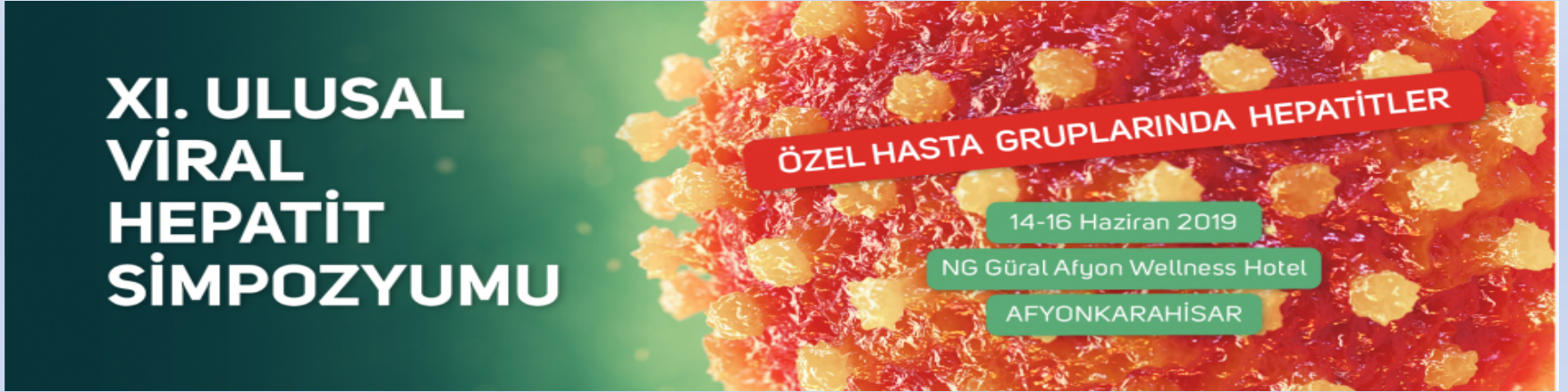


GEBELİK VE KHC YÖNETİMİ



Dr. Kaya Süer

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Yakın Doğu Üniversitesi , Lefkoşa-KKTC

14.06.2019 AFYONKARAHİSAR

Sunum Planı

Olgu
Gebelik ve KHC
Rehberler
Tedavi ????

OLGU;

Gebeliğinin 13. haftasında KHC tanısı alan

29 yaşında, primipar

Anti HCV : 18.23 S/CO

HCV-RNA : 713.000 IU/ml

ALT : 71 IU/ml

Genotip : 1a

Gebelik ve Kronik HCV

Her üç trimester de vertikal bulaş meydana gelebilir

HCV pozitif bir annenin fetüsüne

Intrauterin,

Intrapartum

Postnatal

yollardan bulaşabilir

Gibb, D.M.; Goodall, R.L.; Dunn, D.T.; Healy, M.; Neave, P.; Cafferkey, M.; Butler, K. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: Evidence for preventable peripartum transmission. Lancet **2000**, **356**, 904–907

Gebelik ve Kronik HCV

Vertikal bulaş tipik olarak tespit edilebilir viral yükleri olan hastalarda görülür

Maternal viral yük 100.000 UI/ml'den azsa nadiren görülür

Bununla birlikte, saptanabilir viremisi olmayan annelerde fetal transmisyon vakası raporları vardır

Elrazek, A.; Amer, M.; El-Hawary, B.; Salah, A.; Bhagavathula, A.S.; Alboraie, M.; Saab, S. Prediction of HCV vertical transmission: What factors should be optimized using data mining computational analysis. Liver Int. **2017**, 37, 529–533.

Gebelik ve Kronik HCV

American College of Obstetricians and
Gynecologists (**ACOG**)

Centers for Disease Control and Prevention (**CDC**)

Society for Maternal-Fetal Medicine (**SMFM**)

American College of Gastroenterology (**ACG**)

tarafından önerilen kurallar, hamile kadınların belirli risk faktörlerinin varlığına bağlı olarak hepatit C için taramasını önermektedir.

Bu risk faktörleri şunları içerir:

IV ve intranasal bağımlılık,
Uzun süreli diyaliz tedavisi,
Hijyenik olmayan ortamlarda perkütan veya
parenteral maruziyet,
1992'den önce kan nakli veya organ nakli
alınması,
1987'den önce bazı kan ürünlerinin alınması,
HCV pozitif bir donörden kan ürünlerinin
alınması,
Hapishane öyküsü,
HIV riski,
Etiyolojisi bilinmeyen kronik karaciğer
hastalığı öyküsü

Gebelik ve Kronik HCV

Amerika Birleşik Devletleri'nde hamile kadınlar arasında HCV prevalansı artmakta bu nedenle

AASLD-IDSA kılavuzlarının son önerileri;

risk profili ne olursa olsun tüm gebelerde HCV taramasını öneriyor

Gebelik ve Kronik HCV

CDC önerisi

Anti HCV pozitif olan hamile hastalar için;
HCV RNA bakılmalı

Viral yük varsa, viral genotip bakılmalı

HCV pozitif annelerden doğan bebekler için;
Tarama, plasentada pasif olarak anneden
fetusa geçiş yapan maternal antikorların varlığı
nedeniyle doğumun ilk yılından sonra
tamamlanmalıdır

HCV enfeksiyonu prevalansı

Çoğu Avrupa ülkesinde ve ABD'de; % 0.5 – 2
Çocuklarda % 0,05 - % 0,36

Afrika, Asya ve Güney Amerika'da % >10
Çocuklarda % 1.8 – % 5.8

Enfekte anneden doğan çocuklarda vertikal
bulaş % 2-10 arasında değişmektedir

Antiviral therapy for hepatitis C: Has anything changed for pregnant/lactating women? A M. Spera, TK Eldin, GTosone, R Orlando. *World J Hepatol* 2016 April 28; 8(12): 557-565

HCV enfeksiyonu prevalansı

Gebelerde;

AntiHCV pozitifliği prevalansı büyük kohortlarda

% 0.1 ile % 3.6 arasında

HCV RNA pozitifliği prevalansı

% 42 ile % 72 arasında

Floreani, A. Hepatitis C and pregnancy. World J. Gastroenterol. **2013**, 19, 6714–6720.

Tablo 2. Ülkemizde genel popülasyonda yapılmış bazı çalışmalarda HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV pozitiflik değerleri.

Çalışma	Bölge	HBsAg n (%)	Anti-HCV n (%)	Anti-HIV n (%)
Madendağ ve ark., 2007	Ankara	123585 (2,08)	88724 (0,15)	88930 (0,004)
Asan ve ark., 2011	Tunceli	8478 (4,22)	8187 (0,95)	
Çiçek ve ark., 2012	Şanlıurfa	82807 (3,6)	16858 (0,8)	

Üçüncü basamak bir hastanedeki gebe ve/veya jinekolojik hastalıklı kadınlarda HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV sıklığı. T. Özlü, T. Taş, F.Zafer Mengeloğlu. JCEI. 2013; 4 (2): 166-170

Tablo 1. Ülkemizde gebelerle ilgili yapılmış bazı çalışmalarda HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV pozitiflik değerleri.

Çalışma	Bölge	HBsAg n (%)	Anti-HCV n (%)	Anti-HIV n (%)
Kuru ve ark., 1992	İstanbul	2207 (5,1)		
Kadanalı ve ark., 1997	Erzurum	282 (6,3)		
Gül ve ark., 1998	Van	98 (4,1)	98 (2,0)	
Biri ve ark., 2001	Ankara	451 (7)	451 (0,7)	451 (0)
Sağsöz ve ark., 2002	Kırıkkale	157 (4,9)		
Karaca ve ark., 2003	İstanbul	460 (4,7)	460 (1,3)	
Yilmazer ve ark., 2004	Afyon	244 (2,9)	0	
Tekay ve ark., 2006	Şanlıurfa	2335 (5,1)	2066 (0,9)	2548 (0,1)
Madendağ ve ark., 2007	Ankara	90351 (2,1)	60729 (0,2)	60562 (0,004)
Atılğan ve ark., 2008	Rize	1130 (2,56)	1130 (0,44)	
Uyar ve ark., 2009	Samsun	2654 (2,1)		
Dundar ve ark., 2009	İstanbul	3503 (2,2)	3496 (0,1)	3496 (0)
Kölgeliler ve ark., 2009	Adıyaman	660 (4,7)	183 (1,1)	
Api ve ark., 2009	İstanbul	228 (3,9)		
Karlıdağ ve ark., 2011	Elazığ	5120 (1,9)		
Coşkun ve ark., 2011*	İstanbul	795 (3,7)	795 (0,8)	
Araz ve ark., 2011	Gaziantep	11840 (2,1)		
Çiçek ve ark., 2012	Şanlıurfa	56275 (3,5)	13719 (0,8)	

*Türkiye'nin farklı kesimlerinde yaşayan hastaları içermektedir.

Üçüncü basamak bir hastanedeki gebe ve/veya jinekolojik hastalıklı kadınlarda HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV sıklığı. T. Özlü, T. Taş, F.Zafer Mengeloğlu. JCEI. 2013; 4 (2): 166-170

Table 4 Clinical Risk Factors for MTCT

Maternal risk factor	Risk of MTCT
HCV PCR-positive ^{103–105}	3–40%
HCV PCR-negative ⁵⁶	0%
Breastfeeding ^{58,94,95}	0–3.7%
HIV-positive ^{58,86,106,107}	15–26%
HIV-negative ^{57,86,88,108}	0–12%
IV drug abuse and transfusion ¹⁰⁴	7–12%
IV drug abuse ⁹⁵	8.6%
Ruptured membranes > 6 h, PCR-positive ²⁶	8.6%, OR 9.3 (95% CI 1.5–179.7)
Internal fetal monitoring, PCR-positive ²⁶	18.8%, OR 6.7 (95% CI 1.1–35.9)

Abbreviations: CI, confidence interval; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; IV, intravenous; MTCT, mother-to-child transmission; OR, odds ratio; PCR, polymerase chain reaction.

Hepatitis C Virus in Pregnancy Mona R. Prasad, Jonathan R. Honegger.
Am J Perinatol 2013;30:149–160.

Rehberler

Kronik Hepatit C Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi:
Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları
Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş
Raporu-2017 Güncellemesi

**Kronik HCV enfeksiyonu olan gebelerde řu
anki tedavi seçeneklerinin kullanılması fetus
açısından güvenli değildir**

Rehberler

Clinical Practice Guidelines

JOURNAL
OF HEPATOLOGY

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018[☆]

European Association for the Study of the Liver^{*}

Tedavi endikasyonları: kimler tedavi edilmelidir?

HCV pozitif gebe kalmak isteyen kadınlar

Rehberler

Clinical Infectious Diseases

IDSA FEATURES



Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection

HCV pozitif olan üreme çağındaki kadınlarda, çocuğuna geçme riskini azaltmak için, **hamileliği göz önünde bulundurmadan önce antiviral tedavi önerilmektedir**

Güvenlik ve etkinlik verilerinin olmayışı nedeniyle **hamilelik sırasında tedavi önerilmemektedir**

Olgu

Rehberlere göre hasta gebelik boyunca izlendi

Doğumu takiben 12 ve 18. ci aylarda bebekte

AntiHCV ve HCV-RNA negatif bulundu

Hamile ve emziren kadınlarda HCV enfeksiyonunun tedavisi ile ilgili problemler nadir değildir.

ABD gibi gelişmiş bir ülkede, hamilelik, 45000 HCV ile enfekte olmuş hastadan yaklaşık % 2'sinde tedaviye başlamada veya tedaviyi geciktiren üçüncü en sık kontrendikasyondur.

Talal AH, LaFleur J, Hoop R, et al. J, Korner EJ. Absolute and relative contraindications to pegylatedinterferon or Ribavirin in the US general patient population with chronic hepatitis C: results from a US database of over 45 000 HCV-infected, evaluated patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; **37: 473-481**

Aynı alışmada, HCV için antiviral tedavi alan kadınların yaklaşık % 1.3'ü tedavi sırasında gebe kalmıştır.

Bu nedenle, sorun yalnızca hamile ve / veya emziren bir kadına tedaviye başlayıp başlamamak değil, aynı zamanda antiviral tedavi sırasında hamile olan bir kadının nasıl yonetileceğidir.

Talal AH, LaFleur J, Hoop R, et al. J, Korner EJ. Absolute and relative contraindications to pegylatedinterferon or Ribavirin in the US general patient population with chronic hepatitis C: results from a US database of over 45 000 HCV-infected, evaluated patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; **37: 473-481**

TEDAVİ ??

DEA'lerin **hayvan** alışmalarında;

Doğurganlık,

Hamilelik

Laktasyon üzerindeki etkilerine

Farmakokinetik özelliklerine dayanarak
insanlar için potansiyel risklere odaklanan
hamile / emziren kadınlarda HCV
enfeksiyonunun tedavisi konusu incelenmiş

Antiviral therapy for hepatitis C: Has anything changed for pregnant/lactating women? A M. Spera, TK Eldin, GTosone, R Orlando. *World J Hepatol* **2016** April 28; 8(12): 557-565

Table 2 Effect of new direct-acting antivirals in pregnancy and Food and Drug Administration Pregnancy Categories

Drug	Embryotoxicity and/or teratogenicity ¹	Dose-escalation ²	Transfer across placenta	Transfer into milk	FDA Pregnancy Category ³
Sofosbuvir	No	28-fold	Yes	Yes	B
Simeprevir	Yes	4-fold	Yes	Yes	C
Daclatasvir	Yes	4-fold	Yes	Yes	NA ⁴
Ledipasvir	No	Maternal toxic doses	Yes	Yes	B
Viekirax	Ombitasvir	4-fold	Minimal	Yes	B
	Paritaprevir	32-fold			
	Ritonavir	8-fold			
Dasabuvir	No	48-fold	Minimal	Yes	B

¹Based on animal studies; ²Dose escalation above therapeutic dose; ³FDA Pregnancy Category without association with ribavirin. NA: Not available; FDA: The Food and Drug Administration.

Antiviral therapy for hepatitis C: Has anything changed for pregnant/lactating women? A M. Spera, TK Eldin, GTosone, R Orlando. *World J Hepatol* **2016** April 28; 8(12): 557-565

Hayvan alışmalarında;

Ledipasvir ve **sofosbuvir**; cenin zararı göstermediğinden, **Kategori B**

Simeprevir;düşük fetal ağırlıklar, utero fetal kayıplarda, erken maternal ölümler ve fetal iskelet varyasyonları gösterdiği için **Kategori C**

Ledipasvir/Sofosbuvir

Paritprevir/Ombitasvir/Dasabuvir

kombinasyonları, önceki tedavilere kıyasla faz III çalışmalarında daha iyi sonuçlar sergilemektedir

Antiviral therapy for hepatitis C: Has anything changed for pregnant/lactating women? A M. Spera, TK Eldin, GTosone, R Orlando. *World J Hepatol* **2016** April 28; 8(12): 557-565

Prevalans potansiyeli özellikle yüksek olan bölgelerde ,
vertikal geçiş bebekte;

Kronik hepatit C,

Siroz

Hepatoselüler karsinom gibi sekelleri nedeni ile gebelikte
hepatit C'yi anlamak çok önemlidir

DEA tedavilerinin mevcudiyeti, gelecek yıllarda hem hamile hem de
bebeklerde peripartum HCV enfeksiyonunun tedavisine yönelik
yaklaşımı şekillendirecektir

Antiviral therapy for hepatitis C: Has anything changed for pregnant/lactating women? A M. Spera, TK Eldin, GTosone, R Orlando. *World J Hepatol* **2016** April 28; 8(12): 557-565

Gebeliğin üçüncü trimesterinde

Ledipasvir / Sofosbuvir kombinasyonunu

değerlendiren bir çalışma devam etmekte olup,
sonuçları 2019 yılında öngörülmektedir

Clinicaltrials.gov. Study of hepatitis C treatment during pregnancy

GUIDELINES FOR THE CARE AND TREATMENT OF PERSONS DIAGNOSED WITH CHRONIC HEPATITIS C VIRUS INFECTION

JULY 2018

HCV‘ nin yaygın olduğu bölgelerden araştırmacılar hamilelik sırasında tedavi için protokoller geliştirmeye başlamıştır.

Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Geneva: WHO; 2018.

ABSTRACTS

**Abstracts of the 27th Annual Conference of APASL,
March 14–18, 2018, New Delhi, India**

O-HCV-38

Treatment of chronic hepatitis C with ledipasvir/sofosbuvir combination during pregnancy

Ghulam Nabi Yattoo¹

¹SKIMS, India

Background: There are no studies of HCV treatment during pregnancy. Treatment of HCV during pregnancy will reduce vertical transmission. Detection of a chronic infection leads to anxiety among patients and household. Explaining the diseases to patient sometimes leads to treatment by quacks and unauthorized persons. We treated some patients of chronic HCV infection during pregnancy with ledipasvir and sofosbuvir as patients were very anxious and requested the treatment.

Method: Only those pregnant females were enrolled who after explaining the disease and urgency of treatment and psychiatric evaluation were ready for treatment during pregnancy. Treatment was started during second and early third trimester. Only non cirrhotic patients were enrolled. Patients were followed closely clinically an serial investigations and foetal ultrasonography. Patients received ledipasvir/sofosbuvir (90/400 mg) for 12 weeks.

Result: We enrolled 15 patients in our study and study is ongoing. Mean age of patients was 27 years with range of 21 to 36 years. All patients were non cirrhotic with mean fibroscan value of 5.5kpa and treatment naive. Mean RNA Was 7.2×10^5 IU/ml. Among enrolled patients genotype 3 constituted 10 (67%), genotype 1 constituted 4 (27%). All patients achieve RVR as well as SVR12. All patients tolerated treatment well however some patients reported nausea (40%), headache (33%) and fatigue (27%). No serious adverse reaction was reported. All patients had institutional delivery and the babies were reported normal on paediatric examination. Serial ultrasonography antenatal and postnatal were normal. We are following the babies for effect on vertical transmission.

Conclusion: Although study sample is small but it seems that ledipasvir and sofosbuvir is well tolerated and safe in pregnancy. Larger studies are needed.

Hindistan 15 gebe
ledipasvir / sofosbuvir ile
tedavi almış

Tüm hastalarda 12 haf.
Kalıcı Viral Yanıt
Yan etki bildirilmemiş

Evaluating Women's Preferences for Hepatitis C Treatment During Pregnancy

Tatyana Kushner ,^{1,2} Jennifer Cohen,³ Phyllis C. Tien,^{1,4} and Norah A. Terrault¹

Gebelikte potansiyel DAA tedavisi konusundaki tercihlerini değerlendiren anket
Olguların çoğu HIV ile koinfekte (n: 141)

% 60'ı, perinatal bulaş riskini azalttığı takdirde, antepartum DAA tedavisi almaya istekli

% 20'si, hamilelik sırasında DAA kullanımına ilişkin daha fazla insan verisi varsa, fikirlerini değiştirebileceklerini belirtti.

Hepatitis C in Pregnancy: A Unique Opportunity to Improve the Hepatitis C Cascade of Care

Tatyana Kushner ¹ and Norah A. Terrault²

Hamilelik sırasında HCV tedavisi kavramı, anne ve fetüse ilişkin risklerin ve faydaların dikkatli bir şekilde incelenmesini gerektirir.

Gebelikte DAA kullanımı ile ilgili daha fazla güvenlik verisine acilen ihtiyaç duyulur ve gebelikte DAA'ların klinik deneylerinden elde edilen sonuçların elde edilmesi üzerine yakın bir gelecekte umarım sağlanacaktır.

