

PRAĆENJE LIJEČENIH I NELIJEČENIH BOLESNIKA S VIRUSNIM HEPATITISOM

VESNA ČOLIĆ-CVRLJE i RAJKO OSTOJIĆ¹

*Klinička bolnica Merkur, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za unutarnje bolesti i
¹Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za unutarnje bolesti,
Zavod za gastroenterologiju, Zagreb, Hrvatska*

Unatoč razvoju učinkovitih lijekova koji umanjuju nepovoljni ishod akutnih i kroničnih bolesti izazvanih infekcijom virusima hepatitisa B i C te su bolesti i nadalje globalni zdravstveni i socijalno društveni medicinski problem. Danas su na raspolaganju osjetljivi i specifični testovi za HCV i HBV kojima se ne testira opća populacija nego samo rizične skupine. Kod sumnje na infekciju C hepatitisom određuju se antiHCV antitijela, potom HCV RNK kvantitativno i uvodi terapija prema nalazu genotipa, viremiji i prihvaćenim kriterijima. Težina oštećenja jetre i fibroza određuju se biopsijom jetre ili danas češće sveopće prihvaćenim neinvazivnim metodama: uglavnom elastografijom ili serološkim biljezima za fibrozu. Neliječeni HCV bolesnici također se prate do mogućnosti liječenja. Bolesnici s HCV cirozom jetre prate se u smislu detekcije hepatocelularnog karcinoma (HCC), odnosno najčešća su indikacija za ortotopnu transplantaciju jetre. Sva se novorođenčad cijepi protiv virusa hepatitisa B, a rizične se skupine testiraju na HBsAg, antiHBc i antiHBs protutijela. Bolesnicima s pozitivnim HBsAg, HBeAg ili antiHBe, te HBV DNK kvantitativno se određuje HBsAg i HBV DNK, jer su vrijednosti prediktori uspješnog liječenja. Utvrđuje se težina jetrene bolesti i uvodi liječenje interferonom ili analogima nukleoz(t)ida. Terapija peroralnim antivirusnim lijekovima je pretežno doživotna. Bolesnici s HBV cirozom i inaktivni HBsAg nosioci doživotno se prate zbog rane detekcije HCC-a odnosno liječe se prema indikaciji transplantacijom jetre.

Ključne riječi: hepatitis C, hepatitis B, pretraživanje, praćenje

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Vesna Čolić-Cvrlje, dr. med.
Klinika za unutarnje bolesti
KB "Merkur"
Zajčeva 19
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: vesnacoliccvrlje@yahoo.com

HEPATITIS C

Kronična infekcija virusom hepatitisa C (HCV) vodeća je indikacija za transplantaciju jetre u Europi, a povezana je s povećanim rizikom za razvoj hepatocelularnog karcinoma (HCC). Obrada i liječenje bolesnika s kroničnim hepatitisom C (KHC), praćenje inficiranih bolesnika kao i ishod bolesti značajno su napredovali unatrag dvadeset godina zahvaljujući novim saznanjima o prirodi bolesti, novim dijagnostičkim postupcima, novo uvedenim terapijama te samoj prevenciji infekcije. U svijetu je s HCV inficirano oko 210 milijuna ljudi odnosno 3 % svjetske populacije (1,2), u zapadnoj Europi 0,4-3 % stanovnika, a češće u zemljama istočne Europe i Srednjeg Istoka (3).

Do devedesetih godina prošlog stoljeća infekcija se uglavnom prenosila transfuzijama derivata krvi, neadekvatnim davanjem intravenske terapije odnosno

uživanjem intravenskih opojnih droga. Uvođenjem visoko osjetljivih metoda dijagnostike prijenos HCV infekcije transfuzijama krvnih derivata praktički je eradiciran. Danas se infekcija rijetko prenosi medicinskim procedurama, uglavnom intravenskom primjenom droga ili lijekova od strane bolesnika, manje akupunkturom ili tetovažom. Također je malen rizik perinatalnog prijenosa kao i seksualnim odnosom (4). Veoma je važno postaviti dijagnozu KHC, jer ta bolest može proći nezapaženo nekoliko desetaka godina pa čak do razvoja ciroze i HCC-a. Bržem razvoju bolesti pogoduje konzumacija alkohola, prisustvo šećerne bolesti, infekcija drugim virusima (npr. HBV, HIV). Takvi bolesnici brže razvijaju cirozu jetre, a u njih se povećava incidencija HCC-a (5,6).

Dijagnoza KHC postavlja se primarno serološkim testiranjem i ne provodi se kao rutinski probir u općoj cijeloj populaciji nego samo u rizičnim skupinama.

U rizičnu skupinu ubrajaju se primaoci derivata krvi i faktora zgrušavanja do 1992. g, zdravstveni radnici, članovi obitelji inficiranih HCV-om, bolesnici na hemodijalizi te uživatelji intravenskih droga. Nakon ubodnog incidenta od anti-HCV pozitivnog bolesnika HCV RNK testira se nakon 4, 12 i 24 tjedana.

Bolesnici s KHC imaju pozitivna anti-HCV protutijela, ali i pozitivnu HCV RNK. U imunosuprimiranih bolesnika anti-HCV protutijela mogu biti negativna uz pozitivnu HCV RNK. U bolesnika sa sumnjom na kronični hepatitis potrebno je ispitati aminotransferaze (AST, ALT) te gama glutamil transpeptidazu (GGT), alkalnu fosfatazu, PV-INR, krvnu sliku, albumine i globuline, UZV jetre. Oko 25-45 % bolesnika s KHC ima uredne aminotransferaze.

Bolesnicima s KHC ne preporuča se zajednički koristiti četkicu za zube, škarice, brijlač, injekcijske igle i slično s drugim osobama. Kod HCV pozitivnih majki preporuča se izbjegavati porođaj carskim rezom, a novorođenčad se testira na HCV RNK 1 i 6 mjeseci postpartalno, a kasnije na HCV antitijela. Majke mogu slobodno dojiti.

U svih oboljelih neophodno je utvrditi i eventualne druge rizične čimbenike: uživanje alkohola, autoimuno oboljenje, bolest štitnjače, steatohepatitis, hemokromatozu.

Kronični hepatitis verificira se i biopsijom jetre kojom se sa sigurnošću određuje upalna aktivnost i fibroza i to sa najčešćim histopatološkim bodovnim sistemima (Scheuer, Ishak, METAVIR)(7). Danas su poznate i neinvazivne metode osobito elastografija kojom se u bolesnika s KHC može ustanoviti fibroza osobito ciroza jetre, a slabije blaži stupnjevi fibroze, te kod ciroze jetre nije potrebno činiti biopsiju (8,9).

Postoje i biokemijski biljezi fibroze koji su u svakodnevnoj upotrebi (APRI test, odnos AST, ALT), alfa-2 makroglobulini i drugi. Kod svih se bolesnika određuje genotip virusa (1 do 6) koji je prediktor za uspješnost terapije.

Danas se veliko značenje pridaje i određivanju polimorfizma gena IL 28 osobito u bolesnika s genotipom 1 koji je povezan s predikcijom za uspješno antivirusno liječenje (10).

U bolesnika s blagim kroničnim hepatitisom a dugotrajnom HCV infekcijom potrebno je pažljivo pratiti sve navedene parametre kako bi se u njih na vrijeme uvela terapija s obzirom na dob bolesnika. Preporuča se obrada neinvazivnim metodama svake 1-2 godine, eventualna prisutnost komorbiditeta te individualno odlučiti o početku terapije. Sve ostale bolesnike s umjerenim i uznapredovalim fibrozom treba odmah liječiti.

Bolesnike s HCV cirozom jetre mora se nadzirati zbog rizika dekompenzacije ili razvoja HCC-a. Alfa fetoprotein je nepouzdan pokazatelj pa potrebno da svakih 3-4 mjeseca bolesnike UZV jetre kontrolira ekspertni dijagnostičar u visokodiferentnom centru zbog izbjegavanja invazivne dijagnostike u slučaju suspektnog nalaza (regeneratorni noduli do 1 cm, ciste, hemangiomi itd.). Tada se reevaluiraju MSCT-om, MR-om. U bolesnika sa cirozom jetre i HCC-om unutar Milanskih kriterija indicirana je transplantacija jetre. U bolesnika sa cirozom Child-A i onih s HCC-om može se pretransplantacijski uvesti dvojnica antivirusna terapija (PEG IFN+RBV). Liječenje antivirusnom terapijom kontraindicirano je kod uznapredovalih bolesti srca, nekontroliranog povišenog tlaka, kronične opstruktivne bolesti pluća (KOPB), nereguliranog dijabetesa, nekontrolirane bolesti štitnjače, dekompenzirane autoimune bolesti jetre, nekontroliranog neuropsihijatrijskog oboljenja, epilepsije, trudnoće.

Sve bolesnike inficirane HCV-om treba cijepiti protiv A i B hepatitis virusa.

Nadziranje liječenih bolesnika

Cilj terapije je eradicacija HCV infekcije a time i preveniranje progresije bolesti do ciroze i HCC-a. Uspješnost terapije određuje se prisustvom HCV RNK 48 tjedana nakon terapije kod genotipova 1,4,5,6, odnosno 24 tjedna kod genotipova 2 i 3 odnosno postignutim SVR ("sustained viral response", negativna HCV RNK 24 tjedna nakon završetka terapije).

Bolesnicima u kojih je postignut SVR, testira se HCV RNK i aminotransferaze nakon 48 tjedana i potom još nakon godine dana. Ako su nalazi negativni, bolesnike se može smatrati izliječenima. Godinu dana nakon završetka terapije kontroliraju se i hormoni štitnjače. Bolesnici sa cirozom jetre u kojih je postignut SVR moraju se i dalje kontrolirati u smislu razvoja HCC-a ultrazvukom uz alfa-fetoprotein svakih 6 mjeseci (ili čak češće, svaka 4 mjeseca) uz gastrokopsku kontrolu varikoziteta jednjaka svake 1-2 godine.

U bolesnika koji nisu postigli SVR (nonresponderi) može se predvidjeti re-terapija ovisno o genotipu i uzroku neuspješne terapije (prekid zbog komplikacija, prekid nakon negativizacije HCV RNK tokom terapije zbog nekog komorbiditeta, reaktivacija HCV RNK kod genotipa 3 nakon postignutog SVR-a). Takve bolesnike danas treba pratiti zbog moguće trojne terapije koja je danas na dispoziciji. To su inhibitori proteaze telaprevir i boceprevir koji se daju kod genotipa 1, a pokazali su se učinkovitima, kako kod naivnih tako i kod nonrespondera čak i sa cirozom jetre. Uvođenjem novih lijekova definiraju se i novi postulati nadziranja

u okviru nacionalnih ili međunarodnih stručnih konsensusa (11,12).

HEPATITIS B

Broj inficiranih HBV-om (nosilaca HBsAg-a) unatoč uvođenju obaveznog cijepljenja novorođenčadi u relativno brojnoj populaciji u svijetu iznosi do 400,000.000. Posljedice su različiti oblici kronične bolesti jetre do HCC-a od kojih godišnje umire i do 1,000.000 ljudi (13-16).

Unatoč napretku u liječenju kroničnog hepatitisa B (KHB) oko 10 % bolesnika u Europi mora se podvrgnuti transplantaciji jetre (17). U neliječenih bolesnika s cirozom jetre petogodišnje preživljavanje je tek 15-35 %, a u 5 % bolesnika sa cirozom razvija se HCC (18).

Testiranje na HBV provodi se u osoba rođenih u endemičnim regijama, bolesnika na hemodijalizi, trudnica, obitelji i ukućana inficiranog HBV-om, u slučaju homoseksualnog ili heteroseksualnog odnosa s inficiranim, uživateljima intravenskih droga kao i inficiranim HIV-om. Testiranje se provodi na HBsAg, anti HBe i anti HBs. Infekcija HBV-om ima 5 dinamičkih faza prema kojima se bolesnici prate: u bolesnika koji su inficirani prenatalno ili u ranoj dobi prisutna je "imunotolerantna faza" kad je HBsAg pozitivan s visokom HBV DNK replikacijom i s blažim histološkim promjenama u jetri (19). U drugoj imunoreaktivnoj fazi niže su vrijednosti HBV DNK, većinom je HBeAg pozitivan, povišene su vrijednosti aminotransferaza i uznapredovale histološke promjene jetre s fibrozom. Javlja se nekoliko godina nakon imunotolerantne faze i može završiti serokonverzijom HBeAg-a u antiHBe. Česta je inaktivna faza infekcije HBV-om koja je karakterizirana HBsAg-om i pozitivnim anti HBe, ali niskom ili nedektabilnim vrijednostima HBV DNK. Potrebno je pratiti aminotransferaze svaka 3-4 mjeseca, a HBV DNK u toj fazi mora biti ispod <2.000 IU/mL. Kod porasta aminotransferaza biopsijom jetre utvrđuje se aktivnost bolesti. Spontana serokonverzija javlja se u 3 % slučajeva (20). Takve inaktivne HBsAg nosioce potrebno je doživotno kontrolirati: aminotransferaze svakih 6 mjeseci, HBV DNK jednom godišnje, jer se ipak može razviti kronična bolest jetre ali i HCC (21,22).

Posebna je skupina bolesnika u kojih je došlo do HBeAg konverzije u antiHBe, odnosno skupina u kojoj su zbog "precore" mutacije uvijek anti HBe pozitivni i u kojih je teško razlikovati inaktivne nosioce od onih s progresivnim KHB. Potrebno ih je pratiti godinu dana, aminotransferaze svakih 3-4 mjeseca uz HBV DNK koji često fluktuiraju.

U bolesnika nakon negativizacije HBsAg najčešće su pozitivna anti HBe i anti HBs protutijela a moguća je niska replikacija HBV DNK (23). Ako se do gubitka HBsAg razvila bolest jetre prognoza je uglavnom dobra, a bolesnike s već prisutnom cirozom kontrolira se u smislu razvoja HCC-a. U inficiranih se prate biokemijski testovi aminotransferaze (AST, ALT, GGT), alkalna fosfataza, bilirubin, albumini i globulini, krvna slika, PV-INR, UZV jetre. Osnovna dijagnostika je određivanje HBV DNK, ali je potrebno odrediti i prisustvo HCV, HIV, HDV, HAV. Kod antiHAV negativnih provodi se cijepljenje.

Probir se radi i na ostale eventualne bolesti jetre: autoimuni hepatitis, metaboličke bolesti, steatohepatitis, uživanje alkohola i intravenskih droga.

Kod bolesnika mlađih od 30 godina u imunotolerantnoj fazi s HBeAg-om i normalnim aminotransferazama, pozitivnom HBV DNK s urednim nalazom jetre prate se parametri svakih 3-6 mjeseci. Terapija se uvodi u starijih od 30 godina, ako je prisutna obiteljska anamneza za cirozu ili HCC. U anti HBe pozitivnih bolesnika s normalnom ALT i HBV DNK <2.000 IU/mL prati se ALT svaka 3 mjeseca, a HBV DNK svakih 6-12 mjeseci tijekom 3 godine, odnosno doživotno uz kontrolu biopsije ili nekom neinvazivnom metodom za otkrivanje fibroze jetre.

U bolesnika HBeAg pozitivnih i HBeAg negativnih s ALT 2x viših od normale i pozitivnom HBV DNK >2.000 IU/mL počinje se terapija. Terapija se uvodi i u bolesnika sa cirozom jetre, s HCC-om i dekompenziranom cirozom kod kojih se predviđa transplantacija jetre (24,25).

Nadziranje bolesnika nakon terapije ovisi o terapiji interferonom ili analogima nukleoz(t)ida. Optimalno trajanje terapije KHB peroralnim antivirusnim lijekovima nije ustanovljeno i može trajati nekoliko godina ili doživotno. U bolesnika liječenih pegiliranim interferonom tijekom 48 tjedana očekuje se SVR negativizacijom HBV DNK i mogućnost negativizacije HBsAg. U drugih bolesnika uvode se analogi nukleoz(t)ida od kojih su danas najpotentniji entekavir i tenofovir. Oni se daju i bolesnicima rezistentnim na ostale analoge nukleoz(t)ida.

U bolesnika liječenih analogima nukleoz(t)ida očekuje se konverzija HBeAg u antiHBe uz negativizaciju HBV DNK. Ako se ne postigne taj učinak, terapija se produkuje često i doživotno pogotovo kod bolesnika sa cirozom jetre vodeći računa o spomenutom razvoju rezistencije ili proboja virusa kada može doći do akutne jetrene insuficijencije odnosno dekompenzacije jetre.

Nakon terapije pegiliranim interferonom u bolesnika se prate aminotransferaze i HBV DNK 6 i 12 mjeseci nakon terapije, ali i kontinuirano pogotovo kod serokonverzije HBeAg. HBsAg se kontrolira 12 mjeseci nakon anti HBe serokonverzije iz HBV DNK. Ako su bolesnici postali HBsAg negativni testiraju se na anti HBs protutijela.

Određivanje genotipa HBV (od A do H) postaje sve značajnije jer genotipovi A i D bolje reagiraju na interferon. Genotip A češći je u Europi i Sjevernoj Americi. Veoma je važno odrediti koncentraciju HBsAg kvantifikacijski prije liječenja, jer se pokazalo da je smanjenje koncentracije HBsAg tijekom terapije veoma važni prediktor uspješnog liječenja pegiliranim interferonom.

U bolesnika liječenih analogima nukleoz(t)ida u kojih je došlo do antiHBe serokonverzije i HBV DNK <2.000 IU/mL uz normalan ALT nakon 12 mjeseci terapije kontroliraju se HBsAg i antiHBe svakih 6 mjeseci. Međutim, liječenje se nastavlja u bolesnika s jačom fibrozom ili cirozom neovisno o HBsAg serokonverziji koja se ionako rijetko postiže terapijom analogima nukleoz(t)ida te u bolesnika u kojih se predviđa transplantacija jetre.

Posebna su skupina bolesnici - zdravstveni radnici u kojih se može provesti antivirusna terapija iako ne ispunjavaju sve uvjete zbog izbjegavanja eventualnog prijenosa HBV-a. U većini se zemalja zdravstveni radnici kojima je HBV DNK >2.000 IU/mL liječe entekavirom ili tenofovirom do nedektabilnosti odnosno smanjenja viremije <2.000IU/mL.

U trudnica se terapija potentnim analogima nukleoz(t)ida uvodi u trećem trimestru trudnoće, ako nisu do tada bile liječene. Ako se terapija prekida mora se pratiti zbog mogućeg proboja virusa i aktivacije bolesti.

HBsAg se nalazi u majčinom mlijeku, ali nije apsolutna kontraindikacija za dojenje (26,27).

Testiranje na HBV čini se obavezno u bolesnika prije liječenja kemoterapijom, monoklonalnim antitijelima (infliksimab, rituksimab i sl.), prije transplantacije solidnih organa, transplantacije srži, dugotrajnijom parenteralnom terapijom bilo koje indikacije. Ako su bolesnici HBsAg pozitivni mora se uvesti terapija analogima nukleoz(t)ida i nastavljati 3-6 mjeseci nakon prestanka specifične terapije. Ako su bolesnici HBsAg negativni ali anti HBe pozitivni, testiraju se i na HBV DNA i preporuča se uvesti profilaktičku terapiju zbog mogućnosti reaktivacije HBV-a ili pratiti HBV biljege svaka 3 mjeseca. Sve takve bolesnike negativne na HBV biljege treba prije liječenja cijepiti protiv HBV. Bolesni-

ke koji su primili solidne organe od anti HBe pozitivnih donora a koji nisu bili cijepljeni moraju se pratiti i primjenjivati im profilaksu HBIG-om i analogima nukleoz(t)ida prema usvojenim algoritmima (28-30).

L I T E R A T U R A

1. Shepard CW, Fineli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Liver Infect Dis* 2005; 5: 558-67.
2. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int* 2009; 29: 74-81.
3. Esteban JL, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008; 48: 148-62.
4. Van der Laar TJW, Matthews GV i sur. Acute hepatitis C in HIV infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *AIDS* 2010; 24: 1799-1812.
5. Afdhal NH. The natural history of hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 3-8.
6. Thompson CJ, Rogers G, Hewson P i sur. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis. *Health Technol Asses* 2007; 11: 1-206.
7. Bedossa P. Liver biopsy. *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32: 4-7.
8. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134: 960-74.
9. Castera I, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008; 49: 1821-27.
10. Rauch A, Kutalik Z, Descombes P i sur. Genetic variation in IL 28 is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology* 2010; 13: 1338-45.
11. Zeuzem S, Andreone P, Pol S i sur. Realize trial final results: telaprevir-based regimen for genotype 1 hepatitis C virus infection in patients with prior null response, partial responder relaps to peginterferon/ribavirin. 2011 Abstracts of the Interventional Liver Congress EASL.
12. Wedemeyer H, Jensen DM, Godofky E, Mani N, Pawlotsky JM. Recommendations for Standardized Nomenclature and Definitions of Viral Response in Trials of Hepatitis C Virus Investigational Agents. *Hepatology* 2012; 56: 2398-403.
13. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis B antigen negative chronic hepatitis B - natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 130-41.
14. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, LOK AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007; 45: 1056-75.
15. Liaw YF. Prevention and surveillance of hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 40-7.
16. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-39.

17. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B infection-natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118-29.
18. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127: S35-50.
19. Mc Mahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B infection. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 17-21.
20. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M i sur. Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. *J Hepatol* 2002; 36: 543-48.
21. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw Y-F, Lok A. Follow up and indication for liver biopsy in HBeAg -negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review. *J Hepatol* 2012; 56: 203-12.
22. Papatheodoridis GV, Chrysanthos N, Hadziyannis E i sur. Longitudinal changes in serum HBV DNA levels and predictors of progression during the natural course of HBeAg negative chronic hepatitis B infection. *J Viral Hepat* 2008; 15: 434-41.
23. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR i sur. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2008; 49: 652-7.
24. Shim JH, Lee HC, Kim KM i sur. Efficacy of entecavir in treatment naive patients with hepatitis B virus related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 52: 176-82.
25. Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H i sur. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study. *Hepatology* 2011; 54: 91-100.
26. Rawal BK, Parida S, Watkins RP, Ghosh P, Smith H. Symptomatic reactivation of hepatitis B in pregnancy. *Lancet* 1991; 337: 364.
27. ter Borg MJ, Leemans WF, de Man RA, Janssen HL. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. *J Viral Hepat* 2008; 15: 37-41.
28. Angelico M, Nardi A, Marianelli T i sur. Hepatitis B core antibody positive donors in liver transplantation and their impact on graft survival: Evidence from the Liver Match cohort study. *J Hepatol* 2013; 58: 715-23.
29. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 245-64.
30. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-85.

SUMMARY

MONITORING OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS DURING AND AFTER THERAPY

V. ČOLIĆ-CVRLJE and R. OSTOJIĆ¹

Merkur University Hospital, School of Medicine, University of Zagreb, Clinical Department of Internal Medicine and ¹School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb University Hospital Center, Clinical Department of Internal Medicine, Department of Gastroenterology, Zagreb, Croatia

Different effective treatments, which are today available for chronic virus hepatitis C and B, reduce the rate of adverse outcomes but HCV and HBV infections are still one of the major health and public medical problems. Screening for HCV and HBV is performed only in high-risk groups with diagnostic tests with high sensitivity and specificity. In HCV antibody positive patients, serum HCV RNA has to be determined by quantitative assay and virus genotype identified. Liver fibrosis is determined by liver biopsy or widely accepted elastography and different serum fibrosis markers. In patients with HCV cirrhosis, HCC has to be detected by expert ultrasound performer or MSCT, MR, and liver transplantation performed according to indications. The current hepatitis B vaccination policy is universal neonatal vaccination. The risk population undergo screening for HBsAg, antiHBc and antiHBs antibodies. The HBsAg, HBeAg and antiHBe positive individuals undergo quantitative testing for HBsAg and HBV DNA. According to the stage of their liver disease, patients are treated with interferon or nucleos(t)ide analogues. The optimal treatment with oral antivirals are entecavir and tenofovir, but the duration of treatment with nucleos(t)ide analogues is generally life-long. In HBV cirrhosis and HBsAg inactive carriers, detection of HCC is essential, and liver transplantation is successfully performed in these patients.

Key words: hepatitis C, hepatitis B, screening, monitoring