

Hepatitis C Infection in Pregnancy

Fraňková, S.

Institute for Clinical and Experimental Medicine, Hepatogastroenterology Department, Prague, Czech Republic

Citation | FRAŇKOVÁ, Soňa. Hepatitida C v těhotenství. *Adiktol. prevent. léčeb. praxi.* 2020; **3**(2), 100–105.

Summary | In Western countries, HCV infection is the most common cause of chronic liver disease, with the majority of those infected being unaware of their condition. Nowadays, intravenous drug use is the most common source of the infection. The number of infected individuals is rising among young adults, including women of childbearing age. The compulsory screening of pregnant women has not yet been introduced in the Czech Republic. As anti-HCV assessment based on reported risk factors is not effective, HCV screening in pregnancy is compulsory in most Western countries. Knowledge of the mother's anti-HCV status allows appropriate follow-up of the child. In women planning pregnancy who are aware of their infection, antiviral treatment before conception is recommended in order to prevent mother-to-child transmission of HCV infection. Mother-to-child transmission occurs in 5–15%

of cases, with 3–5% of the children developing chronic infections. The factors contributing to the transmission of the disease are unknown, so no special measures can be adopted, with the exception of HIV therapy for women co-infected with HCV/HIV. There is no data that supports elective caesarean delivery. Breastfeeding is contraindicated only in HIV-positive mothers. Up to 10% of women may present with spontaneous clearance of the virus after delivery. Therefore, HCV RNA should be re-evaluated after delivery. In case of anti-HCV positivity, the pregnant woman should be referred to a hepatological examination. HCV infection is confirmed by HCV RNA positivity. The woman should be offered therapy; its initiation should be scheduled soon after the cessation of breastfeeding. HCV therapy with direct action antivirals is recommended neither during pregnancy nor while breastfeeding.

Keywords | HCV infection – Pregnancy – Treatment – Screening

Submitted | 12 February 2020

Accepted | 28 April 2020

Correspondence address | Soňa Fraňková, MD, PhD, Hepatogastroenterology Department, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Vídeňská 1958/9, 140 21 Prague 4, Czech Republic

sona.frankova@ikem.cz

Hepatitida C v těhotenství

Fraňková, S.

Institut klinické a experimentální medicíny,
Klinika hepatogastroenterologie, Praha

Citace | FRAŇKOVÁ, Soňa. Hepatitida C v těhotenství. *Adiktol. prevent. léčeb. praxi.* 2020; **3**(2), 100–105.

Souhrn | HCV infekce je v západních zemích jednou z nejčastějších příčin chronického onemocnění jater, většina infikovaných osob o svém onemocnění neví. V současné době dochází k přenosu HCV infekce nejčastěji při nitrožilní aplikaci drog. Počet infikovaných jedinců v mladé populaci stoupá, což zahrnuje i ženy fertilního věku. Povinný screening HCV infekce v těhotenství v ČR dosud nebyl zaveden. Vyšetřování anti-HCV protilátek na základě rizikových faktorů přenosu není efektivní, proto je nyní ve většině západních zemí screening v těhotenství povinný. Znalost anti-HCV statutu matky vede následně k adekvátnímu vyšetření a sledování dítěte. U žen, které plánují těhotenství a o HCV infekci vědí, je doporučena protivirová léčba před těhotenstvím k zamezení přenosu infekce na dítě. K přenosu na dítě dojde mezi 5 a 15 %, do chronicity pak přejde

3–5 % dětí. Dosud není známo, které faktory k přenosu infekce přispívají, nemůžeme tudíž přistoupit k žádným opatřením, která by riziko snížila, krom léčby HIV u HIV/HCV koinfikovaných žen. Porod císařským řezem riziko přenosu nesnižuje. Kojení obecně není kontraindikováno, opět krom žen s HIV. Po porodu může dojít ke spontánní eliminaci viru, proto by před léčbou po porodu měla být znovu vyšetřena HCV RNA. V případě, že je anti-HCV pozitivita zjištěna v těhotenství, má být žena odeslána k hepatologickému vyšetření, HCV infekce je potvrzena v případě HCV RNA positivity. Těmto ženám má být nabídnuta léčba, jejíž zahájení má být naplánováno časně, ihned po ukončení kojení, podání přímo působících antivirotik v těhotenství v současnosti není doporučeno.

Klíčová slova | HCV infekce – Těhotenství – Léčba – Screening

Došlo do redakce | 12. února 2020

Přijato k tisku | 28. dubna 2020

Korespondenční adresa | MUDr. Soňa Fraňková, Ph.D., Klinika hepatogastroenterologie,
Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4

sona.frankova@ikem.cz

1 ÚVOD

HCV infekce je celosvětově jednou z nejčastějších příčin chronického onemocnění jater a postihuje přibližně 71 milionů lidí (Polaris Observatory Collaborators, 2017). Závažnost jaterního onemocnění způsobeného HCV může být různá, od zcela asymptomatické chronické infekce s mírnou elevací aktivit jaterních enzymů až po jaterní cirhózu komplikovanou jaterním selháním či hepatocelulárním karcinomem.

Cílem terapie je vyléčení HCV infekce – dosažení eradikace viru, které je definováno jako dosažení setrvalé virologické odpovědi (SVR12 a SVR24), odpovídající nedetekovatelné HCV RNA v krvi 12 nebo 24 týdnů po ukončení protivirové léčby (European Association for the Study of the Liver, 2018). Podle dlouhodobých studií SVR znamená trvalé vyléčení HCV infekce, tj. u osob se SVR 24 nedochází k pozdním relapsům onemocnění. Eradikace infekce brání rozvoji jaterních i mimojaterních komplikací HCV, včetně progresu jaterní fibrózy a dekompenzace jaterní cirhózy, a snižuje riziko vzniku HCC. Zásadní je rovněž zabránění přenosu infekce na další osoby, zejména ve skupinách s vysokou prevalencí infekce, jako jsou nitrožilní uživatelé drog, a zabránění přenosu z matky na dítě při porodu (van der Meer et al., 2012; Dore et al., 2018).

Třicet let po objevu viru hepatitidy C dosahuje účinnost léčby přímo působícími antivirotiky (DAA) 95–100 % při krátké, osmi až dvanáctitýdenní léčbě (European Association for the Study of the Liver, 2018; SPC Epclusa; SPC Harvoni; SPC Maviret; SPC Vosevi; SPC Zepatier). Většina DAA byla registrována v USA a Evropě v letech 2013–2017, zavedení těchto léků do klinické praxe je tak často přirovnáváno k revoluci.

2 SCREENING A DIAGNÓZA HCV INFEKCE

Velká část osob infikovaných HCV si není infekce vědoma (Bruggmann et al., 2014). Identifikace infikovaných jedinců je však jednou ze základních podmínek možnosti adekvátní léčby. Screeningovým vyšetřením HCV infekce je vyšetření anti-HCV protilátek (European Association for the Study of the Liver, 2018). Anti-HCV protilátky by měly být vyšetřeny u všech osob, u nichž je podezření, že byly někdy v průběhu života exponovány některému z rizikových faktorů přenosu HCV. Cílové skupiny screeningu se významně liší v jednotlivých zemích (European Association for the Study of the Liver, 2018). Testování na přítomnost HCV infekce je doporučeno zejména u osob s anamnézou injekční aplikace drog, a to i v případě jediné aplikace před mnoha lety, u příjemců krevních derivátů či orgánových transplantátů před rokem 1992, u osob HIV pozitivních, u hemofiliků, u pacientů s anamnézou hemodialyzační léčby, u pacientů s elevací aktivity jaterních aminotransferáz. Dále mají být testovány děti HCV pozitivních matek, zdravotničtí pracovníci a osoby s anamnézou poranění injekční jehlou, sexuální partneři HCV pozitivních osob a pacienti v minulosti vystave-

ni invazivním lékařským zákrokům, zejména pak osoby s anamnézou komplikovaného chirurgického výkonu nebo osoby s anamnézou dlouhé hospitalizace (riziko iatrogenního přenosu).

Definitivní diagnóza HCV infekce je následně založena na detekci HCV RNA v séru či plazmě vyšetřované osoby. K detekci HCV RNA jsou používány senzitivní kvalitativní či kombinované kvalitativní i kvantitativní molekulární detekční techniky. Za optimální jsou považovány metody s dolním limitem detekce ≤ 15 IU/ml (European Association for the Study of the Liver, 2018).

3 SPECIFIKA HCV INFEKCE U ŽEN

V USA mezi roky 2011 a 2014 porodilo přibližně 29 000 žen infikovaných virem hepatitidy C. Prevalence HCV infekce v současnosti stoupá u mladých lidí díky nitrožilnímu užívání drog, což zahrnuje i ženy ve fertilním věku. U žen, které užívají drogy, je vyšší riziko získání HCV infekce ve srovnání s muži, nejspíše související s častější rizikovou aplikací (Tracy et al., 2014). Častěji jim drogu aplikuje jiná osoba, obvykle sexuální partner, a častěji rovněž praktikují rizikové sexuální chování. V USA v letech 1998–2011 pětinašobně stoupl počet HCV infekcí diagnostikovaných u žen v průběhu těhotenství (Salemi et al., 2017).

HCV infekce má u žen odlišný průběh než u mužů. Studie dokládají větší šanci na spontánní clearance viru v průběhu akutní fáze infekce, 34,6 u žen vs. 12,1 u mužů na 100 pacientolet ve studii u injekčních uživatelů drog v San Franciscu (Page et al., 2009). U žen infikovaných při aplikaci anti-D imunního globulinu došlo je spontánní clearance viru ve více než 50 % případů (Kenny-Walsh, 1999). Ke spontánní eliminaci viru může rovněž dojít v období po porodu (Hashem et al., 2017). Pomalejší progresu jaterní fibrózy je připisována absence zevních faktorů, které k progresi onemocnění přispívají, jako je konzumace alkoholu (Yi et al., 2018).

4 SCREENING HCV INFEKCE U TĚHOTNÝCH

Plošný screening HCV infekce u těhotných dosud nebyl v ČR zaveden. Vyšetřování anti-HCV protilátek pouze na základě rizikových faktorů přenosu není efektivní, proto je nyní ve většině západních zemí screening v těhotenství povinný (Ghany et al., 2019; <http://www.hcvbrusselssummit.eu>, 2016). Znalost anti-HCV statutu matky vede následně k adekvátnímu vyšetření a sledování dítěte.

5 LÉČBA HCV INFEKCE A TĚHOTENSTVÍ

U žen, které plánují těhotenství a o HCV infekci vědí, je doporučena protivirová léčba před těhotenstvím, jak

k zamezení progresu jaterního onemocnění u ženy, tak zejména k zamezení přenosu infekce na dítě. Ženy, které otěhotní v průběhu protiviroidní léčby DAA (s nebo bez použití ribavirinu), mají konzultovat rizika pokračování protiviroidní léčby se svým ošetřujícím lékařem. Ribavirin je v těhotenství kontraindikován z důvodu známé teratogenity. Dosud nebyly publikovány studie, které by hodnotily bezpečnost léčby DAA v průběhu těhotenství. Malé studie hodnotící farmakokinetiku sofosbuviru u těhotných dokládají 100% účinnost (SVR12) bez nežádoucích účinků (Chappell, 2019). Stejně tak v mezinárodní studii, ve které byla k léčbě užitá kombinace ledipasviru a sofosbuviru, dosáhlo SVR12 100 % žen bez nežádoucích účinků u léčených žen i narozených dětí (Yattoo et al., 2018). Data týkající se užití pangenotypálních režimů v léčbě HCV dosud nejsou k dispozici.

6 PRŮBĚH HCV INFEKCE V TĚHOTENSTVÍ

Těhotenství samo o sobě nemá na průběh HCV infekce negativní vliv. Aktivita ALT obvykle klesá v prvním a třetím trimestru gravidity a opětovně stoupne po porodu. Koncentrace HCV RNA jsou rovněž vyšší v prvním a třetím trimestru, kdy je její koncentrace nejvyšší a po porodu klesá (Conte et al., 2000; Gervais et al., 2000). Ženy s hepatitidou C mají 20x častěji těhotenskou intrahepatální cholestázu (ICP) v porovnání s ženami bez HCV infekce, což je spojeno s rizikem pro matku i plod. Pokud k rozvoji ICP dojde, má být žena odeslána na oddělení rizikových těhotenství, aby byla adekvátně sledována a léčena (Wijarnpreecha et al., 2017).

Některé studie popsaly vyšší riziko komplikací v těhotenství (např. předčasný porod, nízká porodní váha dítěte, vrozené vývojové vady), nicméně tato rizika mohou být spojena s ostatními faktory častými u žen s HCV infekcí, zejména abúzem návykových látek (Connell et al., 2011). Ženy s HCV infekcí, které již mají cirhózu, mají vyšší riziko komplikací (eklampsie, nutnost císařského řezu, krvácivé komplikace, ev. úmrtí), stejně tak jejich děti (předčasný porod, nízká porodní váha, úmrtí), proto by péče o ně měla být vedena ve specializovaných centrech (Ghany et al., 2019).

7 PŘENOS HCV INFEKCE Z MATKY NA DÍTĚ

Perinatální přenos je nejčastějším rizikovým faktorem, zodpovědný za 60–90 % případů HCV infekce u dětí (Pawłowska et al., 2018). K přenosu na dítě dojde mezi 5 a 15 %, do chronicity pak přejde 3–5 % dětí. Dosud není známo, které faktory k přenosu infekce přispívají, nemůžeme tudíž přistoupit k žádným opatřením, která by riziko snížila, kromě léčby HIV u HIV/HCV koinfikovaných žen. Porod císařským řezem riziko přenosu nesnižuje, vyvarovat bychom se měli invazivního monitorování plodu a použití kleští (Ghany et al., 2019).

Z důvodu systémových nežádoucích účinků interferonu alfa a teratogenního potenciálu ribavirinu nebyly nikdy provedeny studie, které by sledovaly vliv léčby HCV na snížení rizika přenosu infekce z matky na dítě. Stejně tak nebyly dosud za stejným účelem publikovány žádné studie s DAA. U DAA nebyla popsána významná toxicita na plod ve zvířecích studiích, je tedy realistické se domnívat, že v budoucnu bude možné DAA použít ke snížení rizika přenosu HCV z matky na dítě, jako je tomu u HBV a HIV infekce. V současné době není léčba HCV k prevenci přenosu na dítě indikována z důvodu absence dat o bezpečnosti léků (European Association for the Study of the Liver, 2018; Ghany et al., 2019).

8 KOJENÍ A HCV INFEKCE

Kojení obecně není u žen s HCV infekcí kontraindikováno, opět kromě žen s HIV (Ghany et al., 2019). Počet infikovaných se neliší u dětí kojených a nekojených. V každém případě, vzhledem k riziku přenosu HCV infekce krví, by kojení mělo být přerušeno u matek s popraskanými či krvácejícími bradavkami.

9 SPONTÁNNÍ ELIMINACE HCV PO PORODU

Koncentrace HCV RNA může kolísat v průběhu těhotenství a po porodu, HCV RNA obvykle po porodu klesá (o více než 3 až 4 \log_{10}) (Lin et al., 2000). Děje se tak nejpravděpodobněji snížením tolerance HCV-specifických T-lymfocytů, která se vyvíjí v průběhu těhotenství. Dle publikovaných studií až u 10 % žen dojde ke spontánní clearance HCV v období po porodu (Hattori et al., 2003; Honegger et al., 2013; Lin et al., 2000). Proto by před protiviroidní léčbou po porodu měla být znovu vyšetřena HCV RNA.

10 INDIKACE K PROTIVIROIDNÍ LÉČBĚ HCV INFEKCE

Kandidáty protiviroidní terapie jsou v současné době všichni pacienti s chronickou HCV infekcí, ať již dosud neléčení, nebo v minulosti léčení neúspěšně kombinací pegylovaného interferonu a ribavirinu, kteří jsou k léčbě motivováni a léčit se chtějí (European Association for the Study of the Liver, 2018). Cílem léčby je předejít komplikacím, které vyplývají z chronického jaterního onemocnění (cirhóza jater, jaterní selhání, HCC), ale také zlepšení kvality života infikovaných pacientů a odejmutí stigmatu, které je s onemocněním spojeno. Zásadním cílem léčby je rovněž snížení rizika přenosu na další osoby (Dore et al., 2018), proto by měly být ženy plánující těhotenství aktivně vyhledávány a léčeny k zabránění přenosu infekce na dítě.

Léčivý přípravek	Složení v 1 tabletě	Dávkování
Genotypově specifické léčebné kombinace		
sofosbuvir + ledipasvir	400 mg sofosbuviru 90 mg ledipasviru	1 tableta jednou denně
grazoprevir + elbasvir	100 mg grazopreviru 50 mg elbasviru	1 tableta jednou denně
Pangenotypové léčebné kombinace		
sofosbuvir + velpatasvir	400 mg sofosbuviru 100 mg velpatasviru	1 tableta jednou denně
glekaprevir + pibrentasvir	100 mg glekapreviru 40 mg pibrentasviru	3 tablety jednou denně
sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir	400 mg sofosbuviru 100 mg velpatasviru 100 mg voxilapreviru	1 tableta jednou denně

Tabulka 1 | Režimy k léčbě HCV infekce v ČR v roce 2020. Upraveno podle: EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018 (European Association for the Study of the Liver, 2018)

11 MOŽNOSTI LÉČBY HEPATITIDY C V ROCE 2020

V současné době je k dispozici k léčbě HCV infekce v ČR pět léčebných režimů (*Tabulka 1*). Možnost jejich použití a délka léčby se liší zejména podle genotypu viru a pokročilosti jaterního onemocnění, ve výběru léčebného režimu zohledňujeme rovněž přidružená onemocnění, další užívané léky a preferenci pacienta (European Association for the Study of the Liver, 2018). Optimální je co nejkratší, nejlépe 8týdenní léčba, a jednoduché dávkování léku, ideálně 1 tableta jednou denně, v současnosti již v naprosté většině případů bez nutnosti podání ribavirinu. Většina protivirotických režimů má tzv. pangenotypové působení, a umožňují tak vysoce účinnou léčbu všech nemocných bez ohledu na genotyp viru. K výběru správného léčebného režimu pro daného pacienta je v současnosti nezbytné studium aktuálního SPC daného léku, doporučených postupů odborných společností, ale i indikačního omezení daného léku v ČR. Účinnost všech v současnosti používaných léčebných režimů s DAA dosahuje 95–100 %.

12 KONTRAINDIKACE PROTIVIROVÉ LÉČBY

Kontraindikací protivirotické léčby HCV infekce, kromě těhotenství a kojení, je v současné době naprosté minimum (European Association for the Study of the Liver, 2018). Kontraindikaci mohou představovat lékové interakce, např. současně užívané silné induktory cytochromu P450 či P-glykoproteinu, jako jsou např. třezalka tečkovaná, fenytoin nebo karbamazepin, z důvodu zásadního snížení koncentrací DAA a tím dané vysoké pravděpodobnosti virologického selhání. U pacientů s pokročilou jaterní cirhózou, funkční klasifikace Child-Pugh B a C, není možno použít režimy obsahující proteázový inhibitor (European Association for the Study of the Liver, 2018).

13 ZÁVĚR

V důsledku cirhózy jater je v Evropě každoročně zaznamenáno až 170 000 úmrtí, proto Evropská unie i Světová zdravotnická organizace (WHO) považují HCV za jednu z největších zdravotních hrozeb v současné Evropě (<http://www.hcvbrusselssummit.eu>, 2016). V květnu 2016 vyhlásila WHO strategii eliminace HCV infekce do roku 2030 s cílem snížit do té doby mortalitu na jaterní onemocnění způsobená virovými hepatitidami o 65 % a 90% snížení incidence nových případů onemocnění (WHO, 2017). Obrovský pokrok v léčbě HCV v posledních letech vedl k situaci, že teoreticky všichni infikovaní jedinci mohou být léčeni, pokud o své infekci vědí a k léčbě mají přístup (European Association for the Study of the Liver, 2018). Cílený screening HCV infekce na základě rizikových faktorů přenosu je významný u žen, které plánují těhotenství. Zavedení screeningu HCV infekce v těhotenství i v ČR by pak umožnilo diagnózu infekce u významné skupiny nemocných.

Konflikt zájmů | Bez konfliktu zájmů.

LITERATURA / REFERENCES

- Bruggmann, P. et al. (2014). Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J. Viral. Hepat., 21 Suppl. 1*, 5–33.
- Chappell, C. A. et al. (2019). *A phase 1 study of ledipasvir/sofosbuvir in pregnant women with hepatitis C virus*. Paper presented at the Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.
- Connell, L. E. et al. (2011). Maternal hepatitis B and hepatitis C carrier status and perinatal outcomes. *Liver Int., 31(8)*, 1163–1170.
- Conte, D. et al. (2000). Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology, 31(3)*, 751–755.
- Dore, G. J. et al. (2018). Elimination of hepatitis C virus in Australia: Laying the foundation. *Infect. Dis. Clin. North Am., 32(2)*, 269–279.
- European Association for the Study of the Liver. (2018). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J. Hepatol., 69(2)*, 461–511.
- Gervais, A. et al. (2000). Decrease in serum ALT and increase in serum HCV RNA during pregnancy in women with chronic hepatitis C. *J. Hepatol., 32(2)*, 293–299.
- Ghany, M. G. et al. (2019). Hepatitis C guidance 2019 update: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. *Hepatology*.
- Hashem, M. et al. (2017). Spontaneous viral load decline and subsequent clearance of chronic hepatitis C virus in postpartum women correlates with favorable interleukin-28B gene allele. *Clin. Infect. Dis., 65(6)*, 999–1005.
- Hattori, Y. et al. (2003). Loss of hepatitis C virus RNA after parturition in female patients with chronic HCV infection. *J. Med. Virol., 71(2)*, 205–211.
- Honegger, J. R. et al. (2013). Loss of immune escape mutations during persistent HCV infection in pregnancy enhances replication of vertically transmitted viruses. *Nat. Med., 19(11)*, 1529–1533.
- <http://www.hcvbrusselssummit.eu>
- Kenny-Walsh, E. (1999). Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. Irish Hepatology Research Group. *N. Engl. J. Med., 340(16)*, 1228–1233.
- Lin, H. H. et al. (2000). Hepatitis C virus load during pregnancy and puerperium. *BJOG, 107(12)*, 1503–1506.
- Page, K. et al. (2009). Acute hepatitis C virus infection in young adult injection drug users: a prospective study of incident infection, resolution, and reinfection. *J. Infect. Dis., 200(8)*, 1216–1226.
- Pawlowska, M. et al. (2018). Hepatitis C virus infection in children in the era of direct-acting antiviral. *World J. Gastroenterol., 24(24)*, 2555–2566.
- Polaris Observatory Collaborators (2017). Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol., 2(3)*, 161–176.
- Polaris Observatory Collaborators. (2017). Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol., 2(5)*, 325–336.
- Salemi, J. L. et al. (2017). National trends of hepatitis B and C during pregnancy across sociodemographic, behavioral, and clinical factors, United States, 1998–2011. *J. Med. Virol., 89(6)*, 1025–1032.
- SPC Epclusa. Retrieved from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epclusa-epar-product-information_cs.pdf.
- SPC Harvoni. Retrieved from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/harvoni-epar-product-information_cs.pdf.
- SPC Maviret. Retrieved from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/maviret-epar-product-information_cs.pdf.
- SPC Vosevi. Retrieved from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vosevi-epar-product-information_cs.pdf.
- SPC Zepatier. Retrieved from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zepatier-epar-product-information_cs-0.pdf.
- Tracy, D. et al. (2014). Higher risk of incident hepatitis C virus among young women who inject drugs compared with young men in association with sexual relationships: a prospective analysis from the UFO Study cohort. *BMJ Open, 4(5)*, e004988.
- van der Meer, A. J. et al. (2012). Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA, 308(24)*, 2584–2593. WHO (2017). <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>.
- Wijarnpreecha, K. et al. (2017). Hepatitis C infection and intrahepatic cholestasis of pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol., 41(1)*, 39–45.
- Yattoo, G. N. et al. (2018). *Treatment of chronic hepatitis C with ledipasvir/sofosbuvir combination during pregnancy*. Paper presented at the Hepatol Int.
- Yi, S. et al. (2018). Risk factors for hepatocellular carcinoma by age, sex, and liver disorder status: A prospective cohort study in Korea. *Cancer, 124(13)*, 2748–2757.