

Hepatitis B – još uvijek najčešće spolno prenosivi hepatitis u Hrvatskoj

**Boris VUCELIĆ, prof. dr. sc., dr. med.,
specijalist internist, gastroenterolog**

Medicinski fakultet u Zagrebu
Klinika za unutrašnje bolesti KBC Zagreb,
Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju

Ključne riječi

*Hepatitis B
spolni prijenos
liječenje
profilaksa*

Key words

*Hepatitis B
sexual transmission
treatment
prophylaxis*

Primljeno: 2010-07-13

Received: 2010-07-13

Prihvaćeno: 2010-09-30

Accepted: 2010-09-30

Epidemiologija

Infekcija hepatitis B virusom (HBV) je golem javno-zdravstveni problem. Procjenjuje se da trećina svjetske populacije ima serološke znakove aktualne ili preboljele infekcije, a oko 350 milijuna ljudi je kronično inficirano [1]. Globalni problem leži u činjenici da oko 60 % svjetske

Stručni rad

Hepatitis B predstavlja značajan javnozdravstveni problem. Trećina svjetske populacije ima serološke znakove aktualne ili preboljele infekcije, a 350 milijuna ljudi je kronično inficirano. Jetrena bolest uzrokovana hepatitis B virusom uzrokuje godišnje preko milijun smrtnih ishoda kao posljedica dekompenzirane ciroze jetre i hepatocelularnog karcinoma.

Predominantni načini prijenosa ovise o geografskom području i higijenskim uvjetima. U zemljama poput Hrvatske, hepatitis B se najčešće prenosi seksualnim putem i korištenjem nečistih igala kod intravenskih ovisnika o drogama. Rizik kroniciteta ovisi o dobi u času infekcije, odnosno o imunološkoj zrelosti zaražene osobe.

Liječenje hepatitisa B ima za cilj eradikaciju virusa u ranoj fazi bolesti te trajnu supresiju HBV replikacije kod kronične bolesti, prevenirajući time razvoj ciroze i hepatocelularnog karcinoma. Lijekovi za hepatitis B odobreni u Europi su konvencionalni i pegilirani interferon- α , lamivudin, telbivudin, entekavir, adefovir i tenofovir. Uobičajene indikacije za terapiju su serumski HBV DNA >2000 IU/mL (>10 000 kopija/mL), povišen serumski ALT (2 \times) te umjerena do teška nekroinflammatory aktivnost i/ili fibroza.

Najvažnije je, međutim, provoditi profilaktičke mjere u osoba s rizikom akviriranja infekcije.

Hepatitis B – still the commonest sexually transmitted hepatitis in Croatia

Professional paper

Hepatitis B is a global public health problem. Approximately one third of the world population has serological evidence of past or present infection with hepatitis B virus (HBV), with more than 350 million people chronically infected, of whom roughly one million die annually from HBV-related liver disease (liver cirrhosis, hepatocellular cancer).

The predominant mode of transmission of HBV varies in different areas of the world. In countries like Croatia, unprotected sexual intercourse and intravenous drug use in adults are major routes of transmission. Risk of chronicity depends on the age at infection and resultant immune maturity. Chronic carriers of HBV are at increased risk of developing liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC).

The goals of therapy for hepatitis B are eradication of virus in the early stage of disease and continuous suppression of viral replication in chronic disease, thus preventing the progression of cirrhosis and HCC.

Drugs approved for the treatment of HBV infection in Europe are conventional interferon alpha, pegylated interferon alpha, lamivudine, telbivudine, entecavir, adefovir and tenofovir. The usual indications for treatment are serum HBV DNA >2000 IU/mL (>10 000 copies/mL), elevated aminotransferase levels and moderate to severe necroinflammatory activity and/or fibrosis.

Preventive measures are most important in persons at risk of acquiring infection.

populacije živi u područjima koja su endemična za hepatitis B. HBV se prenosi kontaktom s krvlju i tjelesnim tekućinama, gdje je HBV 50–100 puta infektivniji od HIV-a i 10 puta infektivniji od HCV-a.

Prevalencija kronične HBV infekcije jako se razlikuje u pojedinim regijama svijeta, što je posljedica razlika u

dobi akvizicije infekcije koja je obrnuto proporcionalna riziku razvoja kronične infekcije. Progresija akutne u kroničnu HBV infekciju je oko 90 % kod perinatalno akvirirane infekcije, 20–50 % kod infekcije u dobi od 1–5 godina, te manje od 5 % kod infekcije u odrasloj dobi [2]. Prijenos karakterističan za nerazvijene zemlje s visokom prevalencijom kronične HBV infekcije (10–20 %) je vertikalni, dakle s inficirane majke na novorođenče. Radi se o zemljama u razvoju u subsaharskoj Africi, Kini i jugoistočnoj Aziji. U zemljama srednje prevalencije (3–5 %), a to su zemlje istočne Europe, Latinske Amerike, Bliskog Istoka, mediteranske sjevernoafričke zemlje, Japan, centralna Azija i Indija, prijenos infekcije je najčešće horizontalni, osobito u ranom djetinjstvu. Djeca se inficiraju preko manjih ozljeda kože i mukoznih membrana i u uskom kontaktu s drugom djecom. Kako HBV virus može preživjeti izvan ljudskog tijela kroz duže vrijeme, prijenos preko predmeta u kući (igračke, brijači, pribor za pranje zubi) je moguć [3]. U zemljama s niskom prevalencijom (0,1–2 %), a to su razvijene zemlje sjeverne Amerike, zapadne Europe, Australija i Novi Zeland, a u tu grupu spada i Hrvatska, najčešći načini prijenosa su seksualni kontakt sa zaraženom osobom te korištenje nečistih igala kod intravenskih ovisnika o drogama. Mjere profilakse poput programa opskrbe narkomana čistim iglama i vakcinacije smanjile su rizik prijenosa hepatitisa B u populaciji narkomana, tako da je seksualni prijenos postao glavni put prijenosa u razvijenim zemljama. Podaci iz SAD-a pokazuju da je seksualni kontakt izvor infekcije u 65 % bolesnika, od čega 40 % putem heteroseksualnih kontakata, a 25 % preko homoseksualnih kontakata. Seksualni se prijenos može smanjiti vakcinacijom supružnika i partnera inficiranih osoba te korištenjem kondoma.

Klinički tijek bolesti

Spektar i prirodni tijek kronične HBV infekcije bolesti su jako varijabilni, od inaktivne bolesti s niskom viremijom do progresivnog kroničnog hepatitisa koji može dovesti do ciroze jetre i hepatocelularnog karcinoma (HCC). Koinfekcije s hepatitis C virusom, hepatitis D virusom i virusom humane imunodeficijencije zajedno s komorbidnim stanjima poput kroničnog alkoholizma i pretilosti mogu značajno promijeniti prirodni tijek HBV infekcije i utjecati na djelotvornost antivirusne terapije.

Morbiditet i mortalitet kod kroničnog hepatitisa B vezani su primarno za perzistenciju virusne replikacije koja nosi rizik kronične upale i progresije bolesti u cirozu i HCC [2–4]. Longitudinalne studije u bolesnika s kroničnim hepatitisom B pokazale su da je, nakon postavljanja dijagnoze, 5-godišnja kumulativna incidencija razvoja ciroze 8–20 %. Preživljenje ovisi o funkcionalnom statusu jetre, tako da je vjerojatnost 5-godišnjeg preživljenja preko 80 % u bolesnika s kompenziranom cirozom, dok je ono samo 14–35 % u bolesnika s dekompenziranom cirozom. Značajan porast učestalosti HCC u svijetu posljedica je virusnog hepatitisa B i C. Godišnja incidencija HCC u bolesnika s cirozom uzrokovanom HBV infekcijom je 2–5 % [5]. Jetrena bolest uzrokovana s HBV uzrokuje

preko milijun smrtnih ishoda godišnje kao posljedica dekompenzirane ciroze jetre i HCC. Odras težine problema je i podatak da je hepatitis B indikacija za 5–10 % transplantacija jetre u svijetu.

Kronični hepatitis B je vrlo dinamičan proces tijekom kojeg možemo identificirati pet faza bolesti koje ne moraju uvijek slijediti jedna drugu prema navedenom redosljedu [2, 8]. Prva faza je *faza imune tolerancije* koja je karakterizirana visokom HBV viremijom, pozitivnim HBeAg, normalnim ili blago povišenim aminotransferazama, blagim upalnim procesom jetre te minimalnom ili odsutnom fibrozom. Ova faza bolesti je više naglašena kod infekcije novorođenčadi ili male djece, kod koje su bolesnici jako kontagiozni. Druga faza bolesti je *faza imunoreaktivnosti* karakterizirana nižom viremijom, fluktuirajućim aminotransferazama te značajno višom progresijom fibroze u odnosu na prvu fazu. Ova faza može trajati od nekoliko tjedana do nekoliko godina. Tijekom ove faze dolazi do klirensa HBeAg u oko 10–20 % bolesnika na godinu. Ova se faza može javiti i nekoliko godina nakon faze imune tolerancije i češća je u osoba inficiranih u odrasloj dobi. Treća faza je *inaktivno HBV nosilaštvo*. Karakterizirana je vrlo niskom ili nedektabilnom HBV viremijom i normalnim aminotransferazama, a nastaje nakon serokonverzije HBeAg u antiHBe. Ukoliko bolesnik ostaje duže u ovoj fazi, rizik za razvoj ciroze i HCC je minimalan. Serokonverzija HBsAg u antiHBs tijekom ove faze može se dogoditi u 1–3 % bolesnika godišnje, obično nakon nekoliko godina bez detektabilne viremije. Sljedeća faza je *HBeAg-negativni kronični hepatitis B*. Ona se može nadovezati direktno na fazu imunoreaktivnosti nakon e-serokonverzije. Karakterizirana je periodičkim reaktivacijama bolesti s fluktuirajućom viremijom i koncentracijom aminotransferaza uz aktivnu upalu. U ovih HBeAg negativnih bolesnika nalazimo niz HBV mutacija. Tako se u pre-C regiji nalaze točkaste mutacije nukleotida 1896 koje rezultiraju produkcijom translacijskog "stop kodona" koji zaustavlja translaciju HBeAg. Ove su mutacije povezane s teškim oblicima jetrene bolesti te katkada i s fulminantnim hepatitisom. Mutacije u regiji promotora jezgre (eng. "*core promotor*") mutacije) mogu također rezultirati odsutnošću produkcije HBeAg zbog blokade transkripcije mRNA koja kodira HBeAg. I ove su mutacije povezane s teškim oblicima bolesti iako prava uloga ovih mutacija u razvoju teške bolesti jetre ostaje kontroverzna. Konačna faza je *HBsAg negativna faza* bolesti karakterizirana nestankom HBsAg u krvi i HBV viremije, no HBV replikacija niske razine perzistira s detektabilnom HBV DNA u jetri. Nestanak HBsAg povezan je s poboljšanjem jetrene bolesti uz značajno smanjen rizik ciroze, dekompenzacije jetre i HCC. Imunosupresija iz bilo kojeg razloga može kod ovih bolesnika dovesti do reaktivacije bolesti [9].

Terapija

Osnovni cilj liječenja hepatitisa B je trajna supresija HBV replikacije što rezultira smanjenjem upalne aktivnosti u jetri i time smanjenjem rizika razvoja ciroze i HCC. Treba, međutim, razumjeti da se HBV infekcija ne

može eradicirati u potpunosti zbog perzistencije cccDNK (eng. *covalently closed circular DNA*) u jezgri inficiranog hepatocita. Terapija bi trebala reducirati HBV DNA što je više moguće, po mogućnosti ispod razine detekcije PCR testa (10–15 IU/mL), što dovodi do kliničke i histološke remisije bolesti. U svih je bolesnika cilj trajni gubitak HBsAg sa ili bez konverzije u antiHBs što je definitivno povezano s trajnom remisijom bolesti. U bolesnika koji su HBeAg pozitivni, prihvatljiv rezultat terapije je trajna HBeAg serokonverzija koja rezultira značajno boljom prognozom bolesti. U bolesnika koji nisu konvertirali HBeAg i u HBeAg-negativnih bolesnika, prihvatljiv rezultat terapije je trajna odsutnost viremije nakon terapije interferonom ili uz trajnu terapiju s analogima nukleotida/nukleozida.

Lijekovi za hepatitis B odobreni u Europi su konvencionalni i pegilirani interferon- α , lamivudin, telbivudin, entekavir, adefovir i tenofovir. Analози nukleotida/nukleozida dijele se u dvije skupine: a) umjereno djelotvorni s niskom genetskom barijerom za rezistenciju (lamivudine, telbivudine); b) visoko-djelotvorni s visokom barijerom za rezistenciju i s kasnom pojavom rezistencije (entekavir, adefovir, tenofovir). Glede odnosa genotipa HBV i uspješnosti terapije, postoje podaci koji ukazuju na bolji odgovor na terapiju pegiliranim interferonom-alfa kod genotipa A. Uobičajene indikacije za terapiju su serumski HBV DNA > 2 000 IU/mL (>10 000 kopija/mL), povišen serumski ALT (2 \times) te umjerena do teška nekroinflamatorna aktivnost i/ili fibroza [2, 8]. Trudnoća je, u pravilu, kontraindikacija za terapiju.

Terapija teškog akutnog hepatitisa B

U slučaju akutnog hepatitisa B, u 95–99 % odraslih osoba doći će do izlječenja uz serokonverziju u antiHBs bez terapije. Neki bolesnici s fulminantnim hepatitisom ili s protrahiranim teškim akutnim hepatitisom mogu se uspješno liječiti analogima nukleotida/nukleozida, gdje bi trebalo koristiti lijekove s visokom barijerom za rezistenciju (entekavir ili tenofovir). Terapiju treba davati kroz najmanje 3 mjeseca nakon serokonverzije u antiHBs, odnosno najmanje 6 mjeseci nakon HBeAg serokonverzije bez gubitka HBsAg [10]. Klinički je važno razlikovati ovaj oblik bolesti od reaktivacije kroničnog hepatitisa B.

Terapija kroničnog hepatitisa B

Osnovne strategije liječenja kroničnog hepatitisa B su:

- terapija ograničenog trajanja s pegiliranim interferonom- α ili s analogima nukleotida/nukleozida s ciljem postizanja trajnog virusnog odgovora nakon prekida terapije;
- dugotrajna terapija analogima nukleotida/nukleozida u bolesnika u kojih se ne može postići trajni virusni odgovor bez terapije.

Terapija ograničenog trajanja: pegilirani interferon- α daje se kao monoterapija kroz 48 tjedana u bolesnika s povišenim ALT i niskom viremijom. U slučaju HBeAg-

negativnih bolesnika kombinacija s lamivudinom rezultirala je boljim odgovorom tijekom terapije, no nije bilo poboljšanog trajnog virusnog odgovora. Kombinacije s drugim analogima nukleotida/nukleozida nisu testirane i ne preporučuju se. U slučaju analoga nukleotida/nukleozida, trebalo bi inicijalno dati entekavir ili tenofovir. U slučaju HBeAg serokonverzije treba produžiti terapiju kroz 6–12 mjeseci. U tim se okolnostima postiže trajni odgovor u 80 % bolesnika.

Dugotrajna terapija: daju se analози nukleotida/nukleozida, a prva linija terapije su tenofovir i entekavir.

Problemi u terapiji

Primarna rezistencija na analoge nukleotida/nukleozida je rijetka, nešto češća s adefovinom. Kod takvih je bolesnika potrebno odmah provjeriti "compliance", dakle stupanj pridržavanja terapiji, a ako se radi o bolesniku koji je redovito uzimao terapiju, treba identificirati mutacije virusne DNK polimeraze odgovorne za rezistenciju i brzo promijeniti lijek (s tenofovirom ili entekavirom). *Parcijalni virusni odgovor* može se javiti kod svih analoga nukleotida/nukleozida. I ovdje treba provjeriti "compliance", a potom zamijeniti lijek s djelotvornijim s kojim ne dijeli rezistenciju (eng. "cross-resistance"). "Virological breakthrough" označava stanje povišenja ALT i ponovne pojave viremije nakon inicijalne normalizacije ALT i klirensa virusa. U pravilu se radi o pojavi rezistencije virusa na terapiju. Potrebno je brzo identificirati mutacije kodona polimeraze i promijeniti lijek. *Virusna rezistencija* tijekom terapije je značajan problem u terapiji s analogima nukleotida/nukleozida. Potrebno je odmah dati terapiju spasa (eng. "rescue therapy"), a to je lijek na koji virus nije rezistentan.

Rezultati terapije:

U bolesnika koji su HBeAg-pozitivni i naivni na terapiju postiže se e-serokonverzija nakon 2 godine u oko 30 % bolesnika uz terapiju svim dostupnim lijekovima. Produženjem terapije može se podići stupanj e-serokonverzije nešto iznad 40 %, ali uz značajan porast rezistencije virusa na lijekove. Nestanak HBsAg nakon godine dana terapije postiže se u 3–4 % bolesnika s pegiliranim interferonom- α , u 1 % s lamivudinom, u 2–3 % s entekavirom i tenofovirom te u 0 % s adefovinom.

U bolesnika koji su HBeAg-negativni, HBV DNA je nedetektabilna nakon jedne godine terapije u 50–80 % bolesnika, gdje se produženjem terapije može taj rezultat još popraviti, ali uz značajan porast rezistencije. U ovih je bolesnika gubitak HBsAg nakon jedne godine terapije 3 % s pegiliranim interferonom- α , a praktički 0 % s analogima nukleotida/nukleozida.

U slučaju kompenzirane ciroze jetre, terapija se ne bazira na koncentraciji ALT, budući da enzimi mogu biti normalni i kod uznapredovale bolesti. Interferon- α nosi rizik sepse i dekompenzacije jetre, te ga se koristi samo u dobro kompenziranih bolesnika [11]. Primarno se koriste analози nukleotida/nukleozida s niskim rizikom rezistencije (entekavir, tenofovir). Ukoliko se mora dati lamivudin

zbog lokalnih razloga, treba ga koristiti u kombinaciji s adefovirovom ili tenofovirom. Klinički je kod ove grupe bolesnika važno razlikovati dekompenzaciju jetre zbog egzacerbacije bolesti od rezistencije na lijek i nepridržavanja terapiji ("non-compliance"). Prolongirana terapija s adekvatnom supresijom HBV DNA replikacije može stabilizirati bolesnike, dovesti do parcijalne regresije fibroze i nestanka potrebe za transplantacijom jetre.

Bolesnike s dekompenziranom cirozom treba liječiti u specijaliziranim odjelima, jer se radi o kandidatima za transplantaciju jetre. Terapija je indicirana i kod niske viremije kako bi se prevenirala rekurentna reaktivacija bolesti. Lijekovi izbora su entekavir ili tenofovir [12].

Rizik reaktivacije bolesti u bolesnika koji su nosioci HBV i primaju kemoterapiju ili imunosupresivnu terapiju je jako visok, te je u tim okolnostima potrebna profilaktička terapija. Sve bolesnike kojima se planira kemoterapija ili imunosupresivna terapija treba testirati na HBsAg i antiHBc te vakcinirati one koji su seronegativni [13]. Bolesnike s viremijom treba liječiti analogima nukleotida/nukleozida tijekom terapije te 12 mjeseci nakon prekida terapije. Iskustva postoje s lamivudinom, no preferiraju se entekavir ili tenofovir.

U slučaju koinfekcije HBV-HCV, u većine je bolesnika HBV DNA niska ili nedetektabilna, a za aktivnost bolesti je odgovoran HCV. Stoga bolesnike treba liječiti pegiliranim interferonom i ribavirinom [14]. Trajni virusni odgovor postiže se u tim okolnostima u istom broju bolesnika kao i kod monoinficiranih bolesnika [15]. Nakon klirensa HCV može doći do reaktivacije HBV infekcije te takve bolesnike tada treba liječiti analogima nukleotida/nukleozida.

U bolesnika s HBV-HIV koinfekcijom povećan je rizik za razvoj ciroze jetre [16]. Terapija HIV infekcije može dovesti do reaktivacije HBV infekcije zbog imune restitucije. Indikacije za terapiju hepatitisa B su iste kao i za HIV-negativne bolesnike. Stav je da treba liječiti obje infekcije simultano. Ispitan protokol je kombinacija tenofovira s emtricitabinom i lijekom djelotvornim za HIV [17]. Lamivudin, entekavir i tenofovir djelotvorni su protiv oba virusa, no ne smije ih se koristiti kao monoterapiju.

Zaključak

Hepatitis B je vrlo kompleksna i dinamička bolest s, nažalost, čestim razvojem kronične bolesti jetre, ciroze i HCC. U razvijenim zemljama, uključujući Hrvatsku, najčešći način prijenosa je seksualni kontakt sa zaraženom osobom. Stoga je logično da uz terapiju inficiranih osoba treba provoditi profilaktičke mjere. Prije svega, nosioci virusa trebaju biti informirani o riziku prijenosa bolesti na druge. Potrebno je testirati stalne seksualne partnere i članove obitelji na HBV te vakcinirati one koji imaju negativne HBV serološke markere. Potrebno je zaštititi sebe i druge kod seksualnih odnosa s povremenim partnerima nepoznatog HBV statusa kondomima. Treba izbjegavati rizično seksualno ponašanje bez adekvatne zaštite. Obvezni program vakcinacije u Hrvatskoj smanjiti će u

budućnosti rizik infekcije u populaciji, no rizik ostaje prisutan sve dok postoji grupa kronično inficiranih bolesnika u našoj populaciji.

Rad je prezentiran na 2. hrvatskom kongresu o urogenitalnim i spolno prenosivim infekcijama, s međunarodnim sudjelovanjem, Opatija, 14.–16.5.2010.

Literatura

- [1] Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11: 97–107.
- [2] EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50: 227–242.
- [3] Petersen NJ, Barrett DH, Bond WW, et al. Hepatitis B surface antigen in saliva, impetiginous lesions and the environment in two remote Alaskan villages. *Applied Environmental Microbiol* 1976; 32: 572–574.
- [4] Wasley A, Grydal S, Gallagher K. Surveillance for acute viral hepatitis – United States 2006. *MMWR Surveill Summ* 2008; 57: 1.
- [5] Ganem D, Prince AM. Hepatitis virus infection – natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118–1129.
- [6] Liaw YF. Prevention and surveillance of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 40–47.
- [7] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507–539.
- [8] Virusni hepatitis. Hrvatska konsenzus konferencija 2009. *Acta Med Croatica* 2009; 63: 349–467.
- [9] Knoll A, Pietrzyk M, Loss M, et al. Solid organ transplantation in HBsAg-negative patients with antibodies to HBV core antigen: low risk of HBV reactivation. *Transplantation* 2005; 79: 1631–1633.
- [10] Roussos A, Koilakou S, Kalafatas C, et al. Lamivudine treatment for acute severe hepatitis B: report of a case and review of the literature. *Acta Gastroenterol Belg* 2008; 71: 30–32.
- [11] Buster EH, Hansen BE, Buti M, et al. Peginterferon alpha-2b is safe and effective in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with advanced cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46: 388–394.
- [12] Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology* 2002; 123: 719–727.
- [13] Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with hematological malignancies. *Br J Hematol* 2007; 136: 699–712.
- [14] Potthoff A, Wedermeyer H, Boecher WO, et al. The HEP-NET B/C co-infection trial: a prospective multicenter study to investigate the efficacy of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin in patients with HBV/HCV co-infection. *J Hepatol* 2008; 48: S320.
- [15] Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 512–520.
- [16] Sulkowski MS. Viral hepatitis and HIV coinfection. *J Hepatol* 2008; 48: 353–367.
- [17] Benhamou Y, Fleury H, Trimoulet P, et al. Anti-hepatitis B virus efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Hepatology* 2006; 43: 548–555.