

Zdravljenje hepatitisa B in C Treatment of hepatitis B and C

Vladimir Brinovec*

Deskriptorji
hepatitis B – zdravljenje
hepatitis C – zdravljenje

Descriptors
hepatitis B – therapy
hepatitis C – therapy

Izvleček. V članku je opisan naravni potek okužbe z virusom hepatitisa B in virusom hepatitisa C. Na novo je opredeljen pojem kroničnega hepatitisa B in C in tudi nova histološka klasifikacija kroničnega hepatitisa. Novost pri dokazovanju omenjenih boleznih sta nova serološka metoda s polimerazno verižno reakcijo in opredelitev genotipa pri HCV okužbi. Omenjena je tudi najnovejša doktrina zdravljenja tako akutnega kot kroničnega hepatitisa B in C, ne samo s teoretičnega stališča, ampak tudi na osnovi mnogih študij o uspešnosti zdravljenja teh dveh boleznih tako z interferonom α kot s kombiniranim zdravljenjem. Opisani so tudi stranski učinki zdravljenja in na koncu tudi možno kombinirano zdravljenje kroničnega hepatitisa C z interferonom α in ribavirinom.

Abstract. The author describes the course of infection with hepatitis B (HBV) and hepatitis C virus (HCV), and gives the new definition of chronic HBV and HCV infections and histologic classification of chronic hepatitis. The diagnosis of these two infections is based on serologic findings obtained by the polymerase chain reaction (PCR), and on the identification of genotype in hepatitis C. The new treatment regimen in patients with acute and chronic HBV and HCV infections is presented, both from the theoretical point of view and on the basis of the results of numerous studies of the effectiveness of monotherapy with interferon-alpha, and of a combination drug therapy. The author describes side-effects of this medication, and presents treatment of chronic hepatitis C by a combined use of interferon-alpha and ribavirin.

Uvod

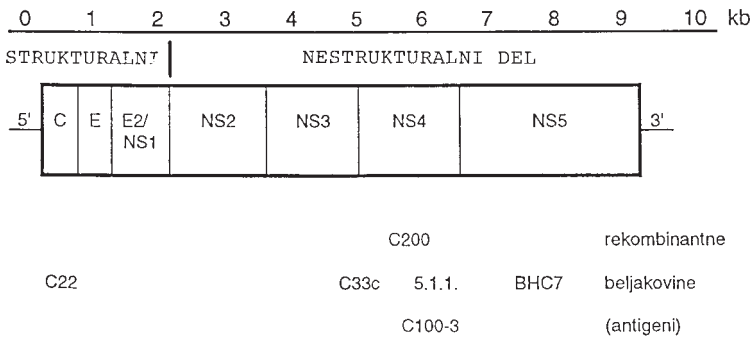
Hepatitis B-virus (HBV) je delno dvovijačni DNA virus iz skupine hepadna virusov. Stavljajen je iz zunanje lipoproteinske ovojnice (HBsAg), ki vsebuje vse antigenske determinante virusa in notranjega nukleinskega jedra (1), ki predstavlja kužni del virusa. Z elektronsko mikroskopijo v človekovem serumu odkrijemo tri tipe ovojničnih delcev HBV: Dajejeve partikle, ki predstavljajo cel infekcijski virion, sferične in filamentozne delce, ki niso kužni delci HBsAg in nastanejo kot pribitek na okužbo s HBV. Predstavljajo prvi serološki označevalec, ki ga lahko dokažemo v serumu okuženega bolnika (2). Virusna DNA (HBV DNA) je v povezavi z DNA-polimerazo, encimom, ki je potreben za virusno podvajanje. Oba encima sta obdana s HBcAg (3), ki ga najdemo pri vseh okuženih osebah v jetrih, v serumu pa dokazujemo anti-HBc protitelesa. Imunski odgovor na HBcAg verjetno igra ključno vlogo pri odstranitvi virusa. Vsi bolniki razvijejo po okužbi anti-HBc. HBeAg je v povezavi z virusnim podvajanjem. Serokonverzija v anti-HBe pa je povezana z izgubo virusnega podvajanja.

Hepatitis C-virus (HCV), preimenovan iz skupine virusnih hepatitisov ne A ne B, je odkril 1989. leta Houghton. Spada med RNA viruse. Na osnovi organizacije genoma ga uvrščamo v skupino flavi virusov (4). HCV je pozitivno usmerjena enovijačna RNA z ve-

*Doc. dr. sc. Vladimir Brinovec, dr. med. Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Japljeva 2, 1000 Ljubljana.

likim odprtim mestom prepisovanja zapisov za beljakovine. Virus ima strukturalni del (z zapisom za gradbene enote virusne sredice in ovojnice) in nestrukturalni del z zapisom za beljakovine. Ta del je pomemben za podvajanje virusnega genoma in cepitev virusnega poliproteina (slika 1). Virus ima tri strukturne beljakovine – kapsidno beljakovino C (iz angleške besede capsid) ter dve beljakovini virusne ovojnice, označeni kot E1, E2 (iz angleške besede envelope). Nestrukturalnih beljakovin je 6:

- NS2, NS3 z aktivnostjo encimov helikaze in proteaze,
- NS4a in NS4b (funkcija še ni jasna) ter
- NS5a in NS5b (pripisujejo jima aktivnost od RNA odvisne polimeraze RNA).



Slika 1. Shematični prikaz genoma virusa hepatitisa C in položaj rekombinantnih in sintetičnih beljakovin, ki se najbolj pogosto uporabljajo kot antigeni v serološki diagnostiki okužbe s tem virusom. C – del genoma, ki kodira virusno kapsidno beljakovino, E1 in E2 – dela genoma, ki kodirata beljakovini virusne ovojnice, NS – deli genoma, ki kodirajo virusne nestrukturne beljakovine. Prirejeno po Garson in Tedder.

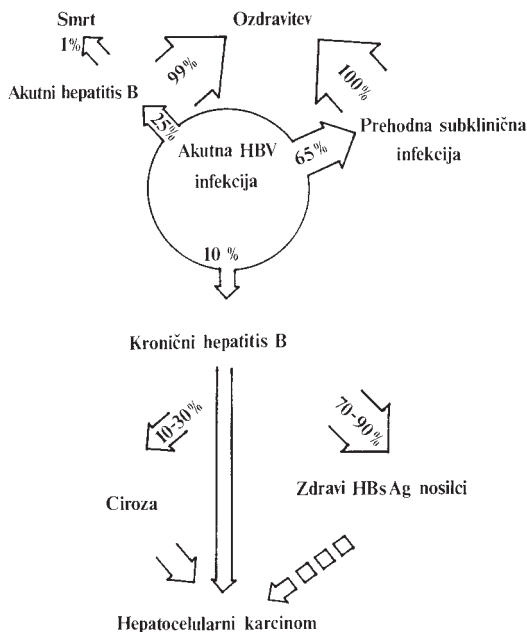
Cepitev virusnih beljakovin je odvisna od proteaz celice gostiteljice, cepitev nestrukturalnega področja pa uravnava virusni proteazi.

Danes poznamo 6 glavnih genotipov HCV in več kot 74 podtipov po Simmondsu, ki so razširjeni po vsem svetu (5–7).

Naravni potek okužbe z virusom hepatitisa B

Večina odraslih bolnikov, okuženih s HBV razvije akutno bolezen, ki se s kliničnega stališča kaže kot asimptomatska ali kot gripi podobna bolezen, do polno razvitega akutnega hepatitisa. Več kot 90 % bolnikov spontano ozdravi v 6 mesecih, le pri približno 1 % se razvije fulminantni hepatitis. Kronična jetrna bolezen se razvije pri 10 % odraslih bolnikov (slika 2). Pri porodu se okuži 90 % otrok HBsAg pozitivnih mater, pri 98 % teh otrok se razvije kronična jetrna bolezen.

Ozdravitev HBV okužbe je odvisna od povezave aktivnosti bolnikovega interferona in imunskega sistema. Izločitev HBV je primarno pod vplivom citotoksičnih limfocitov Tc in naravnih celic ubijalk (NK) (8, 9), ki se rekrutirajo v jetrih, da bi uničili okužene hepatocite. Limfociti Tc so pod vplivom celic pomagalk (Th) in zaviralk (Ts), ki spoznajo na



Slika 2. Posledice okužbe z virusom hepatitisa B.

površini hepatocitov HBV antigene s pomočjo glavnega histokompatibilnega kompleksa (MHC) skupine I.

Normalni hepatociti imajo na svoji površini malo MHC skupine I. Interferon poveča delovanje MHC sistema skupine I, kar ima za posledico izločanje HBV iz jeter preko spoznavanja okuženih hepatocitov ter s tem lizo celic s pomočjo limfocitov Tc. Pri tem sta HBeAg in HBcAg pomembna tarčna antigena pri imunskem odgovoru (10).

Medtem ko akutni hepatitis B lahko spontano ozdravi brez sekvel, pa pri bolnikih, ki se v 6 mesecih ne očistijo HBsAg nastopi HBsAg nosilstvo (ni seroloških in histoloških pokazateljev aktivnega podvajanja HBV – negativni IgM anti-HBc, nedokazljiva HBV DNA in normalni jetrni testi). Čim daljše je nosilstvo, manjša je možnost očiščenja, ker pride do vključitve HBV DNA v hepatocite. Latentna okužba in ciroza jeter predstavljata velik dejavnik tveganja za razvoj hepatocelularnega karcinoma. HBsAg izgine in pride do konverzije v antiHBs le pri 1–2 % kroničnih bolnikov na leto. (13). Po klasifikaciji iz leta 1994 po priporočilu skupine za klasifikacijo kroničnih hepatitisov je kronični hepatitis B dobil ime kot vnetna bolezen jeter, povzročena s HBV, ki traja 6 mesecev in več z možnostjo napredovanja v cirozo ali pa je v povezavi s cirozo (11). Moderna histološka klasifikacija bolezni jeter govori samo še o stopnji (grading) nekroinflamatornih sprememb (največji indeks je 18) in razširjenosti (staging) oziroma napredovanju sprememb (največji indeks je 4) (12). Tako se ne bodo več uporabljali izrazi kronični perzistentni

ali kronični lobularni hepatitis B ter kronični aktivni hepatitis B, pač pa le kronični hepatitis B z različno stopnjo in razširjenostjo histoloških sprememb.

Naravni potek okužbe z virusom hepatitisa C

Asimptomatskih je 40–75 % akutnih HCV okužb. Okužba se večkrat slučajno odkrije zaradi povišane vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT). Sama bolezen je lahka ali subklinična in 50 % bolnikov spontano ozdravi (14). Reinfekcija se lahko pojavi po spontanem ozdravljenju po ponovni reaktivaciji HCV (15). Približno 50 % (med 30 in 60 %) akutnega hepatitisa preide v perzistentno bolezen, če traja dvig ALT več kot 6 mesecev.

S kliničnega stališča kronični hepatitis C poteka pod sliko:

- kontinuirane bolezni – kjer vrednost ALT ni velika, je pa stalno dvignjena. Biopsija jeter kaže razne stopnje kronične jetrne bolezni;
- kot bolezen z relapsi – ki je značilna za HCV okužbo. Vrednost ALT niha od normalnih vrednosti do zelo patoloških. Histološka slika jeter pokaže razne stopnje kronične bolezni;
- zdravi vironosci. ALT je normalen, biopsija jeter pokaže normalen izvid.

Zelo malo študij je objavljenih o naravnem poteku bolezni. V Japonski študiji so pri 57 bolnikih sledili začetni histološki izvid in nato izvid po 11 letih. Lažja oblika kroničnega hepatitisa je prešla v 50 % v težjo obliko bolezni. Lahka oblika kronične okužbe (kronični aktivni hepatitis – CAH po stari nomenklaturi) je po 9 letih napredovala v težjo obliko v 63 %, pri težki obliki CAH pa se je pri 71 % razvila ciroza jeter v naslednjih 7 letih (16). Ali povedano drugače:

- pri lahki obliki bolezni je progresija letno 2 %,
- pri intermitentni obliki je letna progresija 7 % in
- pri težji obliki je letna progresija 10 %.

Pri 20-letnem sledenju bolnikov – le pri 29 % so bili prisotni klinični znaki bolezni – je pri 2/3 bolnikov histološki izvid pokazal kronični hepatitis (CAH po stari nomenklaturi), 10 % je imelo blage spremembe, pri 21 % so bili histološko izraženi znaki jetrne ciroze.

Progresija kroničnega hepatitisa C v cirozo in nato v hepatocelularni karcinom je bila pri 17-letnem sledenju bolnikov prisotna v 75 %, tveganje za razvoj ciroze zaradi hepatitisa B pa je znašalo 27 %. Torej je tveganje za karcinom trikrat večje pri cirozi povzročeni s HCV kot s HBV. Zato pri teh bolnikih redno določamo vrednost α -fetoproteina.

Tudi pri asimptomatskih krvodajalcih, ki imajo pozitivna protitelesa anti-HCV in normalne aminotransferaze, jetrna biopsija lahko pokaže kronični hepatitis ali celo cirozo jeter. Bolniki z visoko vrednostjo HCV RNA (določeno kvantitativno) imajo tudi histološke spremembe, medtem ko imajo bolniki brez prisotne HCV RNA lahko normalno jetrno biopsijo. Bolniki, ki imajo kronični hepatitis, ponekrotično cirozo in jetrno odpoved, imajo vseskozi povišano vrednost HCV RNA (dokazano s PCR tehnologijo).

Obstoja tudi povezava med genotipom HCV in jetrno boleznijo. Genotip 1b ima okoli 30 % bolnikov z blagim hepatitisom (17), 50 % bolnikov s CAH, 60 % bolnikov, pri katerih je

bolezen napredovala v jetrno cirozo in 75 % bolnikov s primarnim hepatocelularnim karcinomom.

Okužba z genotipom 1b narašča z leti, kar pomeni, da je manj pogosta med mladimi bolniki.

Jetrna bolezen je težja, če gre za povezavo HCV:

- s HBV,
- z alkoholno jetrno okvaro,
- s pomanjkanjem α 1-antitripsina ali
- s hemokromatozo.

Pri kronični alkoholni okvari so prisotna protitelesa anti-HCV pri celo do 70 % bolnikov. Podobne podatke imamo tudi pri bolnikih s cirozo.

Pri bolnikih s pomanjkanjem α 1-antitripsina, je prisotnost anti-HCV povezana s stopnjo bolezni. Pri hemokromatozi, kjer je histološki izvid skoraj normalen, je anti-HCV prisoten v 6 %, pri fibrozi ali cirozi pa celo v 13 %. Pri bolnikih s CAH so anti-HCV protitelesa prisotna v 50 %, kar da misliti, da delujeta HCV in železo sinergistično pri jetrni okvari.

Zdravljenje hepatitisa B

Zdravljenje akutnega hepatitisa B je simptomatsko. Ker je izhod bolezni lahko tudi nepredvidljiv – fulminantni hepatitis se razvije v približno 1 %, bolniku svetujemo počitek, če bruha in ima drisko ter je prizadet, pa svetujemo bolnišnično zdravljenje. Bolnika odpustimo, če je brez težav. V dieti priporočamo ogljikove hidrate, maščobe bolnikom ne ustrezajo, odsvetujemo alkohol. Beljakovinsko prehrano pojačamo, ko se vrne apetit, vendar ne v prevelikih količinah zaradi možnosti napredovanja težje oblike bolezni v hepatično komo. Vitamini, aminokisliline ali lipotropna sredstva niso potrebna (18). Kortikosteroidi nimajo učinka na zdravljenje (19). Po odpustu bolnika sledimo vsake 3 ali 4 tedne, nato pa v mesečnih intervalih, če je potrebno.

Fulminantni hepatitis zahteva intenzivno zdravljenje. Če zdravljenje ni uspešno, je potrebna presaditev jeter.

V 90 % primerov se akutni hepatitis B pozdravi sam. Le v 10 % primerov bolezen preide v kronično obliko. Od 10 do 30 % kroničnega hepatitisa napreduje v jetrno cirozo, ta pa v hepatocelularni karcinom.

Pri definiciji kroničnega hepatitisa je potrebno upoštevati najnovejša priporočila. Kronični hepatitis B ima več kot 300.000 milijonov ljudi po svetu. V večini primerov obstaja v obliki »tuhe« bolezni, ki pa vseeno vodi v fibrozo in nato v cirozo jeter. Ti ljudje imajo lahko normalne koncentracije aminotransferaz, redko imajo znake progresivne jetrne bolezni. Končna faza te bolezni z zapleti, okvarami možganov, ascitesom, krvavitvijo v prebavila (zaradi portalne hipertenzije), se razvije predvsem pri bolnikih z aktivnim vnetjem. Pri zdravljenju kroničnega hepatitisa upoštevamo sledeče serološke teste: HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, HBeAg, anti-HBe in HBV DNA (19). Padec količine HBV DNA in konverzija

HBeAg v anti-HBe sta znanilca zmanjšanja HBV virusnega podvajanja in virusnega čiščenja.

Namen zdravljenja HBV okužbe je:

- zmanjšanje količine HBV DNA v serumu in
- zmanjšanje vnetja jeter ter s tem preprečevanje jetrne ciroze, jetrne odpovedi in jetrnega karcinoma.

Končni cilj zdravljenja HBV okužbe, je izginotje HBV iz jeter in mest izvenjetrne okužbe.

Serološki kriteriji za uspešnost zdravljenja z interferonom alfa (IFN- α) so:

- izginotje HBsAg in pojav anti-HBs, vendar le do 30 % bolnikov,
- izginotje HBeAg, kar je možno le v 30–50 % pri izbranih bolnikih (20, 21) in
- izginotje HBV DNA iz seruma.

Biokemični kriterij uspešnosti zdravljenja je normalizacija jetrnih testov, histološki kriterij pa izboljšanje stopnje vnetnih sprememb v jetrih. Snovi, ki spreminjajo imunski sistem, ter zavirajo reverzno transkriptazo, so najbolj uspešne pri zdravljenju kronične HBV okužbe.

Imunostimulatorji

Interferoni kot velika skupina naravnih peptidov uravnavajo imunski sistem na več načinov (23):

- neposredno zmanjšajo virusno podvajanje in sintezo virusnih beljakovin preko številnih imunskih poti ter spreminjajo raven ostalih citokinov;
- povečujejo sintezo encima 2' 5' oligoadenilatsintetaze in s tem povečujejo imunsko aktivnost;
- povečujejo količino glavnega histokompatibilnega kompleksnega (MHC) antigena skupine I;
- spodbujajo spoznavanje celic, okuženih s HBV in tako vodijo do citolize in virusnega čiščenja.

Interleukin 2 (IL-2) sam ali v kombinaciji z interferonom pri zdravljenju kronične HBV okužbe ni imel nič boljšega učinka kot sam interferon (24). Vplivi na HBV DNA ali spremembe na HBeAg so si nasprotujoči.

Produkti iz timusa – frakcija 5 in α -1 timozin (ki so prav tako citokini) so v pilotskih študijah pokazali določeno uspešnost, posebno pri zavori podvajanja HBV in znižanju vrednosti jetrnih encimov (25).

Levamisole je sredstvo, ki stimulira imunski sistem preko stimulacije makrofagov. Na tržišču je tudi v kombinaciji z interferonom. Vendar so bili rezultati slabi (le redko je prišlo do očiščenja HBeAg), ker so bili stranski učinki še hujši kot pri sami uporabi interferona.

Rastni dejavnik kot citokin neposredno zavira virusno podvajanje in lahko poveča antivirni efekt drugih citokinov (tudi interferona) preko povečane ravni 2' 5' oligoadenilat sintetaze (26).

Torej je vpliv citokinov sledeč:

- povečajo vrednost IL-2,
- povečajo vpliv HLA,
- neposredno zavirajo virusno podvajanje,
- povečajo B celični odgovor,
- povečajo citotoksičnost proti okuženi jetrni celici in
- vplivajo na čiščenje virusa.

Imunosupresivna sredstva

Smisel omenjenih sredstev – kortikosteroidov (Prednisolon®) je v supresiji celičnega imunskega sistema, kar ima za posledico virusno podvajanje. Z uporabo kortikosteroidov lahko tako pride do težkih hepatitisov ali celo do jetrne odpovedi in smrti (27). Nekateri uporabljajo to zdravljenje kot začetno, v dozi 60 mg Prednisolona® 14 dni do 6 tednov in nato v prostem intervalu nadaljujejo z IFN- α .

Nukleozidni analogi

Nukleozidni analogi delujejo tako, da se vgradijo v virusni genom in interferirajo z normalnim virusnim podvajanjem. Purinski analog – adenin arabinozid (ara-A) je inhibitor DNA polimerazne aktivnosti. So slabo topni v vodi in jih moramo dati v veno.

Derivati arabinozid monofosfatov (Ara-AMP) so vodotopni in jih lahko dajemo v mišico. Je sicer nekoliko učinkovitejši v raznih študijah pri zdravljenju kroničnega hepatitisa B, vendar je nevaren zaradi resnih nevrotoksičnih stranskih učinkov (28).

Ganciklovir (nukleozidni analog) sicer lahko znižuje HBV DNA pri kroničnem hepatitisu B, vendar se ne uporablja, ker je zelo toksičen (pa tudi teratogen, karcinogen in znižuje spermatogenezo). Učinkovit je pri okužbi s citomegalovirusom, pri bolnikih z aidsom in pri imunosuprimiranih bolnikih.

Aciklovir je inhibitor timidin kinaze, *in vitro* HBV inhibira podvajanje HBV (znižuje količino HBV DNA), vendar zanj ni dovolj kontrolnih študij. Oralna uporaba zdravila je neučinkovita zaradi majhne absorpcije, pri intravenozni uporabi pa je zelo nefrotoksičen.

Famciklovir je kemično podoben gancikloviru, znižuje HBV DNA in inhibira virusno sintezo beljakovin (22). Trenutno se še ne uporablja, ker je študijskih analiz premalo. V ZDA je registriran za zdravljenje okužbe z virusom herpes zostra.

Zidovudine (ki ga uporabljamo pri zdravljenju okužbe s HIV) sam nima učinka na HBV okužbo, morda je učinkovit v kombinaciji z ostalimi že omenjenimi zdravili.

Interferon

Danes poznamo najmanj 20 oblik naravnega interferona (pri ljudeh je bil prvi odkrit leta 1957). Interferon α -2a je proizvod limfocitov, interferon α -2b in β producirajo fibroblasti, interferon γ pa producirajo limfociti T. Za tvorbo interferona β in γ je potreben samo en gen, za tvorbo IFN- α pa je potrebnih najmanj 23 različnih genov na 9. kromosomu, ki kodirajo najmanj 15 funkcionalnih beljakovin.

Do sedaj je najbolj spoznana učinkovitost IFN- α pri zdravljenju kroničnega hepatitisa B. Izdelan je z molekularno rekombinantno tehnologijo. Najbolj znani so: IFN- α 2a (Intron A[®]) in IFN- α 2b (Roferon[®]) in IFN- α 2a-1n (Wellferone[®]). IFN- β (Feron[®]) pridobljen iz fibroblastov deluje na vrednost HBV DNA in je še v preizkušanju na Japonskem. IFN- γ je bil uporabljen v raziskavah, ne pa za rutinsko zdravljenje.

Dejavniki, ki vplivajo na učinkovitost interferona so:

- pozitiven HBeAg,
- HBV DNA večji od 1 in manjši od 200 pg/ml,
- ženski spol,
- trajanje bolezni manj od 4 let,
- vrednost ALT večja od 200 U/ml,
- portalno vnetje, najdeno z biopsijo,
- odsotnost jetrne ciroze,
- negativen HIV izvid,
- odsotnost HDV okužbe,
- odsotnost mutantne HBV okužbe,
- starost manj kot 40 let,
- ni uporabe imunosupresorjev,
- najmanjši odmerek interferona 200 M/m².

Klinične izkušnje

Prve študije zdravljenja kroničnega hepatitisa B so iz leta 1975. Tudi Slovenci imamo izkušnje z zdravljenjem z Intronom A[®] (29). Uspešnost zdravljenja niha med 19 in 41 % glede na število primerov (tabela 1).

Priporočeni odmerek za rekombinantni IFN- α je 4,5–9 $\times 10^6$ enot 3-krat tedensko 4–6 mesecev. Če bolniki ne kažejo znakov odgovora po 6 mesecih, je potrebno odmerek zvišati, sicer pa postopamo zelo individualno.

Bolniki z bolj zgodnjo fazo bolezni (odsotnost ciroze) pri zdravljenju s 5 $\times 10^6$ enot IFN- α odgovore v 53 % z negativno vrednostjo HBV DNA in normalno vrednostjo ALT po 6 mesecih zdravljenja v primerjavi s kontrolno skupino, ki niso bili zdravljeni in je prišlo do izboljšanja v 17 %. Histološko izboljšanje se je pokazalo pri 50 % bolnikov v primerjavi z nezdravljeno kontrolno skupino, kjer je prišlo do izboljšanja le v 33 %.

Slabši je tudi odgovor pri bolnikih, ki so anti-HBe pozitivni v primerjavi s HBeAg pozitivnimi. Značilno je, da pri teh bolnikih ni tipičnega dviga ALT kot pri HBeAg pozitivnih bolnikih. Koncentracije aminotransferaze sicer po 4–6 mesecih začasno padejo, po približno 10-ih mesecih pa pride do relapsa. Zato je takim bolnikom potrebno dati višji odmerek interferona za daljši čas ali pa uporabljati kombinirano zdravljenje.

Slabši je uspeh zdravljenja tudi zaradi genetične variabilnosti HBV, ki je izražena v 10 %. HBV2 je bil prvič opisan pri cepljenih senegalskih otrocih, nato tudi v Franciji, ter v mediteranski regiji. Ti bolniki se ob prisotnosti HBsAg ne razvijejo anti-HBc in HBeAg. Imajo visoko vrednost HBV DNA in kažejo progresivno jetrno bolezen. Pri tem tipu gre za translacijski defekt v pre-C regiji in zato motnje v sekreciji HBeAg. V bistvu gre za za-

menjavo glicina z argininom na 1896. mestu polipeptidne verige. Uspeh zdravljenja z interferonom je slabši.

Tabela 1. Zdravljenje kronične okužbe z virusom hepatitisa B z rekombinantnim človeškim interferonom alfa 2a.

Doza 10 ⁶ IE/m ²	Shema (tedni)	Prvi avtor	Reference	Konec zdravljenja					
				Kontrolna skupina HBeAg izginotje			Zdravljeni HBeAg izginotje		
				Št.	%	Št.	%	%	
5–10	3 × tedensko 16	Hoofnagle (1985)	162	14	2	14	31	6	19
2,5–10	3 × tedensko 12	Dusheiko (1988)	163	23	0	0	37	7	19
10	3 × tedensko 16	Hoofnagle (1988)	164	14	1	7	31	10	32
2,5–10	3 × tedensko 24	Perez (1988)	165	6	1	17	18	6	33
2,5–10	3 × tedensko 24	Brook (1989)	166	15	0	0	29	12	41
5	3 × tedensko 16	Perrillo (1990)	167	43	3	7	41	15	37
2,5–10	3 × tedensko 2–25	F. Hoffmann- La Roche	168	30	4	13	104	40	38
2,5–10	3 × tedensko	F. Hoffmann- La Roche	169	40	7	17	136	57	42

Mutacije HBs regije je našel tudi Zanetti pri otrocih HBsAg pozitivnih mater, ki kljub cep- ljenju niso razvili anti-HBs. Gre za HBV mutanto zaradi zamenjave glicina z argininom na 145. mestu polipeptidne verige HBs regije. HBeAg minus mutante so bile opisane v Grčiji, Italiji, Bolgariji in drugod po svetu.

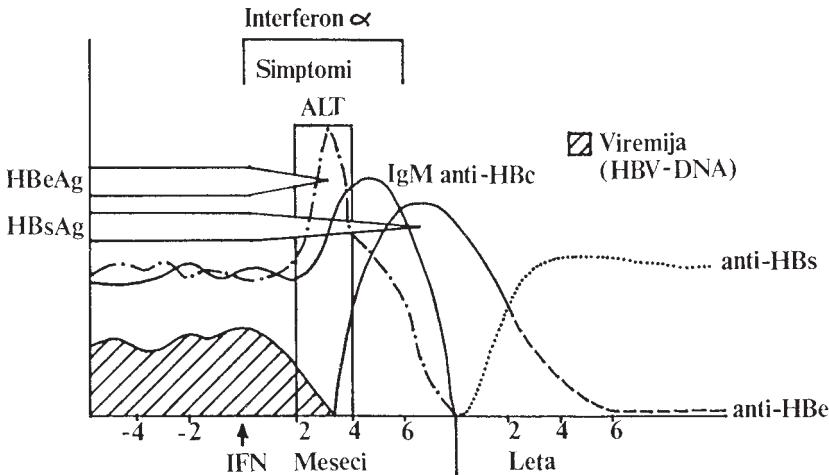
Zato se kot merilo uspešnosti zdravljenja z INF-a ne uporablja več konverzija HBeAg v anti-HBe, pač pa izginotje HBV DNA in IgM anti-HBc. Bolniki z mutantami imajo po- gosteje fulminantni hepatitis.

Kakšen je kompleten odgovor na zdravljenje z IFN- α kaže slika 3.

Količina HBV DNA pade na nedokazljive vrednosti. HBeAg izgine, pojavi se anti-HBe, vrednosti ALT in IgM anti-HBc se začasno dvigneta, kar je signal za aktivacijo imunske- ga sistema in povečanje uničenja hepatocitov. Dvig aminotransferaz je dokaz bolniko- vega odgovora na zdravljenje (30).

Pri bolnikih, pri katerih po 6–12-ih mesecih izginejo HBeAg, HBV DNA in IgM anti-HBc pride do kompletne regresije vnetne aktivnosti v jetrih.

HBsAg izgine po zdravljenju v približno 20%. Seveda je to odvisno od časa okužbe – če so bolniki okuženi manj kot 2 leti in izgube HBsAg gredo v serokonverzijo anti-HBs, pri daljši dobi pa je izguba HBsAg le 1 do 2% na leto.



Slika 3. Popoln odgovor na zdravljenje z interferonom alfa.

Serološki kriterij za uspešno zdravljenje z IFN- α ni izguba HBeAg in pojav anti-HBe, pač pa trajna nedokazljivost HBV DNA in/ali IgM anti-HBc (31).

Pomembno število bolnikov, ki so zdravljeni z IFN- α razvije protitelesa proti temu zdravilu. Količina teh je odvisna od:

- same bolezni in imunskega stanja bolnika,
- sheme zdravljenja,
- trajanja zdravljenja,
- danega skupnega odmerka zdravila,
- načina aplikacije in
- časovnega jemanja vzorcev in metodologije določanja protiteles.

S kliničnega stališča je pomembno, da protitelesa sicer reagirajo z IFN- α , toda njihov antivirusni učinek ni zmanjšan, ker protitelesa ne nevtralizirajo imunskega stimulativnega učinka interferona.

Stranski učinki rekombinantnega interferona

Stranski učinki so različnih stopenj in po ukinitvi zdravljenja izginejo. Večina učinkov je odvisna od odmerka interferona (tabela 2). V krvni sliki najdemo levkopenijo in trombocitopenijo. Stranske učinke zdravimo s paracetamolom, ublažiti jih skušamo s tem, da dajemo interferon zvečer.

Z interferonom ne zdravimo bolnikov z dekompenzirano jetrno cirozo, lupoidnim hepatitisom, multiplo sklerozo, obolenji ščitnice, ker lahko interferon poslabša osnovno bolezen.

Tabela 2. Stranski učinki pri zdravljenju kroničnega hepatitisa B z različnimi odmerki interferona alfa 2b (v %).

	5 × 10 ⁶ IE/dan	10 × 10 ⁶ IE/3 × tedensko
Vročina	66	86
Glavobol	61	44
Mišična bolečina	59	40
Utrujenost	75	69
Astenije	5	15
Mrazenje	38	42
Artralgija	19	8
Slabost	13	10
»Influenca-like« simptomi	13	10
Driska	19	8
Anoreksija	43	53
Slabost	50	33
Motnje okusa	10	–
Bruhanje	7	10
Depresija	17	6
Razdražljivost	16	12
Somnolenca	14	9
Nespečnost	11	6
Plešavost	26	38

Kombinirano zdravljenje

Samo kortikosteroidno zdravljenje nima nobenega učinka, pač pa je kratko 6-tedensko zdravljenje s Prednisolonom[®], ki ji nato sledi IFN- α 5 × 10⁶ enot dnevno skozi 16 tednov, uspešno v 36 %. Omenjeno zdravljenje svetujejo pri bolnikih, ki se slabo odzivajo na zdravljenje z interferonom, torej pri bolnikih, ki imajo nizke vrednosti aminotransferaz (32).

Ostale kombinacije zdravljenja z interferonom so z:

- aciklovirjem,
- ara-A/ara-AMP,
- levamisolom,
- interleukinom 2,
- timozinom α in
- interferonom γ .

Omenjene kombinacije niso bile učinkovite predvsem zaradi stranskih učinkov.

V procesu zdravljenja HBV okužbe je treba omeniti tudi uporabo HBV cepiva, ki predstavlja najboljšo strategijo za zmanjšanje prevalence tako akutne kot kronične HBV okužbe v svetu. Uporaba cepiva proti hepatitisu B na žalost nima nobenega učinka pri bolniku, ki je že okužen s HBV.

Tudi hepatitis B imunoglobulin (HBIG) je pomemben za preprečevanje HBV-okužbe pri bolnikih, ki so jim presadili jetra zaradi jetrne odpovedi povzročene s HBV. Podaljšano zdravlje-

nje v 60 % prepreči ponovno okužbo presadka s HBV, še posebej, če je bila pred presaditvijo serumska HBV DNA nedokazljiva. Sicer so v teku študije za pripravo monoklonskih protiteles v visokem titru, ki bi morda lahko spremenile bolezenski proces pri kroničnih nosilcih HBV.

Zdravljenje hepatitisa C

Zdravljenje akutnega hepatitisa C je simptomatsko. Fulminantna oblika bolezni se pojavi pri okoli 1 % bolnikov. Zdravljenje zahteva iste terapevtske mere kot pri hepatitisu B tudi glede diete in bolnišničnega zdravljenja ter presaditve jeter ob fulminantni obliki bolezni. Potransfuzijski akutni hepatitis C, ki se takoj pokaže s povečanimi vrednostmi aminotransferaz, lahko zdravimo z IFN- α . Študije so pokazale, da pride do značilnega zmanjšanja incidence perzistentne okužbe (HCV RNA očiščenja) v 24–32 % po interferonskem zdravljenju (bolniki so dobivali 6×10^6 enot IFN- α 3x tedensko 12–24 tednov), v primerjavi s kontrolno skupino, kjer očiščenja HCV RNA ni. Bolnike po odpustu iz bolnišnice sledimo ambulantno, tako kot pri hepatitisu B. Na žalost pa 50 % akutnega hepatitisa C preide v perzistentno bolezen. Če traja bolezen več kot pol leta po znani definiciji, se smatra bolezen za kronično obolenje, ta pa poteka s kliničnega stališča pod sliko kontinuirane bolezni ali pa bolezni z relapsi. V približno 20 % primerov kronični hepatitis C po 10 letih napreduje v jetrno cirozo, v naslednjih 17 letih pa je pri teh bolnikih v 75 % pričakovati hepatocelularni karcinom.

Tudi za poimenovanje kroničnega hepatitisa C uporabljamo novo definicijo, za katero se zahteva več kot 6 mesecev vnetnih sprememb jeter zaradi HCV, ki lahko napredujejo v cirozo jeter ali pa je okužba pridružena cirozi (11). Tudi histološka klasifikacija je dogovorjena podobno kot pri hepatitisu B (12). Vrednost aminotransferaz (ALT, AST) je pri večini le zmerno povečana.

Diagnozo kroničnega hepatitisa C torej postavimo na osnovi epidemioloških podatkov, anamneze bolnika, klinične slike, laboratorijskih testov, seroloških preiskav in histologije jeter. Serološko postavimo diagnozo z dokazom anti-HCV protiteles 3. generacije, ki se pojavijo šele po določenem času po okužbi. Trenutno sta najboljša testa test 3. generacije RIBA in Abbott (ELISA test), ki vsebujeta NS3 rekombinantni antigen, C100 peptide in NS5 rekombinantni protein (slika 1).

Pri dokazu HCV RNA uporabljamo polimerazno verižno reakcijo (PCR – Amplicor test firme Roche). Poleg tega pa tudi pri nas rutinsko določamo količino RNA HCV kopij/ml ter genotipizacijo HCV (33).

Diagnozo kronične HCV okužbe potrdimo še z nenormalnimi biokemičnimi jetrnimi izvidi in dvignjeno vrednostjo AST in ALT.

Zdravljenje kroničnega hepatitisa C

Uporaba protivnetnih sredstev, npr. kortikosteroidov, ni bila uspešna, saj so ti celo povzročili napredovanje bolezni v jetrno cirozo (34). Tudi zdravljenje z aciklovirjem ni bilo uspešno. Do sedaj je bilo najuspešnejše zdravljenje z IFN- α , ki ga je leta 1986 prvi uporabil Hoofnagle.

Uspeh zdravljenja pri kronični HCV okužbi je odvisen od:

- starosti,
- telesne teže,
- spola (ženske),
- trajanje okužbe,
- genotipa,
- prisotnosti oz. odstonosti ciroze,
- istočasne okužbe s HBV,
- alkoholizma,
- imunske pomanjkljivosti,
- vrednosti serumske ALT,
- vrednosti serumske gama-GT,
- vrednosti serumske HCV RNA in
- histološko vidne jetrne aktivnosti.

Zdravljenje je uspešno, kadar:

- pade HCV RNA tudi kvantitativno
- izgine IgM anti-HCV
- se vrednosti AST, ALT normalizirajo in
- pride do izboljšanja histoloških sprememb jeter.

Uspešnost zdravljenja je popolna, ko pade vrednost serumske ALT na normalno vrednost in delna, kadar pade ALT na več kot 50 % vrednosti pred zdravljenjem.

Višji odmerek IFN- α ne zagotavlja večje verjetnosti odgovora, pojavlja se celo rezistenca na interferon, čeprav manj pogosto kot pri HBV okužbi.

Pri analizi (35) zdravljenja kroničnega hepatitisa C s terapevtskim režimom IFN- α 3×10^6 enot 3-krat tedensko 6 mesecev se je v primerjavi s kontrolno skupino (približno 1000 bolnikov) pokazalo, da pade pri približno 50 % bolnikov ALT na normalno vrednost, pri 20 % bolnikov pa pade s podaljšanim odgovorom. Pri zdravljenju 1500 bolnikov z enakim odmerkom, vendar v daljšem časovnem obdobju, pa je analiza pokazala, da je razlika v odgovoru pri trajanju zdravljenja 12–18 mesecev. Tu je odgovorilo 33 % bolnikov, po 6 mesečnem zdravljenju pa le 16 % pri enakem odmerku.

Ni razlike pri uporabi višjega odmerka od $5\text{--}6 \times 10^6$ enot IFN- α po 6-mesečnem zdravljenju, pač pa je značilno izboljšanje v podaljšanju odgovora. Pri 12-mesečnem zdravljenju je vidno značilno izboljšanje pri kompletnem in podaljšanem odgovoru z višjim odmerkom, tj. 6×10^6 enot IFN- α 3-krat tedensko.

Uspešnost zdravljenja so ugotavljali tudi glede na vrednost HCV, dobljeno s PCR. V 50 % je prišlo do značilnega znižanja kvantitativnih vrednosti pri bolnikih, ki so jih zdravili z IFN α 2b 3×10^6 enot 3-krat tedensko 12 mesecev v primerjavi s skupino bolnikov, ki so omenjeno zdravljenje dobivali 6 mesecev, ostalih 6 mesecev pa le 1×10^6 enot 3-krat tedensko.

Obstaja tudi odvisnost med vrednostjo HCV RNA, dobljeno s PCR, in histološkim izboljšanjem. Pri uporabi Knodlovega indeksa za histološko vrednotenje kroničnega hepati-

tisa, je bilo pri skupini, ki se je zdravila 12 mesecev z odmerkom 3×10^6 enot 3-krat tedensko, opaziti izboljšanje skupnega seštevka na 3,3 v primerjavi s skupnim seštevkom 2,2, pri bolnikih, ki so se zdravili le 6 mesecev s 3×10^6 enot 3-krat tedensko in nato 6 mesecev 1×10^6 enot 3-krat tedensko. Prav tako obstoja povezava med histološkim izboljšanjem in genotipom HCV. Pri genotipu 1b je izboljšanje le v 30 %, pri ostalih genotipih pa 60 %.

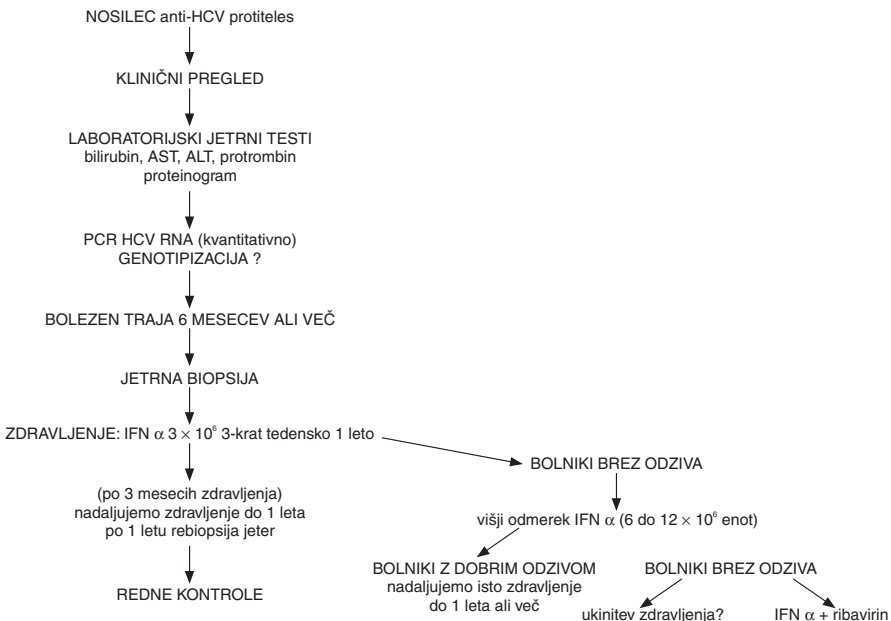
Lahko torej zapišemo (35):

- zdravljenje z IFN- α je pokazalo najboljše rezultate, če smo zdravili z odmerkom 3×10^6 enot 3-krat tedensko skozi 12 mesecev;
- zdravljenja ne končamo, ko pade ALT na normalno vrednost (35).

Zdravljenje otrok

O zdravljenju otrok z interferonom ni veliko študij. Avtorji so uporabljali IFN- α v odmerku $3-5 \times 10^6$ enot enot/m² 12 mesecev. Uspešnost zdravljenja glede na vrednost ALT se giblje med 36 % v študiji Ruiz-Moreno v primerjavi z 92 % uspešnostjo pri Fujisavi (36).

Po 24-mesečnem sledenju otrok je bila normalizacija ALT od 45 do 67 %. HCV RNA je postala negativna v 36 do 92 %. Bolniki, okuženi z genotipom 1b HCV, so se na zdravljenje slabše odzivali.



Slika 4. Algoritem obravnave bolnikov, ki so nosilci protiteles proti virusu hepatitisa C.

Stranski učinki so bili pričakovani. Največ bolnikov je imelo »flue like« znake, do supresije kostnega mozga je prišlo pri 3 otrocih. Številni otroci niso odgovorili s padcem vrednosti ALT ali pa so imeli alergično reakcijo, zato je bilo zdravljenje ukinjeno. Stranske pojave zdravimo na podoben način kot pri kroničnem hepatitisu B.

Uspeh zdravljenja z IFN pri otrocih je odvisen od:

- jetrne bolezni (ciroze, kroničnega hepatitisa in trajanja bolezni);
- od bolnika (spol, starost, telesna teža);
- virusni dejavniki (raven HCV RNA v serumu, genotip HCV);
- drugi razlogi (koncentracija železa v serumu, uporaba imunosupresivnih zdravil).

Povezava hepatitisa C z drugimi boleznimi

Sočasna okužba bolnika s kroničnim hepatitisom C s HBV je pogosta.

HCV okužba zavre podvajanje HBV v 70 %, le v 30 % pa HBV zavre sočasno okužbo s HCV. Pri teh bolnikih opazujemo tudi negativno vrednost HCV RNA. Učinek IFN- α naj bi bil enak kot pri sami okužbi s HBV.

Kronična okužba s HCV je tudi v povezavi s HIV-okužbo. Sicer ni bistvenih razlik v poteku bolezni. Koristno je zdravljenje z interferonom, vendar je še premalo dokumentirano.

Pogosta je kombinacija kronične okužbe s HCV z alkoholizmom, ki sam povečuje podvajanje HCV. Ni še podatkov kako ena bolezen lahko vpliva na drugo. Prekinitev uživanja alkohola sama izboljša bolezen.

Pri kronični HCV okužbi se pojavljajo številna avtoprotitelesa: jetrno ledvična mikrosomalna protitelesa (LMK), protijedrna protitelesa (ANA) in protitelesa proti gladkim mišicam (ASMA).

Tip 1 avtoimunega hepatitisa (ANA +, ASMA +) je redko povezan z HCV okužbo. Zdravljenje z interferonom ni potrebno.

Tip 2 avtoimunega hepatitisa (LMK 1+) ima visoko prevalenco anti-HCV protiteles (večinoma gre za moške), zdravljenje z IFN- α naj bo previdno.

Hepatitis C je povezan tudi z drugimi ekstrahepatičnimi boleznimi jeter, npr. s krioglobulinemijo (v 36 do 54 % bolnikov z HCV kronično okužbo). Danes poznamo tri tipe krioglobulinemije:

- tip 1 z monoklonalnimi IgM,
- tip 2 ima poleg tega še prisoten revmatoidni faktor in poliklonalni IgG in
- tip 3 poliklonalni IgM z revmatoidnim faktorjem.

Zdravljenje z interferonom je le delno uspešno.

Glumerulonefritis je pogost pri bolnikih s HCV-okužbo in krioglobulinemijo. Zdravljenje je enako uspešno kot pri sami krioglobulinemiji. HCV okužbi je pogosto pridružen tudi sialadenitis in tireoiditis. Pri porfiriji cutanei tardi so v 82 % prisotna anti HCV protitelesa (37). Kronični hepatitis C je povezan s prekomernim nalaganjem železa v jetrih. Zdi se, da ni povezan z aktivnostjo jetrne bolezni, pač pa bolj s fibrozo. Zato tudi ni posebno dobrega odgovora na interferonsko zdravljenje.

Kombinirano zdravljenje IFN- α z ribavirinom

Približno tretjina bolnikov, ki so zdravljeni z IFN- α ne kaže podaljšanega učinka zdravlila. Ribavirin je alternativa za take bolnike, ki se ne odzovejo, pa tudi tiste, pri katerih pride do relapsa po ukinitvi zdravljenja ali pa imajo jetrno cirozo, prisotnost ščitničnih protiteles ali hipersplenizem (trombocitopenija in levkopenija). Ribavirin deluje tako na RNA kot na DNA viruse. Dajemo ga oralno v odmerku 1000–1200 mg na dan ali 15 mg/kg/dan. Ima malo stranskih učinkov. Ti so blagi abdominalni simptomi po tednu zdravljenja, laboratorijsko pa blaga hemolitična anemija (vrednost hemoglobina med 10 do 12 mg/dl) ter blaga simptomatska hiperuricidemija.

Interferon in ribavirin delujeta v kombinaciji sinergistično. Pri 40 % bolnikov pride do izginotja HCV RNA iz seruma, normalizacije vrednosti ALT pri 78 % bolnikov ter histološko izboljšanje pri kombinaciji zdravljenja interferona 3×10^6 enot 3-krat tedensko 6 mesecev (38, 39).

Sicer pa bodo nadaljnja raziskovanja kombiniranega zdravljenja, ki se uporablja šele malo časa, morda dala boljše odgovore kot jih imamo do sedaj.

Literatura

1. Tiollais P, Pourcel C, Dejean A. Hepatitis B virus. *Nature* 1985; 317: 489–95.
2. Rogers M, Davis GL. Serology of acute and chronic type B hepatitis. *Dig Dis* 1989; 7: 255–64.
3. Will H. HBcAg and HBeAg expression: how, where, why or why not? *J Hepatol* 1991; 13: Suppl 4: 566–67.
4. Choo QL, Richamn KH, Han JH et al. Genetic organization and diversity of hepatitis C virus. *Proc Nat Acad Sci U S A* 1991; 88: 2451–55.
5. Kato N, Hijikata M, Ootsuyanra Y et al. Molecular cloning of the human hepatitis C virus genome from Japanese patients with non-A non-B hepatitis. *Proc Nat Acad Sci U S A* 1990; 87: 9524–28.
6. Akamoto H, Kurai K, Okada S et al. Full length sequence of a hepatitis C virus genome having poor homology to reported isolates: comparative study of four distinctive genotypes. *Virology* 1992; 188: 331–41.
7. Simmonds P, McOmish F, Yap PL et al. Sequence variability in the 5' non-coding region of hepatitis C virus: identification of a new virus type and restrictions on sequence diversity. *J Gen Virol* 1993; 74: 661–68.
8. Milich DR, Hughes JL, McLachlan A et al. Hepatitis B synthetic immunogen comprised of nucleocapsid T-cell sites and an envelope B-all epitope. *Proc Nat Acad Sci U S A* 1988; 85: 1610–14.
9. Clemello L, Mondelli M, Bortolotti F et al. Natural killer activity in patients with acute viral hepatitis. *Clin Exp Immunol* 1986; 129: 2773–78.
10. Thomas HC. The immune response US hepatitis B virus. In: *Immune responses, virus infections and disease*. Dimmock NJ, Minor PD eds, IRL, Oxford, 1989: 105–14.
11. Members of working party. Terminology of chronic hepatitis, hepatic allograft rejection, and nodular lesions of the liver; Summary of recommendations developed by and international working party, supported by the World Congresses of Gastroenterology, Los Angeles, 1994. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: S177–81.
12. Desmet UJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manus M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513–20.
13. Hoofnagle JH. Chronic type B hepatitis. *Gastroenterology* 1983; 20: 167–70.
14. McIntyre N. Clinical presentation of acute viral hepatitis. *Br Med Bull* 1990; 46: 533–47.
15. Choo Q-L, Weiner A, Overby L et al. Hepatitis C virus: the major causative agent of non A, non B hepatitis. *Br Med Bull* 1990; 46: 423–41.
16. Alter JM. Epidemiology of hepatitis C virus infection. In: HCV infection. Epidemiology, diagnosis and treatment. The University of Texas, Southwestern Medical Center at Dallas, 1995, Suppl: 9–10.

17. Dienstag J. Views of HCV infection. In: Hepatitis C: Natural history and prognostic factors eds. The University of Texas, Southwestern Medical Center at Dallas, 1995, Suppl: 9–10.
18. Sherlock S, Dooley J. Virus hepatitis. In: *Diseases of the liver and biliary system*. Oxford: Blackwell Pubs, 1993; 260–92.
19. Yoffe B, Noonan CA. Hepatitis B virus. New and evolving issues. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 1–9.
20. Perrillo RP. Treatment of chronic hepatitis B with interferon: experience in western countries. *Semin Liver Dis* 1989; 9: 240–41.
21. Brinovec V. Action of interferon in chronic active hepatitis B. *X. international Congress of liver diseases 1995*: 26 (poster abstracts).
22. Gish GR, Keeffe BE. Recent developments in the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Exp Opin Invest Drugs* 1995; 4: 95–115.
23. Van Thiel DH, Zhang X, Baddour N, Wright HI, Firedlander L, Gavaler JS. Hepatic mononuclear cell populations and MHC antigen expression in patients with chronic hepatitis B; effect of interferon-alpha. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 970–76.
24. Bruch HR, Korn A, Klein H, Markus R, Malmus K, Baumgartner R, Muller R. Treatment of chronic hepatitis B with interferon alpha-2b and interleukin-2. *J Hepatol* 1993; 17: Suppl 3; S 52–55.
25. Mutchnick MG, Appelman HD, Chung HT, Aragona E, Gupta TP, Cummings GD, Waggoner JG, Hoofnagle JH, Shafritz DA. Thymosin treatment of chronic hepatitis B. A placebo controlled pilot trial. *Hepatology* 1991; 14: 409–15.
26. Martin J, Bosch, Moraleda G, Bartolome J, Quiroga JA, Carreno V. Pilot study of recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 1993; 18: 775–80.
27. Nair PV, Tang MJ, Stevenson D et al. Effects of short-term high-dose prednisone treatment of patients with HBsAg positive chronic active hepatitis. *Liver* 1985; 5: 8–12.
28. Lok ASF, Wilson LA, Thomas HC. Neurotoxicity associated with adenine arabinoside monophosphate in treatment of chronic hepatitis B infection. *J Antimicrob Chemother* 1984; 14: 93–9.
29. Brinovec V. Our experience with alpha 2 b interferon in the treatment of chronic active hepatitis B. *Radiol Oncol* 1993; 27: 312–5.
30. Brook MG, Petrovic L, McDonald JA et al. Evidence of histological improvement following anti-viral treatment in chronic HBV infection virus carriers and identification of histological features that predict response. *J Hepatol* 1989; 8: 218–25.
31. Brunetto MR, Oliveri F, Rocca G et al. Natural course and response to interferon of chronic type B hepatitis, accompanied by antibody to hepatitis B e antigen. *Hepatology* 1989; 10: 198–202.
32. Bonino F. Chronic viral hepatitis. From clinical trials to the therapeutic decision in the individual patient. *J Hepatol* 1991; 13: Suppl 1: S27–S30.
33. Seme K, Poljak M, Brinovec V, Lesničar G. Uporabnost seroloških testov tretje generacije v posredni diagnostiki okužbe z virusom hepatitisa C. *Zdrav Vestn* 1995; 64: 9–12.
34. Schoeman MN, Liddle C, Bilous M et al. Chronic non-A, non-B hepatitis: lack of correlation between biochemical and morphological activity, and effects of immunosuppressive therapy on disease progression. *Aust N Z J Med* 1990; 20: 56–62.
35. Poynard T. Treatment: Interferon, longterm therapy. In: *HCV infection: epidemiology, diagnosis, and treatment*. The University of Texas et Southwestern Medical Center at Dallas 1995; suppl: 17–19.
36. Balistreri WF. Treatment of chronic hepatitis C in children. In: *HCV infection: epidemiology, diagnosis and treatment*. The University of Texas, Southwestern Medical Center at Dallas, 1995; suppl: 19.
37. Marcellin P. Cryoglobulinemia and HCV infection. In: *HCV infection: Epidemiology, Diagnosis and Treatment*. The University of Texas, Southwestern Medical Center at Dallas, 1995, Suppl: 14–16.
38. Sherlock S. Antiviral therapy for chronic hepatitis C viral infection. *J Hepatol* 1995; 23: Suppl 2: 3–7.
39. Brillanti S, Miglioli M, Luigi B. Combination antiviral therapy with ribavirin and interferon alpha in interferon alpha relapsers and non-responders: Italian experience. *J Hepatol* 1995; 23: Suppl 2: 13–16.