưa được sàng lọc trước đó cũng cần xét nghiệm vào thời điểm sắp sinh. Nếu HBsAg (+), cần tư vấn, làm thêm các xét nghiệm bổ sung và điều trị cho bệnh nhân nếu cần.

Điều trị viêm gan B trong thai kỳ

Chỉ định điều trị các thuốc kháng HBV ở phụ nữ mang thai cần được cân nhắc đến hiệu quả, nguy cơ kháng thuốc, sự an toàn và phân nhóm ảnh hưởng của thuốc đối với thai kỳ.

Trước hết, vấn đề kế hoạch hóa gia đình cần được thảo luận kỹ với các phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ trước khi bắt đầu điều trị HBV. Những phụ nữ này cần được thông tin đầy đủ về các vấn đề an toàn của thuốc nếu có mang thai.

Nếu bệnh nhân có thai ngoài ý muốn khi đang điều trị thuốc kháng HBV, chỉ định điều trị tiếp tục nên được cân nhắc hết sức kỹ lưỡng. Việc quyết định tiếp tục hay ngưng điều trị phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau như: tuổi thai lúc phát hiện, tình trạng bệnh lý gan, nguy cơ tác dụng phụ của thuốc đối với mẹ (đặc biệt trong giai đoạn sớm của thai kỳ) cũng như nguy cơ khi ngưng thuốc [17].

Tỉ lệ khuyết tật bẩm sinh trong toàn dân thống kê từ 1989-2003 là 2,72/100 trẻ

sơ sinh sống (khoảng tin cậy 95% là 2,68-2,76) và tỉ lệ các khuyết tật phát hiện sớm trong 7 ngày đầu sau sinh là 2,09/100 trẻ sơ sinh sống (khoảng tin cậy 95% là 2,07-2,12) [1]. Còn tỉ lệ khuyết tật bẩm sinh liên quan các thuốc có chứa tenofovir là 2,4% khi dùng thuốc ở 3 tháng đầu và 2,0% khi điều trị từ tháng thứ 4 trở đi (bảng 1). Các nghiên cứu này cho thấy dùng tenofovir trong thai kỳ không làm tăng nguy cơ các khuyết tật bẩm sinh. Vấn đề tế nhị là những bà mẹ không dùng thuốc điều trị viêm gan B cũng có thể có con bị khuyết tật bẩm sinh và không thể dễ dàng phân biệt được những bất thường bẩm sinh đó là do thuốc kháng virus viêm gan B hay do những yếu tố khác[1]. Vì thế, việc điều trị thuốc kháng virus viêm gan B chỉ nên tiếp tục nếu lợi ích lớn hơn nguy cơ sau khi đã cân nhắc kỹ càng và tư vấn cho sản phụ và gia đình.

Theo khuyến cáo của hội Gan Châu Âu năm 2012, chỉ định điều trị tương tự được áp dụng cho những phụ nữ mà trong lần chẩn đoán đầu tiên đã có viêm gan B mạn trong suốt thai kỳ. Những bệnh nhân có xơ hóa gan tiến triển hoặc xơ gan cần được xác định là phải điều trị liên tục, nhưng cần xem xét lại thuốc điều trị. Peg-Interferon phải được ngưng và bệnh nhân nên được điều trị tiếp tục với các đồng chất của nucleoside (NA), trong đó các NA thuộc nhóm C của FDA, đặc biệt là adefovir và entecavir, nên được chuyển sang dùng nhóm B. Trong số các NA thuộc bảng B của FDA, tenofovir được ưa thích hơn vì có hiệu quả tốt, rào cản di truyền cao (high genetic barrier) và dữ liệu về tính an toàn trong thai kỳ đã có sẵn. Một yếu tố ủng hộ cho Tenofovir là chúng ta đã có nhiều kinh nghiệm về tính an toàn khi dùng Tenofovir cho các sản phụ nhiễm HIV-AIDS trong một thời gian dài.

Bảng 1. Lợi ích và tác hại của các thuốc kháng virus viêm gan B đối với thai kỳ [Nguồn: APRSC 2011] [1]

Loại thuốc	Phân loại của FDA đối với thai kỳ	Tỉ lệ dị tật/số trẻ sơ sinh sống khi dùng thuốc ở 3 tháng đầu (% (n/N))	Tỉ lệ dị tật/số trẻ sơ sinh sống khi dùng thuốc từ tháng thứ tư trở đi (% (n/N))	Lợi ích và tác hại khi dùng trong thai kỳ
Adefovir	C	0 (0/42)	0 (0/0)	Không được khuyến cáo
Entecavir [3]	C	4 (1/25)	0 (0/2)	Không được khuyến cáo
Lamivudine	C	3.1 (118/3864)	2.7 (169/6230)	Dữ liệu nhiều, an toàn cho người. Hiện không còn là thuốc đầu tay Tỉ lệ đề kháng cao
Telbivudine	B	0 (0/7)	0 (0/8)	Tương đối an toàn Ít dữ liệu hơn lamivudine và tenofovir Hiện cũng không phải là thuốc điều trị đầu tay
Tenofovir [12]	B	2.4 (26/1092)	3.0 (13/639)	Khá an toàn cho thai kỳ

Điều trị kháng HBV và lây truyền HBV mẹ-con:

Dự phòng lây truyền HBV chu sinh, mà xảy ra chủ yếu trong lúc sinh, được thực hiện một cách truyền thống là phối hợp gây miễn dịch thụ động (bằng tiêm immunoglobulin của HBV -HBIg) và chủ động (bằng tiêm vaccine HBV). Tuy nhiên nhiều nghiên cứu cho thấy những chiến lược này có thể không hiệu quả trong một tỷ lệ trẻ sơ sinh của những bà mẹ có tải lượng virus cao (HBV DNA huyết thanh $>10^{6-7}$ IU/ml) và hầu hết là có HBeAg dương tính, những bà mẹ này có trên 10% nguy cơ lây truyền dọc HBV mặc dù được dùng HBIg và tiêm vaccine.

Gần đây, đã có nhiều nghiên cứu về việc điều trị viêm gan B trong thai kỳ nhằm làm giảm nguy cơ lây truyền mẹ- con. Một số nghiên cứu đã chứng minh nguy cơ lây truyền viêm gan B từ mẹ sang con tăng cao ở những người mẹ có nồng độ virus trong máu cao ($> 8 \log_{10}$ copies/mL or $\sim 7.3 \log_{10}$ IU/mL) [2,20], kết quả này cho thấy cần có các điều trị giúp làm giảm HBV DNA mẹ ngay trước khi sinh.

Thực vậy, nồng độ virus trong máu mẹ có vai trò quan trọng trong việc lây truyền. Trong một nghiên cứu bệnh-chứng theo dõi dọc trên 773 người mẹ HBsAg (+), Burk và cộng sự nhận thấy ở nhóm sản phụ có HBeAg (+) và HBV DNA ≥ 1.4 ng/mL, nguy cơ lây truyền mẹ con tăng gấp 147 lần so với nhóm HBeAg (+) nhưng HBV DNA < 0.005 ng/mL. Ngay cả trong nhóm HBeAg (-), nguy cơ lây truyền cũng tăng lên ở nhóm có HBV DNA cao.

Năm 2009, Xu và cộng sự tiến hành một nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù kép có đối chiếu, trên 114 sản phụ có HBsAg (+) ở Trung Quốc và Phillippin có HBV DNA cao (> 1000 mEq/mL hoặc $> 8.3 \log_{10}$ IU/mL ở thời điểm 1 năm sau sinh, chỉ có 18% những

đứa trẻ được tiêm vắc xin viêm gan B, HBIg và mẹ được điều trị bằng Lamivudine có HBsAg (+), so với 39% trong nhóm mẹ dùng giả dược ($p=0.014$) và chỉ có 20% HBV DNA (+) so với 46% trong nhóm giả dược ($p=0.03$). Không có tác dụng nào trong nhóm điều trị Lamivudine [21].

Năm 2011, Han và cộng sự công bố kết quả nghiên cứu trên 229 sản phụ có HBsAg (+) có HBV DNA cao ($> 10^7$ copies/mL hoặc $> 6.3 \log_{10}$ IU/mL) được điều trị Telbivudine từ tuần 20 đến tuần 32 ($n = 135$ lần so với nhóm không điều trị ($n = 94$)). Cả 2 nhóm đều được tiêm vắc xin và HBIg. Các nhà nghiên cứu cho thấy Telbivudine đã làm giảm đáng kể HBV DNA, HBsAg và men gan trước khi sinh, đồng thời tỷ lệ lây truyền, đánh giá vào tháng thứ 7 sau sinh, là 0% trong nhóm điều trị Telbivudine so với 8% trong nhóm chứng ($p=0.002$) [4,5].

Cuối cùng, trong một báo cáo năm 2010, phối hợp miễn dịch chủ động-miễn dịch thụ động với sử dụng Telbivudine trong thời gian 15 tuần vào cuối thai kỳ đã làm giảm lây truyền từ 23% xuống còn 4% so với miễn dịch đơn thuần [4].

Xuất phát từ các kết quả nghiên cứu này, hội Gan Châu Á - Thái Bình Dương (2/2012) [9] và sau đó là Hội Gan Mật Châu Âu tháng 4/2012 đã khuyến cáo sử dụng telbivudine, lamivudine hoặc tenofovir (một thuốc nhóm B của FDA có hiệu quả) để dự phòng lây truyền HBV chu sinh và trong tử cung trong ba tháng cuối thai kỳ ở những phụ nữ mang thai có HbsAg dương tính với lượng virus cao (HBV DNA huyết thanh $>10^{6-7}$ IU/ml) [2].

Cần lưu ý là nếu mục đích điều trị chỉ là để làm giảm nguy cơ lây truyền mẹ-con thì có thể ngưng điều trị trong 3 tháng đầu sau sinh. Chú ý theo dõi sát sau khi ngưng thuốc.

Hiện tại vẫn có rất ít dữ kiện về việc can thiệp mổ sinh có giúp làm giảm nguy cơ lây truyền mẹ- con hay không, do đó chỉ định sinh mổ cho các sản phụ HBsAg (+) hiện nay vẫn chưa được khuyến cáo. [4,23]

Chỉ định và lựa chọn thuốc kháng HBV ở sản phụ.

Như đã đề cập ở trên, Peg-interferon là thuốc bị chống chỉ định khi mang thai. Lamivudine, Adefovir và Entecavir được FDA xếp vào nhóm C cho phụ nữ mang thai; Telbivudine và Tenofovir là những thuốc nhóm B. Sự phân loại này dựa trên nguy cơ gây độc trong đánh giá tiền lâm sàng. Vấn đề an toàn của entecavir trong thai nghén vẫn chưa được biết.

Ba lựa chọn hiện nay trong điều trị viêm gan B ở phụ nữ có thai là lamivudine, telbivudine, and tenofovir. Ưu điểm và nhược điểm của từng loại thuốc được trình bày tóm tắt trong bảng 1.

Lamivudine có thể được sử dụng trong thai kỳ do hiện có khá nhiều dữ kiện về loại thuốc này. Ngoài ra Lamivudine còn được xếp loại vào nhóm C theo FDA, tức là nhóm tương đối an toàn trong thai kỳ.[1], tuy nhiên chưa phải là lựa chọn lý tưởng như các thuốc thuộc nhóm B.

Nhược điểm của Lamivudine là tỷ lệ đề kháng cao và do đó không phải là điều trị được lựa chọn đầu tay trong điều trị viêm gan B nói chung.[10,11,12]. Khi lựa chọn lamivudine, cần theo dõi sát khi ngưng điều trị thuốc.

Hiệu quả và độ an toàn của telbivudine ở trong thai kỳ cũng đã được khảo sát, mặc dù dữ kiện và kinh nghiệm điều trị không được đầy đủ như lamivudine. Tuy nhiên, telbivudine được xếp vào nhóm B, cho thấy đây là lựa chọn ưu tiên hơn so với lamivudine ở trong thai kỳ

Tenofovir, một thuốc kháng HBV mạnh,

xếp trong nhóm B của FDA, cũng là một thuốc được ưu tiên chọn lựa trong điều trị viêm gan B ở phụ nữ có thai. Đặc biệt những kinh nghiệm và dữ liệu về tenofovir ở bệnh nhân HIV mang thai cũng càng củng cố thêm cho việc sử dụng tenofovir trong tình huống này [11].

Hai thuốc kháng HBV còn lại là Entecavir và peg-interferon alfa 2a đều được xếp vào nhóm C.

Đối với phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ mà không có xơ hóa gan tiến triển (advanced fibrosis), nếu có kế hoạch sinh con trong thời gian sắp tới thì nên trì hoãn điều trị lại một cách cẩn trọng cho đến khi đứa bé được sinh ra. Đối với phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ mà có xơ hóa gan tiến triển hoặc xơ gan và đồng ý thực hiện kế hoạch hóa gia đình thì nên thử điều trị Peg-interferon vì nó được chỉ định trong một thời gian hạn chế [15]. Cần chú ý là phải thực hiện biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị bằng Peg-interferon. Nếu không thể điều trị bằng Peg-interferon hoặc điều trị bằng thuốc này thất bại, việc điều trị bằng các thuốc thuộc nhóm các chất tương tự nucleoside (NA) cần phải được bắt đầu và duy trì, thậm chí kéo dài trong suốt thai kỳ trong tương lai. Tenofovir là một lựa chọn hợp lý nhất cho những bệnh nhân này [12].

Theo dõi sau sinh

Trẻ sơ sinh có mẹ nhiễm HBV và nhất là HBeAg (+) có nguy cơ cao bị lây nhiễm HBV. Nguy cơ này có thể lên đến 70-90% nếu không được tiêm vắc xin và HBIG đầy đủ. Do đó, cần lưu ý tiêm vắc xin viêm gan B và HBIG cho trẻ sơ sinh ngay trong 12 giờ sau sinh. Hiệu quả của vắc xin này sẽ giảm dần sau khi sinh. [13]

Sau đó, tiếp tục tiêm bổ sung thêm 2 mũi vắc xin (tổng cộng là 3 mũi: 1 mũi lúc sinh- mũi thứ hai sau 4 tuần-2 tháng và mũi thứ

ba sau 6 tháng); cần xét nghiệm lại HBsAg và hiệu giá Anti-HBs ở tháng tuổi thứ 9 và 15.[13]

Đồng thời chú ý theo dõi các đợt viêm gan bùng phát ở người mẹ do ngưng điều trị kháng HBV trong thời kỳ sau sinh. Nhiều nghiên cứu cho thấy sự phối hợp miễn dịch chủ động và thụ động có thể đem lại hiệu quả bảo vệ lên đến 95-100% ở trẻ sơ sinh, tuy nhiên kết quả thông báo có thay đổi tùy theo nước và hệ thống y tế khác nhau [13]

Một câu hỏi được đặt ra là vấn đề lây truyền HBV khi bú mẹ. Mặc dù có một vài thông báo lẻ tẻ về sự hiện diện của HBsAg trong sữa mẹ với lượng thấp nhưng phần lớn nghiên cứu cho thấy việc cho con bú mẹ không làm tăng nguy cơ lây truyền HBV ở trẻ sơ sinh có mẹ HBsAg (+). Ngoài ra, những trẻ em có tiêm vắc xin và HBIg sẽ được bảo vệ khỏi lây nhiễm trong thời gian

này. Vì vậy, CDC năm 2005 đã khuyến cáo người mẹ HBsAg (+) có thể cho con bú mẹ ngay sau khi sinh [13] với sự thận trọng đặc biệt khi núm vú bị nứt hoặc chảy máu.

Kết luận

Đã có nhiều tiến bộ trong nhận thức, theo dõi diễn biến và can thiệp nhiễm HBV trong thai kỳ. Chỉ định điều trị các thuốc kháng HBV đường uống, nhất là các đồng chất của nucleoside thuộc nhóm B, tỏ ra an toàn và hiệu quả trong điều trị viêm gan B ở phụ nữ có thai. Ngoài ra, ở các sản phụ có tải lượng virus cao, việc điều trị một số đồng chất của nucleoside trong 3 tháng cuối thai kỳ tỏ ra an toàn và hiệu quả trong việc góp phần làm giảm đến mức thấp nhất, cùng với các biện pháp miễn dịch chủ động bằng vắc xin và miễn dịch thụ động với HBIg, nguy cơ lây truyền HBV từ mẹ sang con.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2011. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2011. Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, Meng HC. Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet*. 1975;2:740-741.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2012;
3. Baraclude [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Co.; October 2010.
4. Han G, Zhao W, Cao M, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine (ltd) in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus (HBV) to the infants. Program and abstracts of the 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; October 29 - November 1, 2010; Boston, Massachusetts. Abstract 212.
5. 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;55:1215-1221
6. Lao TT, Chan BC, Leung WC, Ho LF, Tse KY. Maternal hepatitis B infection and gestational diabetes mellitus. *J Hepatol*. 2007;47:46-50.
7. Lau GK, He ML, Fong DYT, et al.

- Preemptive use of lamivudine reduces hepatitis B exacerbation after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hepatology*. 2002;36:702-709.
8. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, et al. Early is superior to deferred preemptive therapy for hepatitis undergoing chemotherapy. *Gastroenterol*. 2003;125:1742-1749.
 9. Liaw YF et al, APASL Guideline on the management of chronic HBV infection. *Taipei 2/2012*.
 10. Lok AS, Lai C, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2003;125:1714-1722.
 11. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009;50:661-662.
 12. Lok AS. Drug therapy: tenofovir. *Hepatology*. 2010;52:743-747.
 13. Mast E, Mahoney F, Kane M, et al. Hepatitis B vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. Philadelphia, PA: Saunders; 2004. p. 299-337.
 14. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, et al. 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 Recomm Rep*. 2005;54:1-31.
 15. Tan HH, Lui HF, Chow WC. Chronic hepatitis B virus (HBV) infection in pregnancy. *Hepatol Int*. 2008;2:370-375.
 16. Terrault NA, Jacobson IM. Treating chronic hepatitis B infection in patients who are pregnant or are undergoing immunosuppressive chemotherapy. *Semin Liver Dis*. 2007;(27 Suppl 1):18-24.
 17. Tran TT. Management of hepatitis B in pregnancy: weighing the options. *Cleve Clin J Med*. 2009a;76(suppl 3):S25-S29.
 18. Tran TT. Understanding cultural barriers in hepatitis B virus infection. *Cleve Clin J Med*. 2009b; 76(suppl 3): S10-S13.
 19. Tse KY, Ho LF, Lao T. The impact of maternal HBsAg carrier status on pregnancy outcomes: a case-control study. *J Hepatol*. 2005;43:771-775.
 20. Van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG, et al. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat*. 2003;10:294-297.
 21. 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.
 22. Yang YB, Li XM, Shi ZJ, Ma L. Pregnant woman with fulminant hepatic failure caused by hepatitis B virus infection: a case report. *World J Gastroenterol*. 2004;10:2305-2306.
 23. Zou H, Chen Y, Duan Z, et al. A retrospective study for clinical outcome of Caesarean section on perinatal transmission of hepatitis B virus in infants born to HBeAg positive mothers with chronic hepatitis B (CHB). Program and abstracts of the 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; October 29 - November 1, 2010; Boston, Massachusetts. Abstract 235.