

# Hepatitis C

## *Hepatitis C*

**Rajko Ostojić**

Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju

Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatičeva 12

**Sažetak** Infekcija hepatitis C-virusom (HCV) vodeći je javnozdravstveni problem diljem svijeta. Nažalost, nakon akutne, do progresije u perzistentnu HCV-infekciju dolazi u velike većine zaraženih osoba (80%). Klinički je tijek HCV-infekcije podmakao i asimptomatski te se dijagnoza kroničnog C-hepatitisa najčešće postavi slučajno tijekom pregleda krvi kod rutinskih sistematskih pregleda. Inače, klinička definicija kroničnog hepatitisa odnosi se na upalu jetre koja, bez bitnog poboljšanja, traje dulje od 6 mjeseci. Dugoročne komplikacije HCV-infekcije su ciroza jetre i hepatocelularni karcinom. Upravo stoga su, danas, kronične bolesti jetre uzrokovane HCV-om najčešća i vodeća indikacija za transplantaciju jetre. Osnovni ciljevi liječenja hepatitisa C su eradicacija virusne infekcije i sprječavanje progresije bolesti. Današnji zlatni standard antivirusne terapije je kombinacija pegiliranog interferona i ribavirina, čija učinkovitost iznosi od 45 do 80% zavisno od inicijalnih obilježja bolesti. Samo poboljšanje terapije donijelo je povećanje neposrednih troškova liječenja virusnog hepatitisa, no uz dugoročne uštede u smanjenju troškova liječenja dekompenzirane jetrene bolesti uključujući transplantaciju jetre.

**Ključne riječi:** HCV-infekcija, dijagnostika, terapija

**Summary** Infection with hepatitis C virus (HCV) is a major global public health problem. Unfortunately, once established, the HCV infection persists in the vast majority of patients (80%). The clinical course of the disease is asymptomatic, with infection often identified only on routine biochemical screening. Chronic hepatitis implies viral infection and secondary inflammation that, without any significant improvement, persist for more than six months following the initial exposure. The long-term complications of chronic hepatitis C are cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Therefore, the end-stage liver disease associated with HCV infection is the most common indication for liver transplantation around the world. The main goals in the treatment of chronic hepatitis C are the eradication of the viral infection and prevention of progression to the end-stage liver disease. The current gold standard treatment is a combination of pegylated interferon and ribavirin, which achieve a sustained viral response in 45% to 80% of treated patients depending on patient characteristics. Improvements in therapy caused the increase in the costs of treatment of viral hepatitis, but with significant long-term savings in the treatment of advanced liver disease, including liver transplantation.

**Key words:** HCV infection, diagnostics, therapy

## *Etiologija*

Hepatitis C-virus (HCV) jednolančani je pozitivno usmjereni RNK-virus s ovojnicom, koji se svrstava u porodicu *Flavivirida*. Njegov se genom sastoji od 9.600 baza koje kodiraju poliprotein od 3.000 aminokiselina, a umnaža se s pomoću virusne RNK-polimeraze. Podložan je mutacijama tako da se stvaraju brojni mutanti istog virusa, koji se međusobno razlikuju u oko 10% slijeda genske sekvence (tzv. kvazispecijesi). Prema glavnomu filogenetskom stablu razlikujemo 6 glavnih tipova i više od 50 suptipova virusa koji su važni kako zbog epidemiološkog praćenja tako i zbog različitog odgovora na dostupnu antivirusnu terapiju (1, 2).

## *Patogeneza*

HCV je izoliran iz krvi, sline, urina, sjemene tekućine i ascitesa, a njegov najefikasniji put prijenosa je perkutani kontakt s infektivnom krvi i/ili krvnim derivatima, transplantacija tkiva i organa od inficiranog davatelja i uporaba kontaminiranog pribora pri iv. aplikaciji opojnih droga među ovisnicima. Ostali načini prijenosa HCV-infekcije su rjeđi. Primjerice, prevalencija HCV-protutijela među spolnim partnerima osoba koje imaju kroničnu HCV-infekciju iznosi oko 5% (3).

U jetrenim stanicama HCV obitava u citoplazmi, što je dokazano hibridizacijom *in situ*. Drugim riječima, virus se ne ugrađuje u genom hepatocita domaćina. Recentne su studije pokazale da se HCV nalazi i u mononuklearnim stanicama periferne krvi koje mogu poslužiti kao rezervoar za ponovnu reaktivaciju infekcije nakon prestanka

liječenja. Inače, funkcija pojedinih HCV-proteina bitna je u patogenezi infekcije, tako da nukleo-peptidni protein (core-C) regulira apoptozu hepatocita, interferira s intracelularnim metabolizmom lipida i lipoproteina te utječe na nastanak steatoze. S druge strane, nestrukturani protein NS5A regulira stanični odgovor na interferon. Zaključno, patogeneza samog jetrenog oštećenja visoko vjerojatno je posljedica direktnog citopatskog učinka virusnih proteina i imunskih mehanizama posredovanih citotoksičnim limfocitima (CTL) i citokinima. Naime, citotoksični CD8+ limfociti i pomoćnički CD4+ limfociti mogu se naći u svim dijelovima jetrenog reznjica kod kronične infekcije. Uloga stanica T u patogenezi bolesti potvrđena je i nalazom klonova CD3+ (marker svih stanica T), CD8+ i CD56+ koji liziraju autologne i alogene hepatocite. Budući da je CD56+ marker stanica NK, ova citotoksičnost nije ograničena na HLA-klasu I. Pomoćnički/indukcijski CD4+ limfociti T također imaju ulogu u modificiranju hepatocelularnog oštećenja kod kronične infekcije HCV-om (1-3).

## Epidemiologija

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije od kronične HCV-infekcije u svijetu boluje oko 170 milijuna ljudi ili 3% svjetske populacije, što je vjerojatno mnogo manji broj od stvarnoga. Naime, značajni dio HCV-infekcija ostaje klinički neprepoznat, a time i nezabilježen, jer oko 80% akutnih i najveći dio kroničnih infekcija, bar u svom početku, protječe bez simptoma ili s vrlo blagim simptomima bolesti. Stoga o učestalosti HCV-infekcije najčešće zaključujemo prema podacima o prevalenciji, koja se u svijetu regionalno razlikuje i kreće od 0,01 do 0,1% u Velikoj Britaniji i Skandinaviji do 17 - 26% u Egiptu (4). Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo temeljenim na prijavama oboljenja od zaraznih bolesti, godišnje se u našoj državi prijavljuje oko 200 novooboljelih od hepatitisa C i približno isti broj kroničnih nositelja virusa, dok se postotak HCV-pozitivnih osoba u općoj populaciji procjenjuje na 1,3% (5).

Prevalencija HCV-infekcije značajno varira u pojedinim visokorizičnim skupinama. Najviša stopa anti-HCV-protutijela (60-90%) nalazi se u osoba s obilnom ili ponovljenom direktnom perkutanom izloženošću, poput iv. ovisnika, oboljelih od hemofilije (liječenih prije 1985. godine odnosno prije uvođenja metoda inaktivacije virusa u pripravcima za zgrušavanje krvi) ili onih koji su primili više transfuzija krvi i/ili krvnih preparata (prije 1992. godine, a kada su uvedeni testovi za detekciju HCV-infekcije). Srednja učestalost od oko 20% nalazi se u osoba kod kojih je došlo do manje, ali ponovljene perkutane izloženosti poput pacijenata na hemodijalizi. Nisku učestalost (1-10%) imaju osobe s inaparentnom parenteralnom ili permukoznom ekspozicijom, poput osoba s visokorizičnim spolnim kontaktima i onih u bliskom obiteljskom kontaktu s inficiranom osobom. Kod sporadičnih perkutanih ekspozicija, poput onih kod zdravstvenih djelatnika, učestalost infekcije ne prelazi 1% (2, 4).

## Klinička slika

Svi oblici jetrenih bolesti mogu se dijagnosticirati kod HCV-infekcije: asimptomatsko povišenje aminotransferaza; akutni hepatitis; fulminantni hepatitis; kronični hepatitis; ciroza jetre sa svim njezinim komplikacijama; hepatocelularni karcinom (HCC). S druge strane, HCV je otkriven 1989. godine, tako da se sadašnje spoznaje o prirodnom tijeku bolesti zasnivaju na studijama i kliničkom iskustvu starijima svega petnaestak godina. U svakom slučaju, uobičajeno je prikazati HCV-infekciju u sljedeća tri oblika: akutna infekcija; kronična infekcija; ekstrahepatičke manifestacije (6-8).

### Akutna infekcija

Akutna se HCV-infekcija u kliničkoj praksi rijetko prepoznaje jer samo trećina bolesnika ima nespecifične simptome poput umora, mučnine i tupe boli u desnome gornjem abdominalnom kvadrantu, dok se ikterus javlja tek u 20% oboljelih. Inkubacija bolesti prosječno traje 6 do 7 tjedana. Do pojave virusnoga genskog materijala u krvi (HCV-RNK) dolazi već 10 do 14 dana od infekcije, pa je to i prvi test koji postaje pozitivan, dok je prosječno vrijeme do pojave anti-HCV-protutijela 8 do 9 tjedana. Biokemijsko praćenje pokazuje fluktuiranje serumskih vrijednosti aminotransferaza do konačne normalizacije ili prelaska u kronični hepatitis. Šanse za eliminaciju virusa u bolesnika s klinički manifestnim akutnim hepatitisom C ovisе o dobi, spolu, veličini inokuluma i genskim faktorima. Prema nekim studijama, osobe mlađe od 20 godina imaju šansu do 70% za eliminaciju virusa nakon akutne infekcije, dok najveći rizik prelaska u kroničnu infekciju imaju stariji bolesnici s posttransfuzijskim hepatitisom. Fulminantni oblici bolesti su izrazito rijetki. Zaključno, najčešći prirodni tijek akutne HCV-infekcije je asimptomatski prijelaz u kronični C-hepatitis (6, 8).

### Kronična infekcija

Kronični hepatitis je kliničko-patološki sindrom heterogene etiologije te razlikujemo dvije njegove definicije: kliničku i patološku definiciju. Klinička definicija kroničnog hepatitisa odnosi se na upalu jetre koja, bez bitnog poboljšanja, traje dulje od 6 mjeseci. S druge strane, patološke značajke kroničnog hepatitisa jesu proširenje portalnih prostora s izraženim nakupljanjem upalnih stanica i fibrozom. U samom jetrenom parenhimu mogu se, ali i ne moraju, naći razni tipovi nekroza s upalnom infiltracijom te fibroza. Nakon akutne infekcije, 15% do 25% osoba uspijeva definitivno eliminirati virus, a što se definira trajnim nestankom HCV-RNK iz krvi (3 negativna testa tijekom 12 mjeseci) i normalizacijom serumskih vrijednosti aminotransferaza (aspartat aminotransferaze – AST i alanin aminotransferaze – ALT). Dakle, do progresije u perzistentnu HCV-infekciju dolazi u više od 80% zaraženih osoba. Danas se procjenjuje da će u osoba s perzistentnom infekcijom kronični hepatitis u razdoblju od 10 do 30 godina dovesti u 20% oboljelih do jetrene ciroze, a od osoba s cirozom

godišnje će se u 1 do 5% razviti hepatocelularni karcinom (HCC) ili će umrijeti od posljedica terminalne jetrene bolesti (6, 7, 9).

Klinički tijek kroničnog hepatitisa je podmukao i dugo vremena bez ikakvih kliničkih simptoma i/ili znakova. Drugim riječima, samo dio bolesnika ima potpuno nespecifične, neznatne i teško uočljive kliničke simptome koji se nerijetko razvijaju tek u uznapredovalim fazama bolesti. Stoga se dijagnoza kroničnog hepatitisa C najčešće postavi slučajno tijekom pregleda krvi kod rutinskih sistematskih pregleda. S druge strane, a zahvaljujući širokoj dostupnosti ultrasonografije, danas se jetreni poremećaji sve češće otkrivaju upravo ultrazvučnim pregledom abdomena. Inače, kronični C-hepatitis javlja se sa sljedeće tri kliničke slike:

1. Kronični hepatitis s normalnim vrijednostima ALT-a obično se detektira slučajno u davatelja krvi i/ili tijekom sistematskih pregleda. Ovu grupu čini oko 25% bolesnika s kroničnim C-hepatitisom. Bolesnici su u pravilu bez simptoma. Histološki ovi bolesnici češće imaju blaži oblik bolesti nego oni s povišenim ALT-om, međutim, njih oko 20% ima značajnu fibrozu ili cirozu pri biopsiji jetre.
2. Blagi kronični hepatitis praćen je blagim ili fluktuirajućim povišenjem ALT-a. Bolesnici obično nemaju simptoma, no mogu se tužiti na umor. Biopsija jetre pokazuje blagu nekroinflamatornu leziju i blagu fibrozu. Ovu grupu čini oko 50% bolesnika s kroničnim hepatitisom C. Progresija bolesti vrlo je spora i rizik je od razvoja ciroze nizak.
3. Umjereni i teški kronični hepatitis nalazi se u 25% bolesnika s kroničnim hepatitisom C. Većina bolesnika iz ove grupe nema simptoma, a prisutni umor ne korelira s težinom bolesti. Biopsija jetre pokazuje značajnu nekroinflamatornu leziju uz uznapredovalu fibrozu, katkada i cirozu. Razvojem ciroze jetre javljaju se i sve njezine kliničke manifestacije uz komplikacije portalne hipertenzije poput ascitesa, gastrointestinalnog krvarenja i/ili hepatalne encefalopatije. Ikterus se malokad javlja prije ulaska u dekompenziranu fazu bolesti. Nakon pojave komplikacija portalne hipertenzije i/ili hepatocelularnog karcinoma bolesnici imaju očekivani mortalitet od 2 do 5% na godinu, tako da su bolesnici s terminalnom jetrenom bolesti uzrokovanom hepatitisom C najčešći kandidati za transplantaciju jetre (6-10).

Danas su poznati i neki čimbenici koji potencijalno imaju važnu ulogu u razvoju ciroze jetre u sklopu kronične HCV-infekcije. Naime, bolesnici koji akviriraju infekciju u starijoj životnoj dobi imaju brže progredirajući oblik bolesti za razliku od onih kod kojih je infekcija nastala u djetinjstvu. Brojne studije pokazuju da je alkohol važan kofaktor u progresiji kronične HCV-infekcije prema jetrenoj cirozi i HCC-u. Smatra se da i umjereni konzumiranje alkohola u ovih bolesnika promovira oksidativni stres i dovodi do progresije bolesti. Nadalje, utvrđeno je da uzimanje alkohola umanjuje efekt interferonske terapije. Stoga, osnovne smjernice liječenja kronične HCV-infekcije uključuju i apsolutnu apstinenciju od alkohola. Također je utvrđeno i da je pretilost (u slučajevima kada je BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) negativan i neovisan (s obzirom na genotip ili prisutnost ciroze) prediktor odgovora na terapijski postupak (11, 12).

## Ekstrahepatičke manifestacije

Miješana krioglobulinemija karakterizirana je cirkulirajućim krioglobulinima koji se sastoje od poliklonskih IgG i monoklonskih IgM-globulina, gdje ovi potonji imaju aktivnost reumatoidnog faktora. Povezanost HCV-infekcije i tipa II i III miješane krioglobulinemije dokazana je nalazom HCV-RNK u 90% bolesnika s miješanom krioglobulinemijom, nalazom HCV-RNK kao integralnog dijela krioprecipitata, kao i uspješnim odgovorom na terapiju interferonom. Kliničke manifestacije sistemnog vaskulitisa udruženog s miješanom krioglobulinemijom poput purpura, neuropatije, Raynaudova sindroma i glomerulonefritisa klinički se manifestiraju relativno rijetko. Ipak, slučajevi membranoproliferativnog glomerulonefritisa opisani su kod bolesnika s hepatitisom C. Nadalje, kronična HCV-infekcija može biti udružena s raznim tipovima vaskulitisa, primjerice s vaskulitisom malih krvnih žila (u bolesnika s krioglobulinemijom) te vaskulitisom većih krvnih žila (u bolesnika s polyarteritis nodosa). Sicca sindrom kao rezultat limfocitnog sialoadenitisa javlja se u 30 do 60% slučajeva kroničnog C-hepatitisa, koji se klinički razlikuje od klasičnog Sjögrenova sindroma (6, 13).

Autoimuna bolest štitnjače zabilježena je tijekom liječenja interferonom kod 10% bolesnika. Iako je pojava antitijela na štitnjaču (anti-TPO; tiroidna peroksidaza) najčešće tranzitorna, mogu nastati i trajnije promjene u funkciji štitnjače. Naime, opažen je bifazični tijek prijelaza hipertireoze u hipotireozu i obratno, ali je klasična Gravesova bolest sa stimulirajućim antitijelima na TSH-receptor i hipertireozom vrlo rijetka. Porphyria cutanea tarda karakterizirana je prisutnošću HCV-antitijela kod 75% bolesnika uz gradijent sjever-jug u Europi. Primjerice, studija u Španjolskoj pokazala je da su svi bolesnici s ovim oblikom kožne porfirije imali HCV-RNK u jetrenom tkivu uz pozitivan nalaz HCV-RNK u serumu kod 45% bolesnika (6, 7).

## Dijagnostički postupak

Dijagnostički postupak kod HCV-infekcije sastoji se od sljedeća tri dijela odnosno sljedeće tri procjene: kliničke, laboratorijske i histološke procjene. Klinička procjena bolesnika s virusnim C hepatitisom bazirana je na nizu elemenata koji trebaju dati uvid u opće stanje bolesnika, dosadašnji tijek bolesti, prisutnost komplikacija jetrene bolesti i ekstrahepatičkih manifestacija HCV-infekcije te drugih relevantnih bolesti. Ipak, dva ključna elementa procjene su status virusne infekcije te histološki stupanj aktivnosti i stadij bolesti. Stoga se preporučuje da se u svih bolesnika s HCV-infekcijom, prije odluke o antivirusnoj terapiji, minuciozno procijene i registriraju svi klinički, laboratorijski i histološki podaci prikazani na tablici 1 (8).

## Klinička procjena

Iskustvena klinička izreka da su "koža i sluznice ogledalo bolesti unutrašnjih organa" možda se najviše može primijeniti upravo kod bolesti jetre. Naime, jetrene bolesti dovode do različitih promjena kože i sluznica te su mnogi autori

Tablica 1. Klinička, laboratorijska i histološka procjena bolesnika s HCV-infekcijom (preporuka Hrvatske konsenzusne konferencije o virusnome hepatitisu)

Algoritam preterapijske obrade	
<b>Bolesnik</b>	Dob, spol, zanimanje, socioekonomski status
	Anamneza
	Fizikalni pregled
	Ekstrahepatičke manifestacije
<b>Virus</b>	Hepatitis B HBsAg, antiHBc, antiHBc-IgM, anti-HBs, HBeAg, antiHBe, HBV DNK kvalitativno i kvantitativno
	Hepatitis C anti-HCV, HCV-RNK kvalitativno i kvantitativno, genotip
	HIV anti-HIV
<b>Laboratorij</b>	KKS
	Aminotransferaze (AST, ALT)
	Funkcija jetre (koagulogram, albumini)
	TSH, T3, T4, anti-TPO
	Autoantitijela (ALKM, ANF, AGLM, AMHA), krioglobulini
	Feritin, saturacija transferina
	Funkcija bubrega
	GUK, lipidi
	Test na trudnoću
	AFP
<b>Ostalo</b>	EKG (stariji od 50 godina)
	UZ abdomena
	Biopsija jetre
Histološka procjena	
Biopsiju jetre potrebno je u principu učiniti u svih novootkrivenih bolesnika.	
Biopsija je indicirana u bolesnika s trajno normalnim vrijednostima ALT-a, gdje je rizik od značajne histološke lezije oko 20%. Liječit će se F2-F4-bolesnici, dok F0 i F1-bolesnike treba opservirati.	
Biopsija se kvantitativno procjenjuje sistemom bodovanja po Ishaku (aktivnost i fibroza), a može se iskoristiti i sistem METAVIR.	
Kontrolna biopsija jetre preporučuje se u neliječenih bolesnika za 4-5 godina, a u nereaktivnih ("nonrespondera") za 2 godine.	

nekad nerijetko naglašavali da je "na ljudskoj koži praktički ispisana dijagnoza različitih bolesti jetre i ostalih unutrašnjih organa". Stoga je inspekcija odnosno vještina promatranja i zapažanja svih promjena na bolesniku inicijalna i nezaobilazna pretraga u fizikalnom pregledu bolesnika s jetrenim bolestima uključivo HCV-infekciju. Nakon inspekcije slijede redom auskultacija, palpacija i perkusija abdomena (2, 6-8).

## Laboratorijska procjena

U svakodnevnoj praksi inicijalni dijagnostički postupak u procjeni jetrenih funkcija jest određivanje tzv. "jetrenih serumskih enzima" (aminotransferaze – AST i ALT; alkalna fosfataza – AF;  $\gamma$ -glutamiltransferaza – GGT; bilirubin). Mnogi autori navedene pretrage nazivaju i "jetrene probe". Međutim, potrebno je naglasiti da ne postoje specifične "jetrene probe", jer se patološke vrijednosti gore navedenih parametara mogu naći u mnogim bolestima i stanjima koji nemaju nikakve izravne veze s jetrom. U svakom slučaju, u kliničkom radu rabimo sljedećih pet grupa pokazatelja jetrenih funkcija:

- Pokazatelji hepatocelularne nekroze (tzv. "hepatocelularni profil jetrenih enzima"): AST, ALT, omjer AST:ALT; povišenje i omjer aminotransferaza ovisi o stupnju nekroze hepatocita u određenom trenutku; bilirubin (ukupni i konjugirani);
- Pokazatelji kolestaze (tzv. "kolestatski profil jetrenih enzima"): AF, GGT, 5-nukleotidaza; bilirubin (ukupni i konjugirani);
- Pokazatelji sintetske funkcije jetre: protrombinsko vrijeme (PV), albumin odnosno elektroforeza proteina;
- Pokazatelji ekskrecijske funkcije jetre: bilirubin i žučne kiseline;
- Pokazatelj metaboličke funkcije jetre: amonijak.

Zaključno, na osnovi gore navedenih laboratorijskih pretraga možemo jednostavno, brzo i praktički u svakom, pa i u najosnovnijem laboratoriju i ambulanti primarne zdravstvene zaštite, procijeniti sve jetrene funkcije (sintetsku, ekskrecijsku i metaboličku funkciju) odnosno možemo razlikovati hepatocelularnu od kolestatske žutice (2, 6-8).

Ipak, egzaktna dijagnostika virusnih hepatitisu u individualnim se slučajevima može temeljiti jedino na dokazivanju specifičnih markera virusnih hepatitisu, odnosno sustava antigen-antitijelo te genskog materijala virusa. Budući da je koncentracija HCV-antigena u serumu vrlo niska, njegovo određivanje za praktičnu dijagnozu sve do prije kratkog vremena nije bilo moguće tako da se praktična specifična dijagnostika HCV-infekcije i danas temelji na dva osnovna markera HCV-infekcije: antitijelo na HCV (anti-HCV) i genski materijal virusa (HCV-RNK). Antitijela usmjerena na različite virusne antigene gotovo su uvijek prisutna kod kronične HCV-infekcije, a najranije se može registrirati osjetljivim testovima treće generacije (ELISA). Međutim, budući da su i kod najosjetljivijih tehnika mogući lažno pozitivni rezultati (primjerice prisutnost nespecifičnih faktora), nužno je pozitivnu ELISU potvrditi s pomoću tzv. potvrdnih ili konfirmacijskih testova. Najčešći potvrdni testovi za dokazivanje antitijela na antigene komponente HCV-a su *western blot* te *immunoblot* (RIBA-test) kojima je moguće individualizirati određeno antitijelo usmjereno na za njega specifičan antigen (2, 6-8).

Genski materijal hepatitis C-virusa (HCV-RNK) javlja se rano tijekom HCV-infekcije, već 10 do 14 dana od ulaska virusa u organizam. Vrlo senzitivni testovi za dokazivanje HCV-RNK temeljeni na tehnici lančane reakcije polimerazom



(PCR) ili nekim drugim amplifikacijskim tehnikama nukleinske kiseline mogu se rabiti tijekom tzv. "window perioda", odnosno prije pojave antitijela te time dokazati akutnu HCV-infekciju. Osim kvalitativnih testova za dokazivanje HCV-RNK razvijeni su i kvantitativni testovi kojima se utvrđuje broj virusnih čestica ("viral load") u serumu. Kvantitativni su se testovi pokazali korisnima kod praćenja viremije u bolesnika pod terapijom. I zaključno, određivanje HCV-genotipa pokazalo se veoma korisnim kod predviđanja ishoda terapije, jer različiti genotipovi različito reagiraju na terapiju. Primjerice, uspješnost terapije je manja kod genotipa 1 i 4 nego kod drugih genotipova (2, 6-8).

Kao što je već navedeno, dijagnoza akutne HCV-infekcije je vrlo teška jer kontakt s virusom registrira tek mali broj osoba (oko 10%), a i većina njih se ne javlja liječniku. Zbog toga se kao dodatni biljezi akutne HCV-infekcije rabe IgM anti-HCV i hepatitis C core-antigen (14).

### Histološka procjena

Danas je opći konsenzus da biopsiju jetre treba učiniti u svih bolesnika prije početka antivirusne terapije. Inače, biopsija se obično radi perkutanom pristupom, dok je u bolesnika s koagulopatijom i onih na dijalizi moguć transjugularni pristup. Histološki se kod HCV-infekcije može naći cijeli spektar promjena, od minimalnih upalnih promjena preko fulminantnog hepatitisa sve do jetrene ciroze i hepatocelularnog karcinoma. Cilj histološke analize je kvalitativna i kvantitativna procjena kako nekroinflamatornih lezija tako i fibroze te promjena u strukturi jetre, a potom usporedba nalaza kako bi se vidjelo je li u nekoj od navedenih kategorija nastupila promjena uzrokovana prirodnim tijekom bolesti ili primijenjenom antivirusnom terapijom. Drugim riječima, u histološkoj evaluaciji više nije dovoljan subjektivni dojam o tome je li neka promjena oskudna ili obilna, nego postoji potreba za numeričkim indeksima koji pružaju mogućnost gradiranja težine promatranih promjena, pri čemu treba znati da tu brojevi nemaju apsolutnu vrijednost, nego označuju usporedive kategorije. Stoga se danas biopsija jetre kvantitativno najčešće procjenjuje sistemom bodovanja po sustavu METAVIR i/ili po Ishaku, iako se u nekim centrima još uvijek primjenjuje Knodellov indeks aktivnosti (HAI) (15, 16).

### Terapija

Posljednjih desetak godina ostvaren je značajan napredak u djelotvornosti antivirusne terapije u bolesnika s HCV-infekcijom, od skromnih rezultata monoterapije konvencionalnim interferonom do značajno učinkovitije i danas općeprihvaćene kombinirane terapije pegiliranim interferonom i ribavirinom (17, 18). U svakom slučaju danas se u liječenju HCV-infekcije rabe sljedeći lijekovi:

#### INTERFERONI

- interferon alfa 2a
- interferon alfa 2b
- pegilirani interferon alfa 2a
- pegilirani interferon alfa 2b
- limfoblastoidni alfa-interferon
- konsenzusni interferon – CINF

#### ANALOZI NUKLEOZIDA

- ribavirin

#### OSTALI

- amantadin
- timozin alfa 1

Iako postoje tri klase interferona (INF) – alfa, beta i gama, samo je interferon-alfa djelotvoran u terapiji virusnog hepatitisa. Pegilirani interferon je kemijski modificirani rekombinantni INF dobiven kovalentnim vezanjem inertnog polietilen-glikola (PEG) na INF. Povećanjem molekularne težine interferona smanjuje se brzina sistemnog klirensa i desetak puta produžuje serumsko poluvrijeme života i bioraspoloživost interferona. Upravo stoga se pegilirani interferon može terapijski učinkovito aplicirati samo 1x na tjedan. Ribavirin je analog gvanozina koji inhibira replikaciju niza RNK i DNK-virusa. Mehanizmi njegova djelovanja vjerojatno uključuju depleciju intracelularnog trifosfata izravnom inhibicijom inozin monofosfat dehidrogenaze, inhibiciju 5'-cap strukture viralne mRNK te inhibiciju RNK polimeraze ovisne o virusu. Nadalje, recentna poboljšanja učinkovitosti antivirusne terapije sastoje se i u intenzivnom liječenju nuspojava INF-a (antidepresivi, eritropoetin, G-CSF) (19, 20).

Ciljevi u liječenju HCV-a ovisni su o tome radi li se o akutnoj ili kroničnoj infekciji ili o kompenziranoj cirozi jetre. Ako se radi o akutnom C-hepatitisu, osnovni je cilj liječenja eradikacija virusa uz smanjenje mogućnosti da infekcija progredira u kroničnu. Kod kroničnog se hepatitisa eradikacijom virusa nastoji reducirati upalna aktivnost i prevenirati razvoj ciroze i njezinih komplikacija. U kompenziranoj jetrenoj cirozi eliminacijom virusa ili dugotrajnom supresijom virusne replikacije sprečava se razvoj dekompenzacije te nastanak hepatocelularnog karcinoma. U svakom slučaju kod svih bolesnika, bez obzira na stadij bolesti, liječenjem se poboljšava kvaliteta života, a preživljenje je značajno duže. Sekundarni je cilj smanjenje broja nositelja virusa koji su rezervoar virusa u općoj populaciji (6, 21).

Bolesnike s terapijskog aspekta uobičajeno dijelimo u dvije skupine:

- one koje je teško izliječiti (genotipovi 1 i 4, visoka viremija: > 2 milijuna kopija/mL odnosno > 800.000 IU/mL, prisutnost premoštavajuće fibroze ili ciroze) i
- one koje je lakše liječiti (genotipovi 2 i 3, niska viremija).

U Republici Hrvatskoj je od 17. siječnja 2005. godine na snazi Odluka o Listi lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, koja se odnosi na bolesnike s kroničnim C-hepatitisom:

- za bolesnike s genotipom 1 i 4 (u dobi do 65 godina ako apstiniraju od iv. droga i alkohola najmanje 12 mjeseci te ako je anti HCV pozitivan, HCV-RNK (PCR) pozitivan, prisutna viralna replikacija >6 mjeseci, perzistentno povišen ALT, histološki dokazana kronična upala) indicirana je kombinirana terapija pegiliranim IFN- $\alpha$ -2a (180  $\mu$ g 1x na tjedan) ili pegiliranim IFN- $\alpha$ -2b (1,5  $\mu$ g/kg 1x na tjedan) i ribavirinom (800-1200 mg/dan ovisno o tjelesnoj težini) do ukupno 48 tjedana, ako je nakon 12 tjedana terapije HCV-RNK nedetektabilna ili se stupanj viremije smanjio za više od 2 log u odnosu na bazalnu viremiju;
- za bolesnike s genotipovima 2 i 3 (u dobi do 65 godina ako apstiniraju od iv. droga i alkohola najmanje 12 mjeseci te ako je anti HCV pozitivan, HCV-RNK (PCR) pozitivan, povišen ALT više od 2,5 puta u odnosu na normalne vrijednosti, histološki dokazana kronična upala) indicirana je kombinirana terapija konvencionalnim IFN- $\alpha$  (3 MU 3x na tjedan) i ribavirinom tijekom 48 tjedana ako je HCV-RNK nedetektabilna PCR-om nakon 24 tjedna terapije (8).

Bolesnike s HCV-infekcijom treba tijekom, ali i nakon provedene antivirusne terapije kontinuirano pratiti, i to klinički, biokemijski, virološki i histološki. U bolesnika s genotipom 1, HCV-RNK se testira prije terapije te nakon 12 tjedana terapije. Ako je HCV-RNK negativan ili je došlo do pada viremije >2 log (više od 100 puta), tada se to smatra ranim virusnim odgovorom ("early virological response – EVR" i terapija se nastavlja do isteka 48 tjedana. HCV-RNK se tada testira radi procjene uspjeha terapije nakon liječenja (negativan se nalaz naziva "end-of-treatment response – ETR") te ponovno nakon 6 mjeseci (opetovano negativan nalaz označava "sustained response – SR").

Aminotransferaze se kontroliraju svakih 2 do 6 mjeseci nakon terapije. Ako liječenjem nije došlo do eradikacije virusa, aminotransferaze se kontroliraju jedanput do dva puta na godinu. HCV-RNK se u bolesnika sa SR prati i dalje, 12 i 24 mjeseca nakon terapije (tada negativan nalaz označava kao "long-term response – LTR"). Histološki je znak LTR-a nalaz redukcije upalne aktivnosti za 2 boda bez progresije fibroze (prema Ishakovu sistemu). U svakom slučaju, bolesnike s LTR-om treba kontinuirano pratiti jer nije poznato može li se i u bolesnika sa SR nakon dugog vremena razviti hepatocelularni karcinom (2, 6-8, 22-30).

Monitoriranje svih bolesnika s cirozom jetre, kako onih liječenih antivirusnom terapijom tako i onih neliječenih, mora se vršiti češćim kliničkim kontrolama zbog rizika od dekompenzacije bolesti, odnosno razvoja HCC-a. Praćenje uključuje nalaz alfa-fetoproteina (AFP) u serumu i pregled abdomena ultrazvukom svakih 6 mjeseci. Inače, zanimljivo je da se indikacije za transplantaciju jetre nisu promijenile u posljednjih 15 godina s iznimkom izrazito povećanog broja bolesnika s HCV-infekcijom upućenih na presađivanje jetre. Zbog toga su, danas, upravo kronične bolesti jetre uzrokovane HCV-om najčešća i vodeća indikacija za transplantaciju jetre diljem svijeta. Primjerice, 42% bolesnika kojima je presađena jetra u SAD-u i 50% od ukupno transplantiranih u Španjolskoj su bolesnici s terminalnim bolestima jetre uzrokovanim HCV-om. Pretpostavlja se da

će se broj bolesnika s infekcijom HCV-om u kojih će se razviti ciroza jetre i dalje povećavati, a jednako je važno to što će se povećavati i broj bolesnika s hepatocelularnim karcinomom udruženim s HCV-om (2, 10, 22-31).

Upravo radi upoznavanja najnovijih dijagnostičkih i terapijskih spoznaja tijekom 2005. godine održana je Hrvatska konsenzusna konferencija o virusnom hepatitisu kako bi hrvatski vodeći stručnjaci mogli dati trenutačno najbolje preporuke za dijagnostiku, profilaksu i liječenje virusnog hepatitisa u našim uvjetima. Zaključci Konferencije glede HCV-infekcije prikazani su na tablici 2. (indikacije i kontraindikacije za antivirusnu terapiju) i tablici 3. (terapijski protokol liječenja HCV-infekcije) (8).

Tablica 2. Terapija HCV-infekcije (preporuka Hrvatske konsenzusne konferencije o virusnom hepatitisu)

Terapija se preporučuje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• u bolesnika s akutnom infekcijom</li> <li>• u bolesnika s povišenim vrijednostima ALT-a</li> <li>• u bolesnika s normalnim vrijednostima ALT-a i histološki verificiranom fibrozom od najmanje F2 po sustavu METAVIR</li> <li>• u nereaktivnih na raniju monoterapiju konvencionalnim interferonom s histološki verificiranom fibrozom od najmanje F2 po sustavu METAVIR</li> <li>• u relapsa na ranije primijenjenu antivirusnu terapiju</li> <li>• u bolesnika s kompenziranom cirozom jetre</li> <li>• u bolesnika na hemodijalizi</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kod HBV-koinfekcije</li> </ul>	
Terapija dolazi u obzir (individualni pristup)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kod HIV-koinfekcije</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vrijednosti ALT-a povišene</li> <li>• limfociti CD4+ iznad 350 u <math>\mu</math>L krvi</li> <li>• HIV-viremija manja od 50.000 kopija/mL</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• u bolesnika s teškim ekstrahepatičnim manifestacijama HCV-infekcije</li> <li>• u bolesnika koji su ovisni o teškim drogama i alkoholu nakon minimalno 12 mjeseci apstinencije</li> <li>• u bolesnika s transplantiranom jetrom</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• u djece</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ako su trajno povišene aminotransferaze</li> <li>• ako je histološki prisutna značajna upala i fibroza</li> <li>• ako su starija od 3 godine</li> </ul>
Terapija se ne preporučuje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• u bolesnika s fulminantnim hepatitisom</li> <li>• u bolesnika s normalnim ALT-om bez prisutne fibroze</li> <li>• u bolesnika s transplantiranim bubregom</li> <li>• u trudnica</li> </ul>	

Tablica 3. Terapijski protokol liječenja HCV-infekcije (preporuka Hrvatske konsenzusne konferencije o virusnom hepatitisu)

Naivni bolesnici	
Genotip 1, 4, 5 i 6	pegilirani interferon alfa-2a 180 µg 1x na tjedan supkutano i ribavirin 1000 mg/dan peroralno za bolesnike tjelesne mase <75 kg, odnosno 1200 mg/dan za bolesnike tjelesne mase >75 kg tijekom 48 tjedana, ako je nakon 12. tjedna terapije postignut EVR
	PEG IFN-α-2b 1,5 µg/kg 1x na tjedan supkutano i ribavirin 1000 mg/dan peroralno za bolesnike tjelesne mase <75 kg, odnosno 1200 mg/dan za bolesnike tjelesne mase >75 kg tijekom 48 tjedana, ako je nakon 12. tjedna terapije postignut EVR
Genotip 2 i 3	pegilirani interferon alfa-2a 180 µg 1x na tjedan supkutano i ribavirin 1000 mg/dan peroralno za bolesnike tjelesne mase <75 kg, odnosno 1200 mg/dan za bolesnike tjelesne mase >75 kg tijekom 24 tjedana
	pegilirani interferon alfa-2b 1,5 µg/kg 1x na tjedan supkutano i ribavirin 1000 mg/dan peroralno za bolesnike tjelesne mase <75 kg, odnosno 1200 mg/dan za bolesnike tjelesne mase >75 kg tijekom 24 tjedana
	konvencionalni interferon alfa 3 MU supkutano svaki drugi dan i ribavirin 1000 mg po svakodnevno za bolesnike tjelesne mase <75 kg, odnosno 1200 mg/dan za bolesnike tjelesne mase >75 kg tijekom 48 tjedana.
Relapsi ili nereaktivni na ranije antivirusno liječenje	
Genotip 1, 4, 5 i 6	kao novootkriveni bolesnici istoga genotipa (F>2)
Genotip 2 i 3	kao novootkriveni bolesnici istog genotipa (F>2)
Posebne okolnosti	
Nakon transplantacije jetre	monoterapija konvencionalnim ili pegiliranim IFN-om
Bolesnici s talasemijom	monoterapija konvencionalnim ili pegiliranim IFN-om ovisno o genotipu
Bolesnici s terminalnim bubrežnim zatajenjem	monoterapija konvencionalnim ili pegiliranim interferonom ovisno o genotipu
Djeca	kombinirana terapija konvencionalnim interferonom alfa 3 MU/m <sup>2</sup> sc. 3x na tjedan i ribavirin 15 mg/kg/dan po. 12 mjeseci
HIV-koinfekcija	dvojna kombinirana terapija ovisno o genotipu, kao i u slučaju monoinfekcije

## Prevenција

Iako je HCV, tijekom 1989. godine, rekombinantnim molekularnim tehnikama uspjelo klonirati, do danas ne postoji adekvatna kultura stanica za učinkovito razmnožavanje virusa. Stoga je značajno otežan i razvoj tehnologija za proizvodnju cjepiva te, posljedično, cjepivo protiv hepatitisa C za sada još nije dostupno. U svakom slučaju, cilj je mjera primarne prevencije ukloniti i/ili umanjiti rizik od nastanka i širenja infekcije, pa one kod HCV-infekcije uključuju:

- probir i testiranje krvi, krvnih preparata, tkiva i organa za transplantaciju, te sperme za umjetnu oplodnju, odnosno testiranje njihovih davatelja;
- uporabu metoda inaktivacije virusa pri proizvodnji krvnih preparata (uključujući imunoglobuline i faktore zgrušavanja krvi);
- promjenu rizičnog ponašanja (iv. ovisnici, osobe s više spolnih partnera);
- zaštitne mjere u sprječavanju širenja infekta unutar zdravstvenih ustanova – nošenje zaštitnih rukavica, maski i naočala (osobito u stomatološkoj praksi, kirurškim i endoskopskim salama te laboratorijima);
- uvođenje predviđenih mjera zaštite pri svim zahvatima gdje je moguć perkutani i permukozni prijenos uzročnika (tetovaža, "piercing", akupunktura);
- organiziran sustav nadzora i kontrole infekcije;
- programe edukacije zdravstvenih djelatnika i pučanstva.

Budući da ne postoji cjepivo kojim se može stvoriti zaštita, glavnu pažnju treba usmjeriti na sekundarnu prevenciju koja uključuje identifikaciju, testiranje i edukaciju osoba s povećanim rizikom od HCV-infekcije te liječenje inficiranih osoba. Identifikacijom inficiranih osoba pruža se i mogućnost njihova pravodobnog liječenja, ali i informiranja o tome kako mogu spriječiti daljnja oštećenja jetre promjenom rizičnog ponašanja (iv. aplikacija droge, konzumiranje alkohola i slično) i kako prevenirati daljnju transmisiju HCV-a na druge osobe (7, 8).

Rutinsko testiranje populacije u svrhu kontrole HCV-infekcije nije potrebno, već se prema anamnestičkim podacima trebaju izdvojiti osobe kod kojih postoji rizik od HCV-infekcije. Nadalje, osobama u visokorizičnim skupinama te inficiranima treba savjetovati cijepljenje protiv hepatitisa B i A te prekid konzumiranja alkohola. Inficirane osobe ne smiju donirati krv i organe, ne smiju dopustiti drugim osobama uporabu svojih četkica za zube i pribora za brijanje te moraju dobro pokriti svaku ranicu i/ili upalnu leziju na koži. Inficirani sa stalnim seksualnim partnerom ne moraju mijenjati seksualne navike, no trebaju zajedno s partnerom biti informirani o načinima prijenosa i savjetovani o načinima smanjenja rizika od prijenosa infekcije (7, 8, 32).

## Literatura

1. REISER M, LAUER GM. Viral hepatitis. *Infect Med* 2003; 20:281-9.
2. STRADER DB, WRIGHT T, THOMAS DL, SEEFF LB. AASLD Practice Guideline. Diagnosis, Management and Treatment of Hepatitis C. *J Hepatol* 2004; 39:1147-71.
3. LIQU TC, CHANG TT, YOUNG KC i sur. Detection of HCV RNK in saliva, seminal fluid and ascites. *J Med Virol* 1992; 37:197-202.
4. World Health Organization. Global prevalence of hepatitis A, B, and C. *Weekly Epidemiological Record* 2002; Vol 77 (6).
5. LESNIKAR V. Epidemiologija hepatitisa B i hepatitisa C u Hrvatskoj. *Acta Med Croatica* 2005; 59:377-81.
6. HOOFNAGLE JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S21-S29.
7. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Management of hepatitis C 2002. *Gastroenterology* 2002; 123:2082-99.
8. VUCELIĆ B, HRSTIĆ I, BEGOVAC J i sur. Virusni hepatitis: Hrvatska konsenzusna konferencija. *Acta Med Croatica* 2005; 59:359-75.
9. KAŠTELAN S, LJUBIČIĆ N, KAŠTELAN Ž, OSTOJIĆ R, URAVIĆ M. The role of duplex-Doppler ultrasonography in the diagnosis of renal dysfunction and hepatorenal syndrome in patients with liver cirrhosis. *Hepato-Gastroenterology* 2004; 51:1408-12.
10. OSTOJIĆ R, SHIFFMAN ML, CONTOS MA i sur. Natural history of post-OLT HCV: Prospective identification of factors predictive for progression to fibrosis and cirrhosis. *Hepatology* 1997; 26:155A.
11. RIGAMONTI C, MOTTARAN E, REALE E, ALBANO E. Moderate alcohol consumption increases oxidative stress in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38:41-9.
12. BRESSLER BL, GUINDI M, TOMLINSON G, HEATHCOTE J. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38:639-44.
13. LAGANOVIĆ M, JELAKOVIĆ B, KUZMANIĆ D, RONČEVIĆ T, OSTOJIĆ R. Complete remission of cryoglobulinemic glomerulonephritis (HCV-positive) after high dose interferon therapy. *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112:596-600.
14. BOUVIER-ALIAS M, PATEL K, DAHARI H i sur. Clinical utility of total HCV core antigen quantification: a new indirect marker of HCV replication. *Hepatology* 2002; 36:211-8.
15. BEDOSSA P, POYNARD T. The METAVIR cooperative group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 24:289-97.
16. ISHAK K, BAPTISTA A, BIANCHI L i sur. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22:696-705.
17. OSTOJIĆ R, HADŽIĆ N, DUBRAVČIĆ D, VUCELIĆ B. Interferon treatment of chronic hepatitis C: comparison between treated and untreated groups of patients. *Croat J Gastroenterol Hepatol* 1994; 3:111.
18. ZEUZEM S. Heterogeneous virologic response rates to interferon-based therapy in patients with chronic hepatitis C: who responds less well? *Ann Intern Med* 2004; 140:370-81.
19. SCOTT LJ, PERRY CM. Interferon alfa 2b plus ribavirin. A review of its use in the management of chronic hepatitis C. *Drugs* 2002; 62:507-66.
20. KEATING GM, CURRAN MP. Peginterferon alfa 2a plus ribavirin. A review of its use in the management of chronic hepatitis C. *Drugs* 2003; 63:701-30.
21. RASENACK J, ZEUZEM S, FEINMAN SV i sur. Peginterferon alfa 2a improves HR-QOL outcomes compared with unmodified interferon alfa 2a in patients with chronic hepatitis C. *Pharmacoeconomics* 2003; 21:341-9.
22. SHIFFMAN ML. Retreatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36:S128-S134.
23. OSTOJIĆ R, HRSTIĆ I, VUCELIĆ B i sur. Retreatment with interferon and ribavirin of hepatitis C patients who did not respond or relapsed following interferon monotherapy. *Acta Med Croat* 2001; 55:110.
24. HADZIYANNIS SJ, SETTE H, MORGAN TR i sur. Peginterferon alpha-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomised study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-55.
25. OSTOJIĆ R. Reterapija kroničnog hepatitisa C. *Acta Med Croatica* 2005; 59:447-51.
26. OSTOJIĆ R. Terapija HCV infekcije nakon transplantacije jetre. *Acta Med Croatica* 2005; 59:443-6.
27. ZEUZEM S, DIAGO M, GANE E i sur. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004; 127:1724-32.
28. SHIFFMAN ML, DI BISCEGLIE AM, LINDSAY KL i sur. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004; 126: 1015-23.
29. GRAHOVAC B, BINGULAC-POPOVIĆ J, VUCELIĆ B, HRSTIĆ I, OSTOJIĆ R, DRAŽIĆ V, BALIJA M, GRGIČEVIĆ D. Dynamics of serum hepatitis C virus load and quasispecies complexity during antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Virology* 2001; 20:85-9.
30. GRAHOVAC B, BINGULAC-POPOVIĆ J, VUCELIĆ B, HRSTIĆ I, OSTOJIĆ R, DRAŽIĆ V, BALIJA M, GRGIČEVIĆ D. Hypervariable region 1 of hepatitis C virus genome and response to interferon therapy. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38:905-10.
31. CHARLTON M. Natural history of hepatitis C and outcomes following liver transplantation. *Clin Liver Dis* 2003; 7:585-62.
32. RIESS G, KEEFFE EB. Hepatitis vaccination in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:715-27.