

VIRUSNI HEPATITIS HRVATSKA KONSENZUS KONFERENCIJA 2013.

ADRIANA VINCE, IRENA HRSTIĆ¹, JOSIP BEGOVAC, NIKOLA BRADARIĆ², VESNA ČOLIĆ-CVRLJE³, MARKO DUVNJAK⁴, OKTAVIJA ĐAKOVIĆ RODE, TAJANA FILIPEC KANIŽAJ³, IVICA GRGUREVIĆ⁵, ALEMKA JAKLIN KEKEZ⁶, BERNARD KAIĆ⁷, PETAR KES⁸, IVAN KURELAC, SANDRA MILIĆ⁹, MIRO MOROVIĆ¹⁰, ANNA MRZLJAK³, RAJKO OSTOJIĆ¹¹, MARIO POLJAK¹², JASNA SLAVIČEK¹³, MARTINA SMOLIĆ¹⁴, DAVOR ŠTIMAC⁹, ALEKSANDAR VČEV¹⁵, BORIS VUCELIĆ¹¹ i SNJEŽANA ŽIDOVEC LEPEJ

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb; ¹Opća bolnica Pula, Djelatnost za unutarnje bolesti, Odjel gastroenterologije, Pula; ²Klinički bolnički centar Split, Klinika za infektologiju, Split; ³KB "Merkur", Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, ⁴Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice", Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za gastroenterologiju, Zagreb; ⁵KB Dubrava, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za gastroenterologiju, Zagreb; ⁶Klinika za dječje bolesti Zagreb, Referentni centar za dječju gastroenterologiju i prehranu, Zagreb; ⁷Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb; ⁸Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Zagreb; ⁹KBC Rijeka, Klinika za internu medicinu, Zavod za gastroenterologiju, Rijeka; ¹⁰Opća bolnica Zadar, Odjel za infektologiju, Zadar; ¹¹KBC Zagreb, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za gastroenterologiju, Zagreb; ¹²Medicinski fakultet Sveučilišta u Ljubljani, Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Ljubljana, Slovenija; ¹³Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Odjel za dječju nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, Zagreb; Sveučilište J. J. Strossmayera, Medicinski fakultet Osijek, ¹⁴Katedra za farmakologiju; ¹⁵KBC Osijek, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Osijek, Hrvatska

Hrvatske konsenzus konferencije o virusnim hepatitisima održane su 2005. i 2009. g. (1). S obzirom na brojne nove spoznaje o epidemiologiji, dijagnostici i liječenju virusnih hepatitisima (poglavito kroničnog hepatitis C genotipa 1) u protekle četiri godine, 28. veljače 2013. g. održana je nova Hrvatska konsenzus konferencija o virusnim hepatitisima u Zagrebu. Sažeti tekst ove Hrvatske konsenzus konferencije o virusnim hepatitisima sadrži prikaz novih spoznaja o epidemiologiji virusnih hepatitisima, serološkoj i molekularnoj dijagnostici virusnih hepatitisima, određivanju polimorfizma promotora gena za IL-28, procjeni stadija fibroze, algoritmu dijagnostičkog praćenja bolesnika, liječenju kroničnog hepatitis C (genotipovi 1-6) i hepatitis B, liječenju specijalnih populacija (djeca, bolesnici na dijalizi, bolesnici liječeni transplantacijom, osobe s HIV/HCV koinfekcijom) i nuspojavama liječenja.

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Adriana Vince, dr. med.
Zavod za virusni hepatitis
Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: avince@bfm.hr

1. EPIDEMIOLOGIJA VIRUSNIH HEPATITISA

Procjenjuje se da je 30 % stanovništva Zemlje (oko dvije milijarde osoba) bilo u kontaktu s HBV, a da je više od 360 milijuna ljudi kronično inficirano virusom hepatitis B. Hrvatska je zemlja niske prevalencije hepatitis B (<2 % stanovništva nositelji su HBsAg). Incidenција akutnog hepatitis B u Hrvatskoj je u posljednje tri godine manje od sto novootkrivenih slučajeva godišnje (najveći pad incidencije uočen je u adolescenata

i mladih odraslih osoba). Sličan trend pokazuje kretanje incidencije novootkrivenih HBsAg pozitivnih osoba (asimptomatskih vironoša i kronično oboljelih) (2). Na temelju podataka o seroprevalenciji HBsAg u različitim podskupinama stanovništva procjenjujemo da je u Hrvatskoj oko 20.000 do 30.000 stanovnika kronično zaraženo HBV-om. Uvođenje cijepljenja protiv hepatitis B u preadolescentnu dob prije 14 godina dovelo je do smanjenja incidencije i prevalencije hepatitis B u općoj populaciji, a najizrazitiji pad incidencije i preva-

lencije uočen je upravo u dobnim skupinama koje su obuhvaćene cijepljenjem, tj. u osoba koje sada imaju 15 do 25 godina.

Hepatitis D javlja se samo u osoba zaraženih virusom hepatitisa B no u Hrvatskoj nema prijavljenih slučajeva te bolesti.

Svjetska zdravstvena organizacija procjenjuje da je oko 1 % stanovništva svijeta zaraženo virusom hepatitisa C. Hrvatska je zemlja niske prevalencije (manje od 2 % stanovnika ima anti-HCV protutijela). Prevalencija anti-HCV protutijela u intravenskih korisnika droga iz Hrvatske kreće se u većini istraživanja od 30 % do 50 % (3,4). Incidencija novootkrivenih anti-HCV pozitivnih osoba u Hrvatskoj je u razdoblju od 2000. do 2007. godine bila relativno stabilna s oko 400 prijavi godišnje, a nakon 2008. godine dolazi do postupnog pada broja prijavi. Na temelju podataka o seroprevalenciji anti-HCV protutijela u različitim podskupinama stanovništva, procjenjujemo da je u Hrvatskoj između 35.000 i 45.000 stanovnika kronično zaraženo HCV-om.

U Hrvatskoj u zadnjem petogodišnjem razdoblju u prosjeku ima dvadeset prijavi hepatitisa A godišnje, a prevalencija anti-HAV protutijela u odraslog stanovništva iznosi oko 40 % (5).

U Hrvatskoj se godišnje prijavi nekoliko sporadičnih slučajeva hepatitisa E, uglavnom u osoba koje profesionalno dolaze u kontakt sa svinjama ili povratnika iz endemskih krajeva.

2. DIJAGNOSTIKA VIRUSNIH HEPATITISA

2.1. Serološka i molekularna dijagnostika virusnih hepatitisa

Dijagnostika akutnog i kroničnog hepatitisa B (KHB) započinje određivanjem HBsAg, anti-HBc i anti-HBs, dok ostale serološke biljege hepatitisa B treba određivati tek u drugom koraku, ako su nalazi HBsAg i/ili anti-HBc pozitivni (6,7). Pozitivan nalaz samo na anti-HBc potrebno je obvezno nadopuniti određivanjem HBV DNK.

U posljednje dvije godine pojavile su se nove indikacije samo za kvantifikaciju HBsAg (u IU/mL seruma/plazme) (8). Kvantifikacija HBsAg treba se koristiti komplementarno s određivanjem viremije za dvije indikacije: (i) razlikovanje statusa inaktivnog nositelja HBsAg od aktivnog kroničnog HBeAg-negativnog hepatitisa B u bolesnika s koncentracijom HBV DNK <2.000 IU/mL te za (ii) praćenje tijeka liječenja KHB s PEG IFN- α 2.

Metoda PCR-a u stvarnom vremenu ostaje i dalje metoda izbora za detekciju i kvantifikaciju HBV DNK (7). Za potrebe određivanja rezistencije HBV-a na antivirusne lijekove preporučuju se metoda sekvenciranja nukleinskih kiselina i standardizirani testovi na principu kombinacije PCR-a i reverzne hibridizacije uz analizu minimalne skupine mutacija (M204V/I, L180M, A181T/V, N236T, I169T, V173L, M250V, T184G i S202I/G). Genotipizacija HBV-a ne preporučuje se kao obvezni dio preterapijske obrade bolesnika (9).

Testiranje za HCV započinje određivanjem specifičnih protutijela probirnim enzimskim imunotestovima ili brzim tzv. *point-of-care* (POC) testovima koji omogućuju dijagnostiku HCV infekcije izvan standardnih zdravstvenih ustanova (10). Sve osobe s pozitivnim probirnim anti-HCV testom treba testirati na prisutnost HCV RNK ili antigena virusne kapside. Potvrđene anti-HCV testove treba koristiti samo kao dodatne testove koji će potvrditi ili isključiti značenje reaktivnih rezultata probirnih enzimskih imunotestova u osoba koje su HCV RNK negativne.

Metoda PCR-a u stvarnom vremenu za detekciju i kvantifikaciju HCV RNK ostaje metoda izbora za određivanje virusne kinetike tijekom liječenja kroničnog hepatitisa C (KHC) (7,11). U bolesnika liječenih inhibitorima proteaze kod kojih se primjenjuje individualni pristup liječenju, određivanje virusne kinetike temelji se na molekularnim testovima s LLOQ \leq 25 IU/mL i LLOD u rasponu od 10-15 IU/mL (11). S obzirom na jednostavniju interpretaciju rezultata, u praćenju virusne kinetike tijekom trojne terapije preporučuje se korištenje molekularnih testova s identičnim LLOD i LLOQ.

Određivanje rezistencije HCV-a na inhibitore proteaze metodom sekvenciranja gena za NS3/4A proteazu za sada nije dio obveznog dijagnostičkog praćenja bolesnika liječenih trojnom terapijom, jer dokaz rezistentnih kvazispicijesa ne utječe na algoritam liječenja (12).

Također, za sada ne postoje dostatni dokazi o potrebi uvođenja subtipizacije HCV-a u obveznu preterapijsku obradu bolesnika s KHC.

2.2. Određivanje polimorfizma promotora gena za IL-28B

Interleukin-28B (IL-28) ili interferon-lambda 3 (IFN- λ 3) je citokin koji se, zajedno s IL-29 (IFN- λ 1) i IL-28A (IFN- λ 2) ubraja u IFN tipa III tj. IFN- λ (13). Četiri neovisna genomska istraživanja pokazala su značajnu povezanost između prisutnosti SNP-a rs12979860 i rs809917 koji se nalaze u blizini gena za

IL-28B i učestalosti spontane eliminacije virusa te ishoda liječenja KHC s PEG IFN- α 2 i ribavirinom (14). Genotip IL-28 (posebice CC genotip SNP-a rs12979860) je važan prediktor postizanja SVR-a tijekom dvojne i trojne terapije KHC te važan prediktor virusne kinetike u bolesnika liječenih RGT-om (individualni pristup liječenju) (14,15). Stoga se genotipizacija IL-28B preporučuje u preterapijskoj obradi bolesnika s KHC.

Genotip IL-28B posebno je značajan dijagnostički parametar u terapijski-naivnih bolesnika s KHC prilikom dvojbe dvojna vs. trojna terapija. U slučaju dokaza T/T genotipa te u bolesnika sa C/C genotipom i cirozom, visokom koncentracijom HCV RNK i drugim čimbenicima slabog odaziva na terapiju preporučuje se trojna terapija (16). Biološka i klinička značajnost genotipa IL-28B dokazana je i u bolesnika s HIV/HCV koinfekcijom (17).

2.3. Procjena stadija fibroze

Zbog značajne prognostičke vrijednosti u svih se bolesnika u preterapijskoj obradi preporuča određivanje stadija fibroze, za što se mogu koristiti biopsija jetre ili neinvazivne metode. Biopsija jetre ima smisla ako će njen rezultat utjecati na daljnji postupak s bolesnikom bilo da pomaže u procjeni omjera koristi i rizika, te modaliteta antivirusne terapije ili služi za definiranje prognoze. Stoga se smatra da biopsija jetre nije potrebna u bolesnika u kojih je izgledan visok postotak eradicacije virusa što se posebno odnosi na KHC bolesnike s G2 i G3 infekcijom odnosno KHC G1 naivne bolesnike u slučaju planiranja liječenja trojnom terapijom.

U neinvazivnoj dijagnostici stadija fibroze preporuča se kombinacija elastografije i jedne od seroloških metoda. Od seroloških metoda najviše su evaluirane APRI i Fibrotest, a od fizikalnih metoda tranzijentna elastografija (TE). U slučaju nepodudarnih nalaza treba učiniti biopsiju jetre ako će rezultat utjecati na daljnji postupak s bolesnikom. Nalaz TE može se smatrati pouzdanim kod bolesnika s vrijednostima ALT povišenim do 3 x iznad granice normale (18,19).

Prijelomne elastografske vrijednosti u KHC za stadij $F \geq 2 = 7,6$ kPa, za $F \geq 3 = 10,9$ kPa i za $F4$ (ciroza) = 15,3 kPa. U KHB prijelomne elastografske vrijednosti su ove: $F \geq 2 = 7,0$ kPa, za $F \geq 3 = 8,2$ kPa i za $F4$ (ciroza) = 11,3 kPa (20).

Ostale elastografske metode (ARFI i SWE) će vjerojatno imati sličnu pouzdanost kao i TE no potrebno je pričekati rezultate većih studija koje su u tijeku.

3. PRAĆENJE BOLESNIKA S VIRUSNIM HEPATITISOM

Sve bolesnike s kroničnim virusnim hepatitisom, i KHC i KHB, neophodno je redovito pratiti u pre-terapijskom, terapijskom, ali i post-terapijskom razdoblju.

Kliničko praćenje u pre-terapijskom razdoblju obuhvaća manju skupinu bolesnika bez indikacije za početak liječenja bilo zbog nezadovoljenih kriterija za početak liječenja (primjerice viremija < 2.000 IU/mL u KHB bolesnika) ili dogovorna odgoda početka liječenja (primjerice niska fibroza, F1 u KHC bolesnika). U tih se bolesnika preporuča biokemijsko i molekularno praćenje u 6-mjesečnim intervalima te jednogodišnja evaluacija fibroze neinvazivnim metodama.

Terapijsko praćenje bolesnika podrazumijeva biokemijsku (ALT) i molekularnu procjenu učinka liječenja kao i pojavu te klasifikaciju nuspojava. U KHC bolesnika ALT i HCV RNK potrebno je odrediti u nekoliko vremenskih točaka: prije terapije, nakon 4, 12 i 24 tjedna liječenja, na kraju liječenja te 6 mjeseci nakon završenog liječenja. KHB bolesnici prate se biokemijskim (ALT), serološkim i molekularnim testovima. Tijekom i nakon liječenja pegiliranim interferonom u 6-mjesečnim intervalima potrebno je određivanje HBeAg i anti-HBe (za HBeAg pozitivne) te razine HBsAg i HBV DNK (za obje podskupine KHB bolesnika) (21). U pojedina u kojih je HBsAg nemjerljiv potrebno je određivanje anti-HBs u 6-mjesečnim intervalima. Bolesnici liječeni analogima nukleoz(t)ida moraju biti praćeni istim serološkim i molekularnim testovima ali tijekom cijelog razdoblja liječenja: serološki u 6-mjesečnim, a molekularno u 3-mjesečnim intervalima.

S ciljem poboljšanja vjerodostojnosti ali i tumačenja rezultata molekularne virološke dijagnostike preporučuje se da se za svakog bolesnika dijagnostika provodi istim testom i po mogućnosti u istom laboratoriju (22).

KHC i KHB bolesnike u stadiju ciroze jetre potrebno je kontinuirano nadzirati s ciljem pravodobne procjene dekompenzacije osnovne bolesti ili razvoja hepatocelularnog karcinoma (HCC). Alfa-feto protein (AFP) i ultrazvuk jetre poželjno je kontrolirati u 6-mjesečnim intervalima od visoko ekspertnog dijagnostičara (radiologa ehosonografičara i/ili gastroenterologa ehosonografičara) u dijagnostičkom centru visokog volumena ultrazvučnih pregleda. Sve suspektne promjene parenhima jetre potrebno je nadopuniti drugom slikovnom dijagnostikom (MSCT, MR).

4. LIJEČENJE VIRUSNIH HEPATITISA

4.1. Hepatitis B

Indikacijsko područje kao i terapijski protokoli u liječenju bolesnika s KHB nisu se bitnije mijenjali. Liječenje se i nadalje preporuča (9, 23-26):

- bolesnicima s fulminantnim oblikom akutnog hepatitisa B koji čekaju transplantaciju jetre
- bolesnicima s KHB: HBeAg pozitivnim i HBeAg negativnim u slučaju viremije >2.000 IU/mL. Bolesnike s ikteričnim "flare up-om" treba liječiti odmah analogima nukleot(z)ida
- bolesnicima s kompenziranom cirozom jetre
- bolesnicima s dekompenziranom cirozom jetre (antivirusna terapija je potrebna neovisno o visini viremije)
- bolesnicima s transplantiranom jetrom s ciljem prevencije reinfekcije HBV-a
- bolesnicima s dokazanim reinfekcijom nakon transplantacije jetre
- zdravstvenim radnicima s blagim KHB
- osoba s blagim KHB u zatvorenim ustanovama (za mentalno zaostale osobe)
- osobama s ekstrahepatičnim HBV manifestacijama
- bolesnicima s HIV koinfekcijom
- bolesnicima s HCV koinfekcijom
- bolesnicima s HDV koinfekcijom
- bolesnicima na hemodijalizi i bolesnicima s transplantiranim bubregom
- bolesnicima na imunosupresivnoj terapiji i kemoterapiji
- djeci s KHB
- trudnicama s KHB: za vrijeme trudnoće kontraindiciran je standardni i pegilirani interferon alfa. Obavezan je razgovor s trudnicom o sigurnosti terapije za vrijeme trudnoće. Žene koje planiraju trudnoću odmah a nemaju uznapredovalu cirozu trebaju odgoditi terapiju dok ne rode. Zbog rizika "flare up-a"

potrebno je pažljivije praćenje žena koje za vrijeme trudnoće nisu liječene kao i u žena kod kojih je terapija prekinuta iz bilo kojih razloga za vrijeme trudnoće ili rano nakon poroda

- bolesnicima s HCC-om
- bolesnicima s rezistencijom na lijekove: ponajprije provjeriti suradljivost zatim učiniti test rezistencije koji dokazuje virusne mutante.

Cilj terapije KHB je postići trajnu supresiju virusne replikacije i tako spriječiti progresiju bolesti prema cirozi i HCC-u. Terapija izbora su pegilirani interferon alfa-2a ili lijekovi s visokom genetskom barijerom za nastanak rezistencije (entekavir i tenofovir). Trajanje terapije je 48 tjedana za pegilirani interferon alfa-2a, odnosno doživotno kod primjene nukleoz(t)id analoga, odnosno do anti-HBs serokonverzije, odnosno 6-12 mjeseci nakon HBeAg/anti HBe serokonverzije. S obzirom na nemogućnost potpune eradikacije HBV i na njegov visoki onkogeni potencijal koji se zadržava u određenoj mjeri i u slučaju nestanka HBsAg, sve bolesnike treba trajno kontrolirati i nakon završene terapije (27).

4.2. Hepatitis C

Indikacijsko područje bolesnika s kroničnim hepatitisom C (KHC) nije se bitnije mijenjalo u odnosu na smjernice Hrvatske konsenzus konferencije 2009.

- a) Terapija se preporuča za bolesnike:
- 1) s akutnom infekcijom;
 - 2) s povišenim vrijednostima ALT-a;
 - 3) s normalnim vrijednostima ALT-a i F_{≥2} (META-VIR) ili ekvivalent neinvazivne metode procjene fibroze;
 - 4) ranijih nonrespondera i relapsa G1;
 - 5) s kompenziranom cirozom jetre te
 - 6) na programu kronične hemodijalize.

Tablica 1.

Pojmovi u praćenju virusološkog odgovora tijekom liječenja kroničnog hepatitisa C

Naziv	Virusološko značenje
Relaps	HCV RNK nedetektabilna na kraju liječenja, pozitivna 6 mjeseci po završetku liječenja
Parcijalni odgovor (partial response)	HCV RNK snižena >2 log ₁₀ nakon 12 tjedana, pozitivna nakon 6 mjeseci terapije ili na kraju terapije
Null-response	HCV RNK snižena za manje od 2 log ₁₀ nakon 12 tjedana terapije
EVR (early viral response)	Nedetektabilna HCV RNK nakon 12 tjedana liječenja
RVR (rapid viral response)	Nedetektabilna HCV RNK nakon 4 tjedna liječenja
eRVR (extended rapid viral response)	Nedetektabilna HCV RNK nakon 4 i 12 tjedana liječenja
EVR (early viral response)	Nedetektabilna HCV RNK nakon 12 tjedana liječenja
DVR (delayed viral response)	Detektabilna HCV RNK nakon 12 tjedana liječenja, nedetektabilna nakon 24 tjedna liječenja
ETR (end of treatment response)	Nedetektabilna HCV RNK na kraju liječenja
eSVR (early sustained viral response)	Nedetektabilna HCV RNK 12 tjedana po završetku liječenja

b) Terapija dolazi u obzir za bolesnike:

- 1) s teškim ekstrahepatičnim manifestacijama HCV infekcije;
- 2) s HBV koinfekcijom;
- 3) s HIV koinfekcijom;
- 4) nakon minimalno 6 mjeseci apstinencije od alkohola ili intravenske primjene opojnih droga s/bez supstitucijske terapije te
- 5) s transplantiranom jetrom

c) Terapija se ne preporuča u bolesnika:

- 1) s fulminantnim hepatitisom;
- 2) s normalnim ALT-om bez prisutne fibroze;
- 3) s transplantiranim bubregom te
- 4) trudnica.

4.2.1. Akutni hepatitis C

Liječenje se provodi pegiliranim interferonom alfa-2a/2b u trajanju 24 tjedna ako je HCV RNK detektabilna u serumu dulje od 12 tjedana od početka bolesti (prve pojave povišenih vrijednosti aminotransferaza).

4.2.2. Kronični hepatitis C genotip 1 (KHC G1)

Bitne promjene u liječenju bolesnika s kroničnim hepatitisom C prema smjernicama iz 2009. odnose se na bolesnike s genotipom 1, gdje je došlo do registracije novih lijekova, tzv. inhibitora proteaza prve generacije *boceprevira* i *telaprevira* koji se sada primjenjuju u kombinaciji s pegiliranim interferonom alfa2a/2b i ribavirinom (28-33).

4.2.2.1. Liječenje naivnih bolesnika s KHC G1

Liječenje naivnih KHC G1 bolesnika obvezno se temelji na analizi stadija fibroze (biopsija ili elastografija), genotipu IL-28 (polimorfizam rs12979860), brzom virološkom odgovoru (RVR) i dobi bolesnika.

- a. U bolesnika sa F1 (Metavir) preporučuje se dvojnna terapija s PEG IFN- α 2 i ribavirinom ili pričekati učinkovitije lijekove.
- b. U bolesnika sa F2 preporuča se liječenje dvojnno terapijom tj. kombinacijom PEG IFN- α 2a/2b i ribavirina. Međutim, u bolesnika s kombinacijom nepovoljnih prediktora za ishod liječenja (>40 godina, non-CC genotip za IL-28B i bez RVR-a) preporuča se nastavak liječenja trojnom terapijom, tj. kombinacijom PEG IFN- α 2a/2b, ribavirina i inhibitora proteaze (*boceprevir* ili *telaprevir*).
- c. U bolesnika sa F3 i F4 preporuča se trojna terapija s PEG IFN- α 2a/2b, ribavirinom i inhibitorom proteaze.

4.2.2.2. Liječenje bolesnika s KHC G1 koji su prethodno neuspješno liječeni

Pri odabiru terapije prethodno liječenih bolesnika s KHC G1 potrebno je uzeti u obzir vrstu virusološkog odgovora na prethodno liječenje i stadij fibroze.

- a. U bolesnika s ranijim *relapsom* preporuča se primjena trojne terapije.
 - U *relapsa bez ciroze* (F1-F3) preporuča se primjena PEG IFN- α 2a/b, ribavirina i inhibitora proteaze (*boceprevir* 4+32+12 tjedana ili *telaprevir* 12+12*+24 tjedna). Terapija *relapsa* s *telaprevirom* koji postignu eRVR traje ukupno 24 tjedna, dakle, u tih se bolesnika može primijeniti skraćeni protokol.
 - U *relapsa s cirozom* (F4) također se preporuča trojna terapija, tj. primjena *boceprevira* prema shemi 4+44 tjedna odnosno *telaprevira* 12+36 tjedana.
- b. U bolesnika s *parcijalnim odgovorom* odluka o liječenju ovisi o stadiju fibroze.
 - U bolesnika s F1 (*Fibrosan* <7,5 kPa), preporuča se čekati učinkovitije lijekove.
 - U bolesnika s F2 i F3 (*Fibrosan* >7,5 kPa), preporuča se primjena trojne terapije, tj. primjena *boceprevira* (4+32+12 tjedana) ili *telaprevira* (12+36 tjedana).
 - U bolesnika s kompenziranom cirozom (F4) preporučuje se trojna terapija s *boceprevirom* (4+44 tjedna) ili *telaprevirom* (12+36 tjedana).
- c. U *nul-respondera*, s obzirom na skromne terapijske rezultate (15-30% SVR), preporuča se čekati učinkovitije lijekove. Međutim, u bolesnika s F3 i F4, (*Fibrosan* >9,5 kPa), može se razmotriti započinjanje liječenja s *lead-in* fazom, tj. kombinacijom PEG IFN- α 2 i ribavirina tijekom 4 tjedna te odrediti početni pad viremije. U bolesnika sa smanjenjem viremije >1 log₁₀ IU HCV RNK po mL tijekom *lead-in* faze, preporuča se nastaviti trojnu terapiju, tj. primijeniti *boceprevir* (4+44 tjedna) ili *telaprevir* (12+36 tjedana). Ako je sniženje viremije tijekom *lead-in* faze bilo <1 log₁₀ IU HCV RNK, preporuča se prekid terapije.
- d. U bolesnika s *nepoznatim virusološkim odgovorom* na prethodno liječenje može se razmotriti započinjanje liječenja s *lead-in* fazom (kao u *nul-respondera*). U bolesnika s nepoznatim odgovorom i cirozom, preporuča se primjena trojne terapije, tj. *boceprevira* (4+44 tjedna) ili *telaprevira* (12+36 tjedana).

4.2.3. Kronični hepatitis C ne-1 genotip (G2, G3, G4, G5 i G6)

Standard liječenja novootkrivenih bolesnika s KHC uzrokovanim genotipovima virusa 2, 3, 4, 5 i 6 (ne-1 genotipovi) i nadalje je kombinacija PEG IFN- α 2 i ribavirina (11,33,34). Podaci za telaprevir i boceprevir u toj skupini bolesnika za sada nisu zadovoljavajući i temelje se uglavnom na *in vitro* ispitivanjima ili na malim skupinama bolesnika (35-37).

S obzirom na nepostojanje učinkovitijih protokola liječenja za KHC bolesnike s ne-1 G infekcijom sve se češće preporuča individualan pristup liječenju ovisno o kinetici viremije tijekom terapije, tj. RGT te se, u odnosu na zadnje prihvaćene Hrvatske smjernice preporuča tek manja modifikacija dužine liječenja (33,34).

Protokol i dužinu liječenja naivnih KHC bolesnika potrebno je odrediti ovisno o genotipu infekcije, IL28B genotipu, bazalnoj viremiji, stadiju fibroze te kinetici viremije tijekom liječenja

4.2.3.1. HCV G2 i G3 (METAVIR F \leq 3; BEZ negativnih ko-faktora) ovisno o bazalnoj viremiji:

- *niska vremija* (<600.000 IU/mL) = PEG-IFN alfa 2 i RBV tijekom 16 tjedana ako je postignut RVR uz svjesnost činjenice da je mogućnost relapsa veća nego da se liječenje provodi tijekom 24 tjedana. Ako je HCV RNK u 4. tjednu liječenja još uvijek prisutna, liječenje se provodi tijekom 24 tjedna.
- *visoka vremija* (>600.000 IU/mL) = PEG-IFN alfa 2 i RBV tijekom 24 tjedna, ako je postignut RVR ili minimalno kompletan rani virološki odgovor (cEVR, HCV RNK negativna nakon 12 tjedana liječenja). Ako nije postignut RVR, a rani virološki odgovor je parcijalan (pEVR, HCV RNK mjerljiva ali za >2 log manja u odnosu na bazalnu), liječenje produžiti na 48 tjedana ako je postignut odgođeni virološki odgovor (DVR, HCV RNK negativna nakon 24 tjedna liječenja). To se posebno odnosi na CC homozigote za IL28B. Ako nije postignut ni RVR, ni cEVR ni pEVR niti DVR, liječenje se prekida nakon 24 tjedna liječenja.

4.2.3.2. HCV G2 i G3 (METAVIR F \leq 3; s prisutnim jednim ili više negativnih ko-faktora) neovisno o bazalnoj viremiji = PEG-IFN alfa 2 i RBV tijekom 24 tjedna, ako je postignut RVR ili minimalno cEVR (HCV RNK negativna nakon 12 tjedana liječenja). Ako nije postignut RVR ali je postignut pEVR, liječenje produžiti na 48 tjedana uz uvjet da postoji i DVR i CC homozigotnost na IL28B. Ako nije postignut ni RVR, ni cEVR ni pEVR niti DVR, liječenje se prekida nakon 24 tjedna liječenja.

4.2.3.3. HCV G2 ili G3 (METAVIR S>3) neovisno o bazalnoj viremiji = PEG-IFN alfa 2 i RBV tijekom 48 tjedana uz postignut cEVR ili pEVR (uz DVR). Ako nema DVR, liječenje se prekida nakon 24 tjedna.

4.2.3.4. HCV G4, G5 i G6, neovisno o stadiju fibroze ili bazalnoj viremiji = PEG-IFN alfa 2 i RBV tijekom 48 tjedana, ako je postignut cEVR. Ako je postignut pEVR mora biti postignut DVR inače se liječenje prekida nakon 24 tjedna.

5. LIJEČENJE VIRUSNIH HEPATITISA KOD SPECIJALNIH POPULACIJA

5.1. Djeca

U djece s KHB liječenje se preporuča u HBeAg pozitivnih i HBeAg negativnih s HBV DNK >2.000 IU/mL i patološkim aminotransferazama >2x i histološki dokazanom umjerenom i/ili jakim upalom i fibrozom (24). Lijek izbora za djecu još uvijek je konvencionalni interferon alfa (5-6 MU/m², 3x tjedno kroz 16-24 tjedana) (24,38). U slučaju kontraindikacije za liječenje interferonom preporuča se lamivudin (3mg/kg/dan, maksimalno 100 mg svakodnevno) s napomenom njegove manje učinkovitosti i značajnog rizika razvoja rezistencije. U djece starije od 12 godina može se primijeniti tenofovir (245 mg/dan) ili adefovir (10 mg/dan).

U djece s KHC (HCV RNK pozitivna preko 6 mjeseci) terapija je indicirana u djece starije od 3 godine u slučaju postojanja značajne fibroze (11,39). Preporučeno liječenje je kombinacijom PEG IFN- α 2b u dozi 60 mcg/m²/1x tjedno uz ribavirin 15 mg/kg/dan podijeljeno u 2 doze svakodnevno. Za G2 i G3 predviđeno trajanje terapije je 24 tjedna, a za G1 i G4 48 tjedana (11,39).

5.2. Bolesnici na dijalizi

Sve bolesnike koji se liječe kroničnom hemodijalizom i koji su kandidati za transplantaciju bubrega potrebno je testirati na HCV i HBV. U negativnih bolesnika testiranje na HCV potrebno je ponavljati u 6-mjesečnim intervalima, a HBV negativne treba procijepiti.

Odluku o liječenju KHC bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega (KZB) potrebno je temeljiti na mogućoj dobrobiti i riziku terapije i posebno uzeti u obzir očekivano trajanje života, popratne bolesti te mogućnost transplantacije bubrega (40). KHC pozitivne bolesnike s transplantiranim bubregom potrebno je liječiti interferonom samo ako je dobrobit terapije bitno veća od rizika odbacivanja presatka (40).

- KHC bolesnike s KZB stadija 1 i 2 treba liječiti kao bolesnike u općoj populaciji (dvojna ili trojna terapija) uz napomenu da se doza ribavirina određuje prema toleranciji bolesnika
- KHC bolesnike s KZB stadij 3, 4 i 5 koji još nisu na hemodijalizi treba liječiti monoterapijom s PEG IFN- α 2, a dozu lijeka treba prilagoditi preostaloj funkciji bubrega
- KHC bolesnike s KZB u stadiju 5 i na programu kronične hemodijalize može se razmotriti liječenje s monoterapijom PEG IFN- α 2.

5.3. Bolesnici s transplantiranom jetrom

5.3.1. Hepatitis B

U svrhu prevencije recidiva hepatitisa B nakon transplantacije jetre u pretransplantacijskom razdoblju potrebno je liječiti sve bolesnike s KHB (sa H CC ili bez HCC-a) primarno analogima nukleoz(t)ida, a prvi izbor su tenofovir i entekavir (43,44). Interferonom se mogu liječiti bolesnici s cirozom jetre Child A. Odabir lijeka, doza i duljina liječenja istovjetni su kao i u općoj populaciji.

Imunoprofilaksa HBIG-om (specifični antiHBs IgG) provodi se prema slijedećem protokolu:

- Intraoperativno, u anhepatalnoj fazi 10.000 i.j. HBIG-a intravenski svim bolesnicima;
- Prvih 7 dana nakon transplantacije HBIG se daje ovisno o viremiji prije transplantacije jetre:
 - Ako je HBV DNK $\geq 10^5$ kopija/mL daje se 5.000-10.000 i.j HBIG-a/dan
 - Ako je HBV DNK bila negativna ili $< 10^5$ kopija/mL daje se 2.500 i.j HBIG-a/dan

Dvojna imunoprofilaksa (HBIG i NA) preporuča se u svih KHB bolesnika s transplantatom (41,44).

Prestanak imunoprofilakse HBIG-om preporuča se samo u KHB bolesnika koji su pretransplantacijski bili HBV DNK negativni odnosno imali nisku viremiju. HBV se nalazi u jetri i ekstrahepatalno i uvijek se može reaktivirati te je u svih bolesnika neophodna doživotna profilaksa odnosno terapija (43,44).

Postoperativnu kontrolu titra antiHBs potrebno je u prvih 6 mjeseci obavljati u 1-mjesečnim intervalima. U pretransplantacijski visoko replikativnih pojedinaca titar antiHBs održava se na ≥ 500 IU/L u prva tri mjeseca, a potom kontinuirano ≥ 100 IU/L. HBIG se daje ili prema titru anti HBs ("on demand") ili kontinuirano 1.000-2.000 i.j. mjesečno. HBIG se posttransplantacijski može davati i intramuskularno 400-800 i.j. tjedno ili mjesečno također ovisno o antiHBs titru u bole-

snika. U slučaju dvojne (HBIG i NA) imunoprofilakse nakon transplantacije jetre zadovoljavajući je titar antiHBs 50-100 IU/L.

Recidiv HBV-a dijagnosticira se nalazom pozitivnog HBsAg u serumu uz negativnu HBV DNK te je tada odmah potrebno dati višu dozu HBIG-a. U slučaju recidiva HBV nakon OTJ ne daje se interferon. Vrsta imunosupresije ne utječe na recidiv i preživljavanje presatka. Kod progresivnog recidiva bolesti indicirana je retransplantacija (41-44).

5.3.2. Hepatitis C

Reinfekcija HCV-om javlja se u gotovo svih bolesnika s mjerljivom viremijom u vrijeme transplantacije, a težina recidiva i progresija bolesti izvanredno su varijabilni i često ubrzani (45-47). Uspješno liječenje HCV infekcije povezano je s povoljnim učinkom na preživljenje presatka i primatelja, a preporučuje se u bolesnika s histološki potvrđenim recidivom HCV infekcije (48).

Predložene su četiri strategije antivirusnog liječenja: (1) pred-transplantacijska antivirusna terapija s ciljem gubitka viremije prije transplantacije; (2) profilaktička post-transplantacijska antivirusna terapija započeta za vrijeme transplantacije s ciljem preveniranja reinfekcije presatka; (3) preemtivna terapija u ranom post-transplantacijskom razdoblju (u prvih 8 tjedana prije biokemijskih i histoloških pokazatelja bolesti) te (4) post-transplantacijska antivirusna terapija kod histološki potvrđenog hepatitisa (11).

U terapiji se primjenjuje PEG IFN- α 2 u standardnoj dozi i ribavirin čija se doza prilagođava klirensu kreatinina, jer je u post-transplantacijskom razdoblju često prisutna bubrežna insuficijencija. Terapija se provodi tijekom 48 tjedana neovisno o genotipu virusa i povezana je s većim rizikom pojave komplikacija i nuspojava u usporedbi s bolesnicima bez transplantata. Otvoreno je pitanje rutinske primjene faktora rasta i učinaka pojedinih imunosupresivnih lijekova.

5.4. HIV/HCV koinfekcija

Liječenje HCV infekcije u osoba zaraženih HIV-om pruža mogućnost eradikacije virusa tako da je svaka osoba s mjerljivom viremijom kandidat za liječenje (49).

Liječe se koinficirane osobe koje imaju: 1) opetovano povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, 2) stupanj fibroze F2 i veći bez obzira na vrijednosti aminotransferaza, i 3) više od 200 CD4+ T-limfocita u μ L

krvi. Ne liječe se osobe koje aktivno konzumiraju ilegalne droge, veće količine alkohola i boluju ili su bolovali od teže neuropsihijatrijske bolesti.

Preporuča se liječenje kombinacijom PEG IFN- α 2 i ribavirina prilagođenog tjelesnoj težini. U slučaju infekcije G1 i F3 i F4 preporuča se liječenje boceprevirom ili telaprevirom u kombinaciji s ribavirinom i PEG IFN- α 2. Uspješnost trojne terapije u koinficiranih bolesnika dokazana je u nekoliko preliminarnih istraživanja (50-53).

Pri liječenju bolesnika s HIV/HCV koinfekcijom potrebno je pažljivo evaluirati moguću toksičnost prouzročenu međudjelovanjem antiretrovirusnih lijekova i lijekova koji se koriste za liječenje KHC (uključujući i inhibitore proteaze).

6. NUSPOJAVE

U svih je bolesnika tijekom liječenja potrebno redovito (minimalno 1-mjesečno) praćenje zbog potencijalnih razvoja nuspojava. Praćenje obuhvaća klinički i laboratorijsku procjenu (kompletna krvna slika, aminotransferaze, bubrezna funkcija te lipidi i hormoni štitnjače ovisno o kliničkoj indikaciji). Preporuke za liječenje nuspojava trojne terapije KHC bolesnika a na osnovi relevantnih istraživanja su:

- Doziranje PEG IFN- α 2 i ribavirina treba smanjivati u odnosu na snižene razine leukocita, neutrofila, hemoglobina i trombocita
- Ako je primjena ribavirina prekinuta sedam ili više dana, potrebno je trajno prekinuti i primjenu blokatora HCV NS3/4 proteaze
- Primjenu blokatora HCV NS3/4 proteaze treba dozirati po principu sve ili ništa, odnosno ih primjenjivati u punoj dozi ili potpuno prekinuti
- Liječenje anemije kao nuspojave trojne terapije u početku se treba temeljiti na snižavanju doze ribavirina kod pacijenata s hemoglobinom <10 g/ dl.
- Primjena eritropoetina može biti opravdana kod pacijenata sa simptomatskom anemijom uzrokovanom terapijom PEG IFN/RBV sa ili bez boceprevira/telaprevira, kako bi se spriječilo daljnje smanjivanje doze ribavirina odnosno kako bi se spriječilo prekid terapije (54-55).

LITERATURA

1. Ostojic R, Vince A, Hrštic I i sur. Virusni hepatitis. Hrvatska konsenzus konferencija 2009. Acta Med Croatica 2009; 63: 349-57.

2. Kaić B. Impact of vaccination on vaccine-preventable disease burden in Croatia. Periodicum biologorum 2012; 114: 141-7.

3. Vilibić Čavlek T, Marić J, Katičić Lj, Kolarić B. Hepatitis C virus antibody status, sociodemographic characteristics, and risk behaviour among injecting drug users in Croatia. Cent Eur J Public Health 2011; 19: 26-9.

4. Katalinić D, Kuzman M, Markelić M, Mayer D. Izvješće o osobama liječenim zbog zlorabe psihoaktivnih droga u Hrvatskoj u 2010. godini. HZJZ, MZSS 2011.

5. Vilibić-Cavlek T, Kucinar J, Ljubin-Sternak S, Kolaric B. Seroepidemiology of Hepatitis A in the Croatian Population. Hepat Mon 2011; 11: 997-9.

6. Burek V. Laboratory diagnosis of viral hepatitis B and C. Acta Med Croatica 2005; 59: 405-12.

7. Židovec Lepej S, Dušek D, Budimir J, Vince A. [Molecular diagnosis of hepatitis C and hepatitis B infection]. Acta Med Croatica 2009; 63: 361-9.

8. Chan HL, Thompson A, Martinot-Peignoux M i sur. Hepatitis B surface antigen quantification: why and how to use it in 2011 – a core group report. J Hepatol 2011; 55: 1121-31.

9. 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.

10. Shivkumar S, Peeling R, Jafari Y, Joseph L, Pant Pai N. Accuracy of rapid and point-of-care screening tests for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2012; 157: 558-66.

11. Ghany MG, Strader DB, Thomas DI, Seeff LB. American Association for the Study of the Liver Disease. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: An update. Hepatology 2009; 49: 1335-74.

12. Strahotin CS, Babich M. Hepatitis C variability, patterns of resistance, and impact on therapy. Adv Virol 2012; doi: 267483.

13. Kottenko SV. IFN- λ s. Curr Opin Immunol 2011; 23: 583-90.

14. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association of the Study of Liver Diseases. Hepatology 2011; 54: 1433-44. doi: 10.1002/hep.24641 Use and Interpretation of HCV RNA Results During Triple Therapy was added to the online version at www.aasld.org on page 10 on January 11, 2013.

15. Lange CM, Zeuzem S. IL28B single nucleotide polymorphism in the treatment of hepatitis C. J Hepatol 2011; 55: 692-701.

16. Rallón NI, Soriano V, Naggie S i sur. Impact of IL28B gene polymorphisms on interferon- λ 3 plasma levels during pegylated interferon- α /ribavirin therapy for chronic hepatitis C in patients coinfecting with HIV. J Antimicrob Chemother 2012; 67: 1246-9.

17. Lai M, Afdhal NH. Clinical utility of interleukin-28B testing in patients with genotype 1. Hepatology 2012; 56: 367-72.

18. Oliveri F, Coco B, Ciccorossi P i sur. Liver stiffness in the hepatitis B virus carrier: A non-invasive marker of liver disease influenced by the pattern of transaminases. World J Gastroenterol 2008; 14: 6154-62.

19. Tapper EB, Cohen EB, Patel K i sur. Levels of alanine aminotransferase confound use of transient elastography to diagnose fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 932-7.
20. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: A meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol* 2011; 54: 650-9.
21. Moucari N, Korevaar A, Lada O i sur. High rates of HBsAg seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients responding to interferon: a long-term follow-up study. *J Hepatol* 2009;50: 1084-92.
22. Vermehren J, Kau A, Gartner BC, Gobel R, Zeuzem S, Sarrazin C. Differences between two real-time PCR-based hepatitis C virus (HCV) assays (RealTime HCV and Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan) and one signal amplification assay (Versant HCV RNA 3.0) for RNA detection and quantification. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 3880-91.
23. Bradarić N, Pavić I, Kuzmičić N, Bradarić I. Hepatitis B: Koga liječiti? *Acta Med Croat* 2009; 63: 385-9.
24. Lok ASF, McMahon BJ. AASLD Practice guideline update: Chronic Hepatitis B Update 2009. www.asald.org dostupno 20.05.2013.
25. Laiw YF, Kao JH, Piratvisuth T i sur. Asian-Pacific consensus statement on management of chronic hepatitis B: a 2012 update. <http://www.gxztc.com/upload/2012/0928/3.pdf>. dostupno 20.05.2012
26. EASL Clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50: 227-42.
27. Tong MJ, Hsu L, Chang PW i sur. Evaluation of current treatment recommendations for chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 829-35.
28. Poordad F, McCone Jr, Bacon BR, *et al.* for SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195-1206.
29. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G *et al* for ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405-2416.
30. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH i sur. Telaprevir in combination with peginterferon alfa 2a and ribavirin for 24 and 48 weeks in treatment-naïve genotype 1 HCV patients who achieved an extended rapid virological response: final results of Phase 3 ILLUMINATE study (Abstract LB-2). *Hepatology* 2010; 52: 401A.
31. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E *et al.* for HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1207-71.
32. Zeuzem S, Andreone P, Pol S i sur. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417-28.
33. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 245-64.
34. Ostojić R, Vince A, Hrستیć I i sur. Viral hepatitis. Croatian consensus conference - 2009. *Acta Med Croatica* 2009; 63: 349-57.
35. Foster GR, Hezode C, Bronowicki JP i sur. Telaprevir alone or with peginterferon and ribavirin reduces HCV RNA in patients with chronic genotype 2 but not genotype 3 infections. *Gastroenterology* 2011; 141: 881-9.
36. Silva MO, Treitel M, Graham DJ i sur. Antiviral activity of boceprevir monotherapy in treatment-naïve subjects with chronic hepatitis C genotype 2/3. *J Hepatol* 2013 Feb 27. doi:pii: S0168-8278(13)00140-2. 10.1016/j.jhep.2013.02.018.
37. Benhamou Y, Moussalli J, Ratziu V i sur. Activity of telaprevir or in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment naïve genotype 4 hepatitis C patients. Final results of study C210. *Hepatology* 2010; 52(Suppl.): 719A-720A.
38. Giacchino R, Cappelli B. Treatment of viral hepatitis in children. *Exp Opin Pharmacother* 2010; 11: 889-903.
39. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N i sur. NASPGHAN Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatitis C Infection in Infants, Children, and Adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 838-55.
40. Dumortier J, Guillaud O, Gagnieu MC i sur. Anti-viral triple therapy with telaprevir in haemodialysed HCV patients; is it feasible? *J Clin Virol* 2013; 56: 146-9.
41. Čolic-Cvrlje V, Kocman B, Filipec-Kanižaj T i sur. Viral infections in liver transplantation. *Transpl Int* 2007; 20: 301:A850.
42. Čolić-Cvrlje V, Filipec Kanižaj T, Mrzljak A i sur. Transplantacija jetre kod hepatitis B infekcije. *Medix* 2011; 92/93: 244-7.
43. Fox AN, Terrault NA. The option of HBIG-free prophylaxis against recurrent HBV. *J Hepatol* 2012; 56: 1189-97.
44. Marzano A, Marengo P, Andreone P i sur. Pharmacokinetics and efficacy of intravenous or intramuscular hepatitis B immunoglobulins in prophylaxis of hepatitis B after liver transplantation. *Minerva Med* 2010; 101: 373-83.
45. Casanovas-Taltavull T, Ercila MG, Gonzalez CP i sur. Long-term immune response after liver transplantation in patients with spontaneous or post-treatment HCV-RNA clearance. *Liver Transpl* 2004; 10: 584-94.
46. Charlton M. Natural history of hepatitis C and outcomes following liver transplantation. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 585-62.
47. Bucuvalas JC, Alonso E. Outcome after liver transplantation: more than just survival rates. *Liver Transpl* 2005; 11: 7-9.
48. Berenguer M, Palau A, Aguilera V i sur. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant* 2008a; 8: 679-87.
49. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C co-infection in HIV-infected adults. Dostupno na URL adresi: <http://www.eacs.eu/guide/index.htm>. Datum pristupa informaciji: 14. travnja 2013.
50. Mallolas J, Pol S, Rivero A, i sur. Boceprevir plus peginterferon/ribavirin for the treatment of HCV/HIV co-infected patients: end of treatment (week 48) interim results. Program and abstracts of the 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 18-22, 2012; Barcelona, Spain. Abstract 50.
51. Sulkowski MS, Sherman KE, Soriano V i sur. Telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a/ribavirin in HCV/HIV co-infected patients: SVR24 final study results. Program and abstracts of the 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; November 9-13, 2012; Boston, Massachusetts. Abstract 54.

52. Cotte L, Braun J, Lascoux-Combe C, i sur. High Early Virological Response with Telaprevir-Pegylated-Interferon-Ribavirin in Treatment-experienced Hepatitis C Virus Genotype 1/HIV Co-infected Patients: ANRS HC26 TelapreVIH Study. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, March 3-6, 2013. Abstract 36.

53. Poizot-Martin I, Bellissant E, Piroth L, i sur. ANRS-HC27 BocepreVIH Interim Analysis: High Early Virologic Response with Boceprevir + Pegylated Interferon + Ribavirin in Hepatitis C Virus/HIV Co-infected Patients with Previous Failure to Pegylated Interferon + Ribavirin. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, March 3-6, 2013. Abstract 37.

54. Chopra A, Klein PL, Drinnan T, Lee SS. How to optimize HCV therapy in genotype 1 patients: management of side-effects. Liver Int. 2013; 33 Suppl 1: 30-4.

55. Kwo P, Lawitz E, McCone J i sur. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. Lancet 2010; 376: 705-16.

S U M M A R Y

VIRAL HEPATITIS CROATIAN CONSENSUS STATEMENT 2013

A. VINCE, I. HRSTIĆ, J. BEGOVAC, N. BRADARIĆ, V. ČOLIĆ-CVRLJE, M. DUVNJAK, O. ĐAKOVIĆ RODE, T. FILIPEC KANIŽAJ, I. GRGUREVIĆ, A. JAKLIN KEKEZ, B. KAIĆ, P. KES, I. KURELAC, S. MILIĆ, M. MOROVIĆ, A. MRZLJAK, R. OSTOJIĆ, M. POLJAK, J. SLAVIČEK, M. SMOLIĆ, D. ŠTIMAC^o, A. VČEV, B. VUCELIĆ and S. ŽIDOVEC LEPEJ

Croatian Consensus Conferences on Viral Hepatitis took place in 2005 and 2009. Considering the numerous novel concepts on the epidemiology, diagnosis and management of viral hepatitis (chronic hepatitis C genotype 1 in particular) that have emerged in the past four years, a new Croatian Consensus Conference on Viral Hepatitis was held in Zagreb on February 28, 2013. The abridged text of the Croatian Consensus Conference on Viral Hepatitis 2013 presents the new concepts on the epidemiology of viral hepatitis, serologic and molecular diagnosis of viral hepatitis, determination of the IL-28 gene promoter polymorphism, fibrosis grading, algorithm for patient diagnostic follow up, treatment of chronic hepatitis C (genotypes 1-6) and hepatitis B, treatment of special populations (children, dialysis patients, transplanted patients, individuals with HIV/HCV co-infection), and therapy side effects.