

Leverlijden bij oudere personen

Auteurs: Tracy Ghillemin, Wim Laleman, Johan Flamaing

Samenvatting

Een niet te verwaarlozen percentage van de morbiditeit en de mortaliteit bij oudere personen is toe te schrijven aan leverlijden.

Een bespreking van de klinische presentatie en de vooropgestelde behandeling van geselecteerde leverziekten bij oudere personen is daarom op zijn plaats.

Aan de hand van literatuurgegevens wordt ingegaan op het klinisch verloop en de behandelingsmodaliteiten van virale en auto-immune hepatitis, hepatocellulair carcinoma en toxisch leverlijden bij oudere personen.

Liver disease in the elderly

Abstract

A non-negligible percentage of the morbidity and mortality in older persons is due to liver disease. A discussion of the clinical presentation and proposed treatment of selected liver diseases in the elderly is therefore appropriate.

Based on literature we will discuss the clinical course and treatment modalities of viral and autoimmune hepatitis, hepatocellular carcinoma and drug induced liver injury in the elderly.

Kernwoorden: hepatitis, leverlijden, ouderen

Keywords: Elderly persons, Hepatitis, Liver disease

Inleiding

De komende jaren wordt een toename van het aantal oudere personen met chronisch leverlijden verwacht. Enerzijds omwille van een toenemende levensverwachting en anderzijds wegens een veralgemeende verbeterde aanpak van chronisch leverlijden.

Hoewel er geen leverziekten zijn die alleen maar voorkomen op hogere leeftijd zijn de klinische presentatie, het algemene verloop en de aanpak van gekend leverlijden toch vaak verschillend tussen oudere personen en een jongere populatie.

Op structureel en functioneel vlak zijn er duidelijke veranderingen in de lever van ouderen.^{1,2} Over de laatste jaren zijn verschillende theorieën naar voren gebracht ter verklaring van senescentie of het verouderingsfenomeen van de lever.

Zo is er de suggestie van progressieve degeneratie van genetisch materiaal als gevolg van opeenvolgende en niet-herstelde mutaties hetgeen leidt tot een accumulatie van niet-functionele eiwitten, zoals bijvoorbeeld lipofuchsine.²

Een andere theorie stelt dat opeenvolgende mutaties van het mitochondriaal DNA leidt tot een vermindering in synthese van

enzymes betrokken in de “celademhaling” wat op zijn beurt leidt tot reactieve zuurstof radicalen. Deze laatste leiden tot inflammatoire reacties, versnelde fibrogenese en versnelde celdood.³

Een derde, en op heden meest geciteerde theorie is die van de ‘mitotische klok der telomeren’. Telomeren zijn repetitieve hexamerische sequenties aan de uiteinden van chromosomen, waarvan bij elke mitose een deel wordt afgesplitst. Uiteindelijk leidt een inkorting van de telomeersequentie tot een onvermogen tot deling (senescentie).⁴

De belangrijkste structurele gevolgen van deze verouderingsprocessen voor de lever zijn: een afname van het levervolume en de hepatische bloedflow, een daling van de hoeveelheid glad endoplasmatisch reticulum (dat betrokken is bij de detoxificatie van geneesmiddelen en alcohol en bij de aanmaak van lipiden) en een daling van het aantal ribosomen (die van belang zijn voor de eiwitsynthese).⁵

Verder is er ook een pseudocapillarisatie van het sinusoidaal endotheel, met verlies aan fenestraties (welke transport tussen bloedcompartimenten en ruimte van Disse mogelijk maakt) en afzetting van subendotheliaal bindweefsel (waardoor verlies aan permeatie).⁶

Functionele veranderingen die optreden bij het verouderen van de lever zijn een vertraagde regeneratiecapaciteit van de lever, een verminderde metabolisatie van geneesmiddelen, een toegenomen endogene cholesterolaanmaak en een afgenomen galzuurproductie. Er zijn geen specifieke veranderingen van de conventionele levertesten bij het verouderen.⁷

In de tekst wordt ingegaan op een aantal leveraandoeningen met aandacht voor hun specifieke presentatie, symptomen en aanpak op oudere leeftijd.

Virale Hepatitis

Hepatitis A

Hepatitis A is een RNA-virus dat faeco-oraal wordt overgedragen. Bij kinderen is er meestal een mild tot asymptomatisch verloop, maar de incidentie van acuut leverfalen en mortaliteit bij acute hepatitis A infectie neemt toe met de leeftijd.^{7,8,9} Zo bedraagt de mortaliteit < 1 % bij kinderen en jongvolwassenen terwijl dit oploopt tot meer dan 2.5 % bij vijftig plussers. De verminderde immuniteit, de gedaalde regeneratiecapaciteit van de lever en de aanwezigheid van co-morbiditeit bij oudere personen zijn hiervoor verantwoordelijk.

Een primo-infectie met hepatitis A is echter zeldzaam bij personen boven de 65 jaar omwille van een hoge incidentie van anti-hepatitis A antistoffen. Desondanks verhoogt de incidentie bij niet-immune ouderen omwille van frequenter reizen naar endemische gebieden met een verhoogde blootstelling aan hepatitis A tot gevolg.

Vaccinatie voor hepatitis A wordt dan ook sterk aanbevolen voor oudere reizigers.^{8,9} Jammer genoeg zijn er weinig vergelijkende studies die de immunrespons bij oudere personen na vaccinatie bestuderen. De enige prospectieve studie met monovalent hepatitis A vaccin (Epaxal) toonde na éénmalige vaccinatie een seroprotectie van 100 % bij volwassenen tussen 18-45 jaar, 69% voor personen boven de vijftig jaar en 60% voor personen boven de zestig jaar. Na toediening van een booster-dosis steeg de seroprotectie naar 100% bij personen tot zestig jaar en tot 93% bij personen boven de zestig jaar.¹⁰

Voor het vertrek naar endemische gebieden zouden alle oudere personen gescreend moeten worden naar de aanwezigheid van verworven immuniteit tegen hepatitis A. Indien er geen natuurlijke bescherming is, moet een initiële dosis voldoende vroeg voor het vertrek toegediend worden (zeker vier weken vooraf) om, zo nodig, een bijkomende dosis toe te dienen bij onvoldoende seroprotectie. Deze screeningsstrategie werd onlangs nog bevestigd door de internationale ‘Society of Travel Medicine’ waarbij uit een economische evaluatie bleek dat bij internationale reizigers ouder dan veertig jaar systematische screening naar hepatitis A antistoffen meer kosten-effectief is dan universele vaccinatie.¹¹

Hepatitis B

Hepatitis B is een DNA virus dat vooral parenteraal en via seksueel risicogedrag wordt overgedragen. Een acute hepatitis B infectie is dan ook zeldzaam bij oudere personen boven de 65 jaar. De kans op progressie naar chronische hepatitis B infectie, met meer hepatitis B gerelateerd hepatocellulair carcinoom (HCC) tot gevolg, is echter hoger wanneer een acute

infectie optreedt op oudere leeftijd.⁸

Bij een hepatitis B epidemie in een Japans verzorgingstehuis werd een prevalentie van hepatitis B-dragerschap van 59% vastgesteld. Bij immunocompetente volwassenen is deze prevalentie slechts 5%.¹²

Het doel van antivirale therapie bij chronische hepatitis B infectie is streven naar een reductie van het hepatitis B viraal -DNA (realistisch doel) en ultiem een seroconversie met optreden van immuniteit (zeldzaam). Hierdoor is er enerzijds een risicoreductie van transmissie en anderzijds risicoreductie tot verdere progressie tot o.a. HCC. Bij chronische hepatitis B kunnen interferon, lamivudine, adefovir, entecavir, telbivudine en tenofovir als antivirale therapie gebruikt worden. Over welke patiënten in aanmerking komen voor antivirale therapie werden criteria opgesteld door EASL (European Association for the Study of the Liver).¹³ Indicatie voor opstarten van antivirale therapie is grotendeels gebaseerd op drie factoren: histologische aantasting (inflammatie/fibrose), HBV DNA titer en alanine aminotransferase (ALT) serumwaarden. Er bestaan echter weinig gerandomiseerde vergelijkende studies over het effect van antivirale hepatitis B therapie bij oudere personen. Hierdoor is een geïndividualiseerde besluitvorming op geleide van kliniek, viral load, aminotransferase niveau en leverbiopsie nodig bij oudere personen met chronische hepatitis B infectie.^{13,14,15}

Hepatitis C

De prevalentie van chronische hepatitis C infectie zal de komende decennia sterk toenemen bij oudere personen, omwille van de progressieve veroudering van de besmette groep van middelbare leeftijd. Momenteel zijn er wereldwijd 170 miljoen geïnfecteerde personen. Voor 1990 was besmetting met bloedproducten mogelijk en momenteel is intraveneus drugsgebruik de belangrijkste risicofactor. Ouderen met chronische hepatitis C infectie deden hun acute infectie vooral op tijdens WOII via bloedtransfusie bij ingrepen of ongevallen en gebruik van slecht gesteriliseerd materiaal.

In meerdere studies werd aangetoond dat het risico tot ontwikkeling van cirrose bij chronische hepatitis C infectie groter is indien hepatitis C verworven werd op oudere leeftijd.^{16,17,18} In een studie met 2500 personen met chronische hepatitis C bereikte de prevalentie van cirrose een piek van 46,8% bij patiënten die blootgesteld werden aan hepatitis C op een leeftijd van zestig jaar of ouder. Dit in vergelijking met een cirroseprevalentie van 18,9 % indien een acute hepatitis C infectie optrad tussen de leeftijd van dertig à negendertig jaar. Ondanks dezelfde infectieduur is de ernst van het leverlijden dus groter bij oudere personen dan bij jongeren. Een mogelijke verklaring hiervoor is de verminderde immuniteit bij oudere personen. Bijkomende risicofactoren voor snelle ontwikkeling van cirrose zijn het mannelijk geslacht en overmatig ethylgebruik.¹⁹

De aanpak van hepatitis C bij oudere personen blijft controversieel en klinische prospectieve studies zijn beperkt omwille van de toegenomen co-morbiditeit, bezorgdheid over mogelijke (zwaarder doorwegende) neveneffecten en terughoudendheid om herhaalde leverbiopsies uit te voeren bij oudere personen.

De therapeutische aanbevelingen voor de algemene populatie zijn gebaseerd op grote gerandomiseerde en gecontroleerde studies die personen boven de 65 jaar en personen met comorbiditeit (dementie, depressie, coronair lijden, cerebraal lijden, ...) excludeerden.

De standaardtherapie bestaat uit een gecombineerde toediening van pegylated interferon-alfa (de langwerkende vorm van interferon-alfa) en oraal ribavirine, met een gemiddelde sustained virological response (SVR) van 50% bij genotype 1,4 en 5 op de ingestelde behandeling en 70-80% bij genotype 2 en 3.^{20,22} Hierbij wordt SVR gedefinieerd als afwezigheid van hepatitis C RNA zes maanden na het beëindigen van de therapie. Een aantal kleinere studies geven inzicht in het effect van hepatitis C behandeling bij oudere personen.

Een drietal studies met interferon-alfa als monotherapie toonden eenzelfde biochemische respons (normalisatie van alanine transaminase [ALT] op het einde van en zes maanden na therapie) bij oudere personen en bij jongeren met een vergelijkbare tolerantie.^{8, 23,24,25} . Zie ook tabel 1.

Indien een behandeling met interferon-alfa ingesteld werd wordt ook een daling van levergerelateerde mortaliteit bij zestigplussers en een gereduceerd risico op de ontwikkeling van hepatocellulair carcinoom beschreven.^{26,27}

Een aantal kleinere vergelijkende studies met de huidige standaardtherapie, bij hoofdzakelijk hep C genotype 1 positieve patiënten, konden een SVR van 45% bij personen boven de 65 jaar aantonen.^{28,29,33}

Omwille van intolerantie (vooral anemie, neutropenie, trombopenie) moest de therapie in 25% van de gevallen wel gestopt worden en in 30% van de gevallen in dosis gereduceerd worden.²⁸ Zie ook tabel 3. Dit draagt bij tot een lagere SVR bij oudere personen. Weliswaar is de SVR in deze populatie beter met combinatie- dan met monotherapie (met interferon -alfa).³⁰

Frequente nevenwerkingen (> 30 à 50 %) van interferon-alfa en ribavirine zijn respectievelijk vermoeidheid, koorts, artralgieën, hoofdpijn en respectievelijk hemolyse, dyspepsie en anemie.

Omwille van de lagere SVR en de intolerantie, trachtten recentere studies bij ouderen boven de 65 jaar subgroepen te identificeren die gebaat zijn met standaard combinatietherapie.

Deze tonen aan dat toediening van pegylated interferon en ribavirine bij oudere personen met hepatitis C genotype 2 (geslachtsonafhankelijk) en mannelijke oudere personen met hepatitis C genotype 1 én een viral load lager dan 2.000.000 IU/ml aanleiding geeft tot een verbeterde SVR.³¹ Verder is toediening van interferon therapie vooral bij oudere personen boven de 65 jaar én bloedplaatjesaantal < 150 * 10⁹ / l geassocieerd met een gedaalde carcinogenese (HCC) en verbeterde overleving.

Anti-virale therapie moet dus ook bij oudere personen boven de 65 jaar in overweging genomen worden om levergerelateerde complicaties (HCC) en mortaliteit te reduceren. Het belangrijkste is om in eerste instantie die patiënten te identificeren met een verhoogde kans op levercomplicaties (leeftijd van de acute infectie, mannelijk geslacht en alcoholconsumptie) én om haalbaarheid van therapie bij deze patiënten in te schatten. Verdere prospectieve studies zijn nodig om de doeltreffendheid en veiligheid van antivirale therapie in deze populatie te evalueren.

Auto-immune hepatitis

Auto-immune hepatitis (AIH) is een chronisch inflammatoire leverziekte van onbekende etiologie die aanleiding kan geven tot een spectrum van minimale leverfunctiestoornissen, acuut leverfalen, minimale fibrose tot gevorderde fibrose en cirrose. De prognose is meestal gunstig indien diagnostiek en behandeling tijdig plaatsvinden.

AIH werd oorspronkelijk door Waldenström beschreven in de jaren vijftig bij jonge icterische prepuberale vrouwen. Tegenwoordig wordt AIH zowel bij vrouwen (80 %) als bij mannen (20%) beschreven met een bimodale incidentie. Er is een eerste incidentiepiek tussen tien en dertig jaar en een tweede op oudere leeftijd tussen de vijftig en zeventig jaar.^{8,34,35}

AIH is vooral een uitsluitingsdiagnose, maar aanwijzingen zijn de aanwezigheid van hypergammaglobulinemie en heterogene niet specifieke auto-antistoffen (antinucleaire antistoffen, anti-gladdespier auto-antistoffen, ...).

De standaardbehandeling bestaat uit de inname van steroïden met of zonder azathioprine. Het nut en de tolerantie van de behandeling van AIH bij oudere personen worden onderzocht in twee studies.

Een eerste studie door Al-Chalabi en al. toonde aan dat er geen significant verschil was in biochemische en hematologische parameters bij presentatie tussen personen van zestig jaar of ouder en personen jonger dan zestig jaar.³⁴ Eveneens was de presentatievorm (acuut, insidieus of asymptomatisch) identiek in beide leeftijdsgroepen. Wel was er een hogere incidentie van ascites bij oudere personen. Dit laatste kon echter niet gerelateerd worden aan een hogere frequentie van cirrose of hypoalbuminemie. In beide groepen was er bij meer dan 90% van de patiënten een complete respons na initiële therapie. Algemeen was er in de oudere groep meer gebruik van corticosteroïden in monotherapie (53%) in vergelijking met de jongere patiënten (41%). Bij de jongere patiënten merkte men bij therapiestop of dosisreductie wel meer herval, voornamelijk gerelateerd aan de hogere frequentie van DR3 allotype bij jongeren. Bij oudere personen traden osteoporose en cushingoid

facies meer op als nevenwerkingen, bij jongeren zag men meer arteriële hypertensie en diabetes mellitus.

Een tweede studie door Verslype et al. kon ook geen significant verschil aantonen in serologische parameters en klinische presentatie tussen jongeren en oudere personen.³⁵ Bij de jongere populatie was er wel een lagere incidentie in artralgieën. Verder noteerde men dat oudere patiënten met AIH goed reageerden op de ingestelde therapie met azathioprine en corticosteroiden. Omwille van het gevaar op septicemie en de mogelijkheid van postmenopauzale osteoporose bij vrouwelijke patiënten, werd hier wel geopteerd voor het instellen van een lagere dosis corticosteroiden in combinatie met azathioprine vanaf het begin, gelet op de verlate werkingsduur van azathioprine (6 à 8 acht weken) en zijn 'steroidsparend effect'.

De beide studies geven aan dat er geen beduidend verschil is in presentatievorm tussen oudere personen en jongeren. Deze twee studies tonen eveneens aan dat oudere personen zeker baat hebben bij het instellen van de standaardtherapie voor AIH, dat de toediening van corticosteroiden geïndividualiseerd moet worden en dat zo nodig een lagere dosis gegeven kan worden om neveneffecten te voorkomen.

Hepatocellulair carcinoom

In Europa en Noord-Amerika is het hepatocellulair carcinoom (HCC) vooral een ziekte van de oudere populatie. Meer dan 50% van de patiënten met een HCC zijn ouder dan zestig jaar en meer dan 40% zijn ouder dan zeventig jaar.⁷

Eenzelfde presentatievorm wordt beschreven bij patiënten jonger en ouder dan 65 jaar.³⁶

Hoewel oudere personen vaak beschouwd worden als een hoogrisicogroep voor chirurgie toonde een grote vergelijkende studie door Poon et al. dat zowel de morbiditeit, de mortaliteit in hospitaalverband als de overleving op lange termijn gelijk was bij jongeren en bij oudere personen na hepatectomie.³⁷ De weinige significante verschillen tussen jongeren en oudere personen na majeure hepatectomie (resectie van drie of meer segmenten) waren enerzijds een verhoogde incidentie van cardiale complicaties bij oudere personen (10 vs. 2%, $p = 0,030$) en anderzijds toch een toegenomen hospitaalmortaliteit bij levercirrose (25 vs. 10%, $p = 0,378$).

Indien chirurgie onmogelijk was, werd chemoembolisatie toegepast. Bij deze behandelingsvorm kon in de studie door Poon et al. ook geen beduidend verschil aangetoond worden in morbiditeit (24% vs. 26 %) en mortaliteit (7% vs. 5 %) tussen oudere en jongere personen.³⁷

Een recente vergelijkende studie over hepatische resectie bij oudere personen boven de 80 jaar toonde eveneens een veilig verloop aan van chirurgie.³⁸

Een chirurgische aanpak, met zelfs majeure hepatectomie, is dan ook de aanbevolen aanpak bij oudere personen.^{37,38,39} Zowel bij jongeren als ouderen vormen aanwezigheid van levercirrose en vasculaire invasie onafhankelijke risicofactoren voor beperkte overleving.

Toxisch leverlijden (drug- induced liver injury of DILI)

Toxisch leverlijden is een frequent voorkomende leveraandoening die vooral optreedt tussen de vijf à negentig dagen na het starten van medicatie. Paracetamol, antibiotica, niet-steroïdale anti-inflammatoire medicatie, statines, antiretrovirale therapie, isoniazide, anti-epileptica en medische kruiden zijn frequente veroorzakers.^{40,41,42} Onder de antibiotica wordt vooral amoxicilline-clavulaanzuur het vaakst geassocieerd met toxisch leverlijden.

Toxisch leverlijden wordt in toenemende frequentie gezien bij ouderen. Enerzijds door een toenemende polyfarmacie bij ouderen en anderzijds door een veranderde farmacodynamiek en farmacokinetiek die leidt tot een vertraagde metabolisatie en toegenomen gevoeligheid voor medicatie bij ouderen.¹

De klinische presentatie van toxisch leverlijden is wisselend en beslaat een breed spectrum vanaf discrete (asymptomatische) transiënte leverfunctiestoornissen tot acuut leverfalen met dood tot gevolg. Toxisch leverlijden zou aan de basis liggen van dertien à dertig procent van de gevallen van fulminant leverfalen.

Op basis van biochemische parameters (leverfunctiestoornissen) kan toxisch leverlijden onderverdeeld worden in drie types:

het hepatocellulair, het cholestatisch en het gemengde type.^{40, 41} Zie ook tabel 2 Toxisch leverlijden verloopt vaak ernstiger bij het hepatocellulaire type. Daartegenover is het risico op chronisch leverlijden groter bij het cholestatisch of het gemengde type.

De diagnose van toxisch leverlijden is vooral een uitsluitingsdiagnose met in eerste instantie uitsluiten van ander leveraandoeningen (virale en auto-immune hepatitis, NAFLD, ethylmisbruik, ziekte van Wilson, hemochromatose, lithiasis, ...) op basis van het type leverlijden. Mogelijke aanwijzingen voor de diagnose van toxische leverlijden zijn: a) opstarten van een nieuw geneesmiddel in de laatste drie maanden b) aanwezigheid van huiduitslag of eosinofilie c) combinatie van hepatocellulair en cholestatisch leverlijden d) cholestase met normale echografische bevindingen e) recuperatie van het leverlijden na stopzetten van verdachte medicatie. Soms zal een aanvullende leverbiopsie nodig zijn ter verdere differentieel diagnose.

De behandeling van toxisch leverlijden bestaat naast symptomatische en supportieve therapie uit de onmiddellijke stopzetting van het uitlokkend geneesmiddel. Anderzijds wordt soms spontane verbetering van het leverlijden waargenomen zonder voorafgaande stopzetting van medicatie. Het al dan niet stopzetten van medicatie moet dan ook goed overwogen worden waarbij vooral rekening gehouden moet worden met de noodzaak van inname van het geneesmiddel. Hoewel er geen definitieve criteria zijn voor het stopzetten van medicatie zijn er bepaalde praktische guidelines opgesteld door de Food and Drug Administration FDA. Hierbij wordt geadviseerd om bij ALT > 8 X ULN, ALT > 5 X ULN gedurende 2 weken, ALT > 3 X ULN in combinatie met serumbilirubine > 2 X ULN, INR verlenging > 1.5 X ULN of andere tekenen van leverfalen (ascites, encephalopathie, laag albumine) verdachte medicatie zeker te stoppen omdat bovenstaande afwijkingen aanwijzingen zijn voor ernstige levertoxiciteit.

Bij hepatocellulaire toxiciteit is er meestal binnen de acht dagen een 50 % daling van ALT na stopzetten van medicatie. Bij het cholestatisch en het gemengde type verloopt recuperatie van de levertesten in het algemeen trager. Het bijkomend gebruik van glucocorticoïden of ursodeoxycholzuur in de setting van toxisch leverlijden blijft controversieel.⁴¹

Besluit

Met de veroudering van de bevolking is een toename van het voorkomen van chronisch leverlijden te verwachten. Dezelfde leveraandoeningen als bij jongere personen kunnen zich manifesteren bij oudere personen en er bestaan geen leverziekten die specifiek voorkomen op oudere leeftijd.

Klinische studies over de presentatie en behandeling van chronisch leverlijden bij oudere personen zijn schaars. Op basis van de beschikbare literatuur blijkt er geen belangrijk verschil te bestaan in klinische presentatie, verloop en uitkomst van chronisch leverlijden bij oudere personen in vergelijking met jongeren. Oudere personen komen dus in aanmerking voor de standaardbehandeling van leverlijden.

Auteurs

T. Ghillemijn

GSO dienst geriatrie, UZ Leuven campus Gasthuisberg
GSO dienst geriatrie, UZ Leuven campus Gasthuisberg

Corresponderend auteur

E-mail: tracyghillemijn@hotmail.com

Thans: Geriater, Medische dienst inwendige geneeskunde Geriatrie AZ St Lucas, Brugge

W. Laleman

Dienst hepatologie, UZ Leuven campus Gasthuisberg

Hoogleraar, dienst hepatologie, UZ Leuven campus Gasthuisberg, Leuven

J. Flamaing

Dienst Geriatrie, Universitaire Ziekenhuizen Leuven

Hoogleraar, Dienst Geriatrie, UZ Leuven, Leuven

Departement Klinische en Experimentele Geneeskunde, KU Leuven, Leuven

Literatuurlijst

1. Lamberts S, van den Beld A, van der Lely A-J. The endocrinology of aging. *Science*. 1997;278:419-424. 10.1126/science.278.5337.419
2. Popper H. Aging and the liver. In: Popper H, Schaffner F, et al. *Progress in liver disease*, volume VIII, 1986: 659-83.
3. Parola M, Robino G. Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis. *Journal of hepatology*. 2001;35:297-306. 10.1016/S0168-8278(01)00142-8
4. Takubo K, Nakamuro K, Izumiyama N. Telomere shortening with age in human liver. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000;55:533-536. 10.1093/gerona/55.11.B533
5. Wynne H, Cope L, Mutch E. The effect of age upon liver volume and apparent liver blood flow in healthy man. *Hepatology*. 1989;9:297-301. 10.1002/hep.1840090222
6. Le Couteur DG, Fraser R, Cogger V, McLean A. Hepatic pseudocapillarisation and atherosclerosis in ageing. *The Lancet*. 2002;359:1612-1615. 10.1016/S0140-6736(02)08524-0
7. Regev A, Schiff E. Liver disease in the elderly. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2001;30:547-563. 10.1016/S0889-8553(05)70195-3
8. Junaidi O, Di Bisceglie A. Aging liver and hepatitis. *Clin Geriatr Med*. 2007;23:889-903. 10.1016/j.cger.2007.06.006
9. Genton A, D'Acremont V, Furrer HJ, Hatz C, Loutan L. Hepatitis A vaccines and the elderly. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2006;4:303-312. 10.1016/j.tmaid.2005.10.002
10. D'Acremont V, Herzog C, Genton B. Immunogenicity and safety of a virosomal hepatitis A vaccine (Epaxal) in the elderly. *J Travel Med*. 2006;13:78-83. 10.1111/j.1708-8305.2006.00001.x
11. Costas L, Vilella A, Trilla A. Vaccination Strategies against Hepatitis A in travelers older than 40 years: an economic evaluation. *Journal of Travel Medicine*. 2009;6:344-348. 10.1111/j.1708-8305.2009.00320.x
12. Kondo Y, Tsukada K, Takeuchi T. High carrier rate after hepatitis B virus infection in the elderly. *Hepatology*. 1993;18:768-774. 10.1002/hep.1840180404
13. Franchis R, Hadengue A, Lau GK. EASL international consensus conference on Hepatitis B. *J Hepatology*. 2003;39:53-25.
15. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Update of recommendations. *Hepatology*. 2004;39:857-861. 10.1002/hep.20110
16. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet*. 1997;349:825-832. 10.1016/S0140-6736(96)07642-8
17. Roudot-Thoraval F, Bastie A, Pawlotsky JM. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a French survey of 6664 patients. *Hepatology*. 1997;26:485-490. 10.1002/hep.510260233
18. Floreani A, Bertin T, Soffiati G. Antihepatitis C virus in the elderly: a seroepidemiological study in a home for the aged. *Gerontology*. 1992;38:214-216. 10.1159/000213330
19. Torres M, Poynard T. Risk factors for liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Annals of Hepatology*. 2003;25:11.
20. Strader DB, Wright T, Thomas DL. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*. 2004;39:1147-1171. 10.1002/hep.20119
21. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC. Peginterferon a-2b plus ribavirin compared with interferon a-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet*. 2001;358:958-965. 10.1016/S0140-6736(01)06102-5
22. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR. Peginterferon a-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*.

- 2002;347975-982. 10.1056/NEJMoa020047
23. Bresci G, Del Corso L, Romanelli Am. The use of recombinant interferon alfa-2b in elderly patients with anti-HCV-positive chronic active hepatitis. *JAm Geriatr Soc.* 1993;41857-
 24. Van Thiel . Treatment of hepatitis C virus in the elderly persons with interferon a. *J gerontology.* 1995;6330-333.
 25. Horiike N, Masumoto T, Nakanishi K. Interferon therapy for patients more than 60 years of age with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol.* 1995;10246-249. 10.1111/j.1440-1746.1995.tb01088.x
 26. Imai Y, Kasahara A, Tanaka H. Interferon therapy for aged patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.* 2004;391069-1077. 10.1007/s00535-004-1448-0
 27. Shiratori Y, Ito Y, Yokosuka O. Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival. *Ann Intern Med.* 2005;142105-114.
 28. Thabut D, Le Calvez S, Thibault V. Hepatitis C in patients 65 years or older: a severe and neglected curable disease?. *AmJ Gastroenterol.* 2006;1011260-1267. 10.1111/j.1572-0241.2006.00556.x
 29. Nudo CG, Wong P, Hilzenrat N. Elderly patients are at greater risk of cytopenia during antiviral therapy for hepatitis C. *Can J Gastroenterol.* 2006;20589-592.
 30. Mindikoglu A, Miller R. Hepatitis C in the Elderly: Epidemiology, Natural History, and Treatment. *Clinical gastroenterology and hepatology.* 2009;7128-134. 10.1016/j.cgh.2008.07.017
 31. Honda T, Katano Y, Shimizu J, et al. Efficacy of peginterferon-alfa-2b plus ribavirin in patients aged 65 years and older with chronic hepatitis C. *Liver International* 2009.
 32. Ikeda K, Arase Y, Kawamura Y. Necessities of Interferon therapy in Elderly patients with Chronic Hepatitis C. *The American Journal of Medicine.* 2009;122479-486. 10.1016/j.amjmed.2008.09.045
 33. Floreani A, Minola E, Carderi I. Are elderly patients poor candidates for pegylated interferon plus ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C? *J. Am. Geriatr. Soc.* 2006;54549-550. 10.1111/j.1532-5415.2006.00643_4.x
 34. Al-Chalabi T, Boccato S, Portmann B, McFarlane I, Heneghan M. Autoimmune hepatitis in the elderly: a systematic retrospective analysis of a large group of consecutive patients with definite AIH followed at a tertiary referral centre. *Journal of Hepatology.* 2006;45575-583. 10.1016/j.jhep.2006.04.007
 35. Verslype C, George C, Buchel E, Nevens F, Van Steenberghe W, Fevery J. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis at age 65 and older. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21695-699. 10.1111/j.1365-2036.2005.02403.x
 36. Collier D, Curless R, Bassendine M, James O. Clinical features and prognosis of hepatocellular carcinoma in Britain in relation to age. *Age and ageing.* 1994;2322-27. 10.1093/ageing/23.1.22
 37. Poon R, Fan S, Lo C, Liu C. Hepatocellular carcinoma in the elderly: Results of surgical and nonsurgical management. *The American Journal of Gastro-enterology.* 1999;942460-2466.
 38. Shirabe K, Kajiyama K, Harimoto N. Early outcome following hepatic resection in patients older than 80 years of age. *World J Surg.* 2009;331927-1932. 10.1007/s00268-009-0122-3
 39. Hanazaki K, Kajikawa S, Shimozawa N. Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma in the Elderly. *JAm Coll Surg.* 2001;19238-46. 10.1016/S1072-7515(00)00778-X
 40. Kazuto T, Yukihiro S. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol.* 2008;146774-6785. 10.3748/wjg.14.6774
 41. Verma S, Kaplowitz N. Diagnosis, management and prevention of drug-induced liver injury. *Gut.* 2009;581555-1564. 10.1136/gut.2008.163675
 42. Norris W, Angelo H, Lewis J. Drug-induced liver injury in 2007. *Curr Opin Gastroenterol* 24: 287-297.