

## Nacionalne usmeritve obvladovanja okužbe z virusom hepatitisa C pri uživalcih drog v Sloveniji

National guidelines for the management of hepatitis C virus infection in drug users in Slovenia

Mojca Matičič,<sup>1</sup> Andrej Kastelic<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1525 Ljubljana*

<sup>2</sup> *Center za zdravljenje odvisnih od prepovedanih drog, Psihiatrična klinika Ljubljana, Zaloška 29, 1000 Ljubljana*

### Korespondenca/ Correspondence:

Prof. dr. Mojca Matičič, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1525 Ljubljana, Tel: 01 522 4130, Faks: 01 522 2456 e-mail: mojca.maticic@kclj.si

### Ključne besede:

hepatitis C, uživalci drog, nacionalne smernice, Slovenija

### Key words:

hepatitis C, drug users, national guidelines, Slovenia

### Izvleček

Že ob odkritju virusa hepatitisa C leta 1989 je postalo jasno, da uživalci drog sodijo v zelo ogroženo skupino za okužbo, saj je parenteralni vnos virusa z okuženo krvjo najpogostejši način njenega prenosa. Virus hepatitisa C je najpogostejši povzročitelj kroničnega hepatitisa, končne jetrne ciroze in raka na jetrih. V Sloveniji je bila leta 1997 in dopolnjeno leta 1999 izdelana celostna nacionalna strategija za obvladovanje okužbe z virusom hepatitisa C, ki je vključevala njeno odkrivanje, zdravljenje, preprečevanje in epidemiološki nadzor. Danes imamo na voljo dokaj enostavne in dostopne metode za odkrivanje okuženih in dokaj učinkovito zdravljenje kroničnega hepatitisa C, ki je uspešno pri 48–95 % zdravljenih.

Zahvaljujoč splošnim preventivnim ukrepom se je delež okuženih uživalcev drog s prvotnih 50–60 % v začetku devetdesetih znižal na 16,5 % sedaj okuženih v programih zdravljenja opioidne odvisnosti s substitucijskimi zdravili. Za izboljšanje zgodnjega odkrivanja okuženih, njihove nadaljnje obravnave in morebitnega zdravljenja pri specialistih za hepatitise, so bile leta 2007 izdelane slovenske nacionalne smernice za obravnavo hepatitisa C pri uživalcih drog v programih substitucijskega zdravljenja. Predstavljajo sistematično in stopenjsko klinično obravnavo takih bolnikov v tesnem sodelovanju med specialisti za hepatitise in terapevte v programih zdravljenja odvisnosti od drog.

### Abstract

Since the recognition of hepatitis C virus in 1989 it has been clear that intravenous drug users are at highest risk for acquiring the infection due to parenteral mode of its transmission. Hepatitis C virus is the main cause of chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. In Slovenia, the strategy for the complex management of hepatitis C virus infection has been established in 1997 and 1999. Nowadays, simple and accessible diagnostic tools are available to diagnose the infection and the treatment of chronic hepatitis is successful in 48–95 %.

Due to several preventive strategies the prevalence of hepatitis C virus infection among intravenous drug users on substitution treatment has decreased from 50–60 % at the beginning of the nineties to 16.5 % actually infected in 2006. To improve the detection of the infected drug users, their further follow up and management by the hepatitis specialists, the Slovenian national consensus guidelines for the management of hepatitis C virus infection in drug users have been set up in 2007. They comprise the stepwise diagnostic and treatment procedures as well as counseling all being performed in close cooperation between the hepatitis specialists and therapists in drug addiction treatment programmes.

**Citirajte kot/Cite as:**  
Zdrav Vestn 2009;  
78: 529–539

Prispelo 23. mar. 2009  
Sprejeto 9. jul. 2009

## Uvod

Letos mineva 20 let od odkritja t. i. virusa posttransfuzijskega hepatitisa ali virusa hepatitisa ne-A, ne-B, leta 1989 poimenovanega virus hepatitisa C (okr. HCV).<sup>1</sup> Že v začetku devetdesetih let se je izkazalo, da okužba s HCV predstavlja pravi javnozdravstveni problem svetovnih razsežnosti, saj je okuženih vsaj 170 milijonov ljudi, od tega kar 5 milijonov v zahodni in srednji Evropi.<sup>2</sup> Virus hepatitisa C povzroča tri četrtine vseh kroničnih hepatitisov, je vzrok 40 % primerom končne jetrne ciroze, 60 % raka na jetrih in 30 % presaditev jeter.<sup>3</sup> Danes imamo na voljo dokaj enostavne in dostopne metode za odkrivanje okuženih in eno najučinkovitejših, če ne kar najučinkovitejše zdravljenje virusnih okužb v zgodovini medicine nasploh.

V Sloveniji na osnovi rutinskega spremljanja in različnih študij ocenjujemo, da je pojavnost okužbe v splošni populaciji najverjetneje pod 0,5%.<sup>4</sup> Zahvaljujoč laboratorijski ažurnosti smo v Sloveniji okužbo s HCV lahko redno spremljali že od samega začetka, saj so bile takoj, ko je bilo mogoče, uvedene ustrezne laboratorijske preiskave in je bilo v določene, okužbi bolj izpostavljene skupine uvedeno rutinsko testiranje.<sup>5-8</sup> Leta 1997 in dopolnjeno leta 1999 je bila v Sloveniji izdelana celostna nacionalna strategija za obvladovanje okužbe s HCV, ki je vključevala njeno odkrivanje, zdravljenje, preprečevanje in epidemiološki nadzor.<sup>9</sup> Zgledovala se je po mednarodnih priporočilih Evropskega združenja za preučevanje jeter (European Association the Study of the Liver, okr. EASL) in upoštevala nacionalne posebnosti.<sup>3</sup> V začetku novega tisočletja je bila izdelana tudi klinična pot za sistematično stopenjsko obravnavo kronično okuženih s HCV.<sup>10</sup> Bolniki s kroničnim hepatitisom C so v Sloveniji večinoma obravnavani pri infektologih, pa tudi, še posebej pri dokončnih zapletih, pri gastroenterologih, po potrebi tudi pri abdominalnih kirurgih, saj v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana že desetletje opravljajo presaditev jeter.<sup>11</sup> Rezultati zdravljenja kroničnega hepatitisa C se na nacionalni ravni sistematično spremljajo že od leta 1997 in so povsem primerljivi z rezultati v državah Evropske unije.<sup>12-17</sup> Glede na to, da imamo v Sloveniji na voljo vse možnosti

za odkrivanje okužbe in zdravljenje bolezni, ki jo povzroča, pa še vedno ostaja najbolj pe-reč problem pri nas, kot tudi drugod po svetu, okužba s HCV med uživalci drog.<sup>18,19</sup>

## Okužba z virusom hepatitisa C pri uživalcih drog

Uživalci drog sodijo v zelo ogroženo skupino za okužbo s HCV, ker je parenteralni vnos virusa z okuženo krvjo najpogostejši način prenosa HCV.<sup>20</sup> Virus se lahko prenaša ne le z okuženo iglo, temveč tudi s souporabo pribora za vbrizgavanje oz. njuhanje droge.<sup>21</sup> Ob tem pa je tovrstna okužba tudi pomemben dodaten zaplet v celotnem sklopu socialno-zdravstvene problematike uživanja drog. Intravenski uživalci drog živijo namreč tvegano ne le glede načina in vrste uporabe drog, ampak je pogosto tvegan njihov celotni življenjski slog, ob tem pa jih preventivni programi, namenjeni splošni populaciji, praviloma ne dosežejo.<sup>22</sup> Glede na razširjenost tovrstne okužbe pri nas namreč kaže, da so bili v preteklosti vsi ti programi bolj kot pri preprečevanju okužbe s HCV učinkoviti pri preprečevanju okužbe z virusom človeške imunske pomanjkljivosti (okr. HIV), ki je med uživalci drog v Sloveniji na srečo skoraj ni zaznati.<sup>23</sup>

V Sloveniji ocenjujemo, da se je kar polovica do treh četrtin oseb, ki so se na novo okužile s HCV v zadnjih desetih letih, okužila na ta način. Konkretnější podatki kažejo, da se je po vpeljavi splošnih nacionalnih priporočil za obvladovanje okužbe s HCV delež okuženih uživalcev drog v centrih za preprečevanje in zdravljenje odvisnih od prepovedanih drog (okr. CPZOD) v povprečju s prvotnih 50–60 % v začetku devetdesetih let sicer znižal, a ne zadovoljivo, kar je pokazala konec leta 2006 narejena raziskava med 1442 anketiranimi bolniki v programih zdravljenja opioidne odvisnosti s substitucijskimi zdravili (63 % od vseh 2297 vodenih).<sup>24,25</sup> Večina bolnikov (86 %) je bila testirana na anti-HCV, od tega jih je 30 % imelo prisotne znake okužbe (anti-HCV), 16,5 % pa je bilo aktualno okuženih (HCV RNK). Zato je bilo nujno potrebno razviti prav uživalcem drog namenjene programe, da jih pritegnejo in jim poleg preventivnih sporočil in dejavnosti omogočajo tudi

celostno obravnavno, zdravljenje in rehabilitacijo, kar vključuje tudi okužbo s HCV.

Medtem ko so priporočila EASL iz leta 1999 svetovala, naj aktivnih uživalcev drog zaradi velikega tveganja za ponovno okužbo, slabe predanosti zelo zahtevnemu zdravljenju in hudih stranskih, predvsem psihičnih učinkov le-tega ne bi zdravili,<sup>3</sup> so glede na nova spoznanja številnih raziskav z leti postala ohlapnejša, saj gre za sorazmerno mlado populacijo bolnikov s kratkotrajno okužbo, večinoma z genotipom HCV 3, večinoma z blagimi bolezenskimi spremembami v jetrih, kar vse so napovedovalci zelo ugodnega poteka zdravljenja.<sup>26</sup> V Sloveniji se je z vse večjim splošnim uvajanjem zdravljenja bolnikov s kroničnim hepatitisom C med njimi pospešeno večal tudi delež zdravljenih uživalcev drog, saj je od 5 % leta 1999 narasel kar na 48 % leta 2004 in se še večja.<sup>13,14</sup> Ob tem so tudi izkušnje lečečih specialistov z zdravljenjem takih bolnikov večinoma primerljive z ostalimi bolniki s kroničnim hepatitisom C.

Zaradi izredne občutljivosti tega področja medicine je bila pod okriljem Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani ter Koordinacije centrov za preprečevanje in zdravljenje odvisnosti od drog (okr. KCPZOD) v letih 2006, 2007 in 2008 na posebnih tematskih simpozijih ta problematika obravnavana multidisciplinarno na nacionalni ravni z aktivnim sodelovanjem slovenskih strokovnjakov za odkrivanje, zdravljenje in preprečevanje hepatitisa in tistih za zdravljenje odvisnosti od drog. Na osnovi znanih dejstev in večletnih lastnih izkušenj so bile izdelane slovenske nacionalne smernice za stopenjsko klinično obravnavo in zdravljenje hepatitisa C pri uživalcih drog v programih substitucijske terapije, ki sta jih potrdili Nacionalna ekspertna skupina za virusne hepatitis in KCPZOD.<sup>25</sup> Prinašajo tako osnovne podatke o okužbi s HCV, njene specifične značilnosti pri uživalcih drog kot tudi povsem praktične napotke pri obravnavi uživalcev drog glede okužbe s HCV v javni zdravstveni službi – mreži CPZOD v Sloveniji.

## Hepatitis C

Virus hepatitisa C je antigensko izredno spremenljiv, kar močno vpliva na razvoj pre-

ventivnega cepiva in raznoliko odzivnost na zdravljenje.<sup>27</sup> Po okužbi s HCV le 20–30 % okuženih zboli s klasično sliko akutnega hepatitisa, pri ostalih je okužba klinično nema in se je večinoma sploh ne zavedajo.<sup>28</sup> Kar 70–85 % okuženih ostane kronično okuženih, pogosteje (v 75 %) tisti, ki so se okužili brezsimptomno. Četrtnina do tretjina kronično okuženih nima nikoli izraženih simptomov in znakov kronične okužbe, pri ostalih pa se razvije kronični hepatitis različne nekroinflamacijske aktivnosti in stopnje fibroze, ki ga največkrat odkrijemo naključno.<sup>29</sup> Nezdravljeni kronični hepatitis C po 20–25 letih v povprečju pri petini zbolelih privede do nastanka jetrne ciroze, pri 1–4 % zbolelih letno pa do jetrnoceličnega karcinoma.<sup>30</sup> Pri moških, ki so se okužili po 40. letu starosti, je obdobje do nastanka ciroze v povprečju 13 let, pri ženskah, ki so se okužile mlajše od 40 let, pa kar 42 let. Kronični hepatitis C je lahko povezan tudi z nekaterimi zunajjetrnimi sindromi, ki so najverjetneje odraz imunološkega odziva na okužbo in jih dostikrat odkrijemo prej kot sam hepatitis (revmatoidni sindromi, spremembe na očeh in koži, glomerulonefritis itd).<sup>31</sup>

Za presejalno testiranje na okužbo s HCV danes v praksi uporabljamo posredne diagnostične metode za določanje prisotnosti protiteles proti HCV krvi, ki pa se pojavijo v krvi šele 8–12 tednov, najkasneje pa do 6 mesecev po okužbi (obdobje okna).<sup>32</sup> Pozitivni izvid anti-HCV pomeni bodisi trenutno prisotno okužbo s HCV ali okužbo s HCV v preteklosti, ki je ni več. Zato je za ugotavljanje aktivne okužbe nujno potrebno testirati kri na prisotnost virusnega genoma (HCV RNK), ki se v krvi pojavi v povprečju že 8–10 dni po okužbi. Predvsem zaradi dolgega obdobja okna pa s presejalnimi testi za dokazovanje anti-HCV aktualne okužbe s HCV ne moremo vedno zanesljivo izključiti, kar predvsem velja za zgodnje obdobje akutne okužbe, ko je oseba izjemno kužna. Od leta 2004 na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani v vseh anti-HCV negativnih vzorcih dodatno določajo tudi prisotnost HCV RNK po postopku združevanja vzorcev v »mini-pool«, s čimer so odkrili že več deset oseb, predvsem uživalcev drog, v akutni fazi okužbe.<sup>33</sup>

Danes priporočeno zdravljenje kroničnega hepatitisa C je kombinacija pegiliranega interferona alfa v obliki podkožne injekcije enkrat tedensko in peroralnega nukleozidnega analoga ribavirina, ki je pri okužbi z genotipoma HCV 1 in 4 uspešna pri 48 do 52 % bolnikov, pri okužbi z genotipoma HCV 2 in 3 pa v 78 do 95 %.<sup>15-17,34,35</sup> Priporočila pri genotipu 2 in 3 o 24- oz. pri genotipu 1 in 4 o 48-tedenskem trajanju zdravljenja so se v zadnjem letu spremenila, saj pogledujejo k individualizaciji zdravljenja in svetujejo njegovo optimizacijo s predhodno pripravo bolnika nanj.<sup>26,36,37</sup> Zdravljenje lahko pri posameznikih podaljšamo tudi do 72 tednov ali pa skrajšamo pod 24 tednov, odvisno pač od hitrosti odziva na zdravljenje pri posameznem bolniku, ki ima razpon od t.i. super hitrih (aviremični po 7–14 dnevih), hitrih (aviremični po 24 tednih), zgodnjih (aviremični po 12 tednih) do počasnih odzivnikov (aviremični po 6 mesecih).<sup>36,38-40</sup> Zdravljenje je uspešno, če se virus odstrani iz krvi (HCV RNK negativen) in ga ni zaznati še šest mesecev po zaključku zdravljenja (trajni virološki odziv). Pri neuspešno zdravljenih bolnikih se lahko odločimo za ponovitev zdravljenja, predvsem kadar ima bolnik močno napredovalo obliko bolezni.<sup>41</sup> Pri bolnikih z življenje ogrožajočo cirozo jeter in pri tistih z rakom na jetrih se z določenimi omejitvami lahko odločimo za presaditev jeter, vendar ima 80 % bolnikov že tri leta po transplantaciji histološke znake rekurentnega kroničnega hepatitisa C, ki lahko zelo hitro napreduje.<sup>42,43</sup>

Raziskave so pokazale, da lahko z zgodnjim zdravljenjem akutne okužbe v 98 % preprečimo prehod v kronično okužbo.<sup>44</sup> Zato brezsimptomne na novo okužene bolnike zdravimo čim prej po odkritju okužbe, pri ikteričnih pa lahko počakamo tri do štiri mesece do morebitne spontane odstranitve virusa iz telesa.<sup>45</sup>

Zdravljenje hepatitisa C ima lahko vrsto stranskih, celo življenje ogrožajočih učinkov, od kritičnega znižanja koncentracije krvnih elementov, avtoimunih, kožno-sluzničnih in gripi podobnih kliničnih stanj do nevroloških ter psihičnih, ki so prisotne pri vsaj tretjini zdravljenih in so lahko tudi zelo resne.<sup>46</sup> Zato je nujno potreben neprestan in skrben klinični in laboratorijski nadzor nad bolniki,

po potrebi pa tudi uvedba ustreznega dodatnega zdravljenja (eritropoetin, granulocite stimulirajoči faktor ipd.), kot tudi vključitev ustreznih specialistov, vključno s psihiatrom, za ustrezno klinično obravnavo in po potrebi zdravljenje.

## Smernice za obravnavo uživalcev drog glede okužbe z virusom hepatitisa C v javni zdravstveni službi – mreži centrov za preprečevanje in zdravljenje odvisnosti od prepovedanih drog v Sloveniji

Veliko intravenskih uživalcev drog je vključenih v programe zdravljenja s substitucijskimi zdravili, kjer imajo dostop do testiranja na okužbo s HCV, svetovanja in podpore pri napotitvi na nadaljnjo klinično obravnavo in morebitno zdravljenje.<sup>47</sup> Substitucijski vzdrževalni programi zdravljenja so najučinkovitejši terapevtski pristop za zdravljenje opioidne–heroinske odvisnosti, saj dokazano zmanjšajo uživanje prepovedanih opioidov, zadržijo bolnike v zdravljenju, izboljšajo bolnikovo počutje in kakovost življenja in dokazano izboljšajo preživetje bolnikov v primerjavi z nezdravljenimi.<sup>48</sup> Poleg tega pa zmanjšajo incidenco okužbe s HIV, virusom hepatitisa B (okr. HBV) in HCV ter tuberkuloze in zmanjšajo kriminalno vedenje. Zato je najprimerneje, da uživalca drog, okuženega s HCV, čimprej napotimo v enega izmed 18 CPZOD, ki so v Sloveniji vzpostavljeni na primarni ravni, kjer ga bodo obravnavali po ustaljenem postopku in priporočilih, zbranih v naslednjih desetih alinejah:

### 1. Uživalce drog primerno veljavno informiramo ter zdravimo odvisnost

Sprejem od opioidov odvisnega uživalca drog v program zdravljenja s substitucijskimi zdravili poteka na osnovi opravljene anamneze in kliničnega pregleda ter izpolnjenih po-gojev za vstop. V Sloveniji imamo na voljo tri substitucijska zdravila: metadon, buprenorfin in počasi sproščujoči morfin (sr-morfin).

## 2. Uživalce drog spodbujamo k spremembi življenjskega stila

Glede na bolnikove potrebe se zdravnik z bolnikom in morda tudi s svojci dogovori o najustrežnejšem načinu zdravljenja odvisnosti in o psihosocialni podpori, ki je v pomoč pri zdravljenju. Najpomembnejši dejavnik učinkovitega zdravljenja je ostati na substitucijskem zdravljenju dovolj dolgo in z ustreznimi (dovolj visokimi) odmerki zdravila, ki ne le prekinejo in preprečujejo abstinencijske znake, temveč tudi zmanjšajo željo po ponovnem jemanju droge (odmerek, ki zmanjša željo, je običajno dva– do trikrat višji od tistega, ki le preprečuje abstinencijske znake). Odvisnost je kronična bolezen in bolnik potrebuje dostikrat večletno ali celo doživljenjsko zdravljenje.<sup>48</sup>

## 3. Uživalce drog ozaveščamo o tveganem vedenju

Programi zdravljenja odvisnosti od opioidov s substitucijskimi zdravili predstavljajo učinkovit preventivni ukrep proti širjenju s krvjo prenosljivih okužb, saj zdravljenje dokazano zmanjšuje pogostnost vbizgavanja drog in souporabo pribora za vbizgavanje.<sup>49</sup> Ob tem pa uživalci drog prejmejo nasvete glede zmanjšanja oz. opustitve ogrožajočih oblik vedenja, ukrepanja ob naključni poškodbi z odvrženo iglo, tveganega spolnega vedenja, obvezne osnovne higijene v lastnem gospodinjstvu. Poseben poudarek je na ozaveščanju uživalcev drog v zaporih, kjer pa seveda velja enaka preventiva kot drugje v skupnosti in mora vključevati tako izobraževanje in svetovanje o okužbi s HCV kakor tudi programe izmenjave igel in brizgalk ter varnejšega vbizgavanja.

## 4. Uživalce drog spodbujamo, da se testirajo na okužbe s HCV, HBV in HIV

Ker uživalci drog sodijo v zelo ogroženo skupino za okužbo s krvjo prenosljivimi virusi, jih je potrebno čimprej presejalno testirati (testi anti-HCV, anti-HBc in anti-HIV<sub>1/2/0</sub>).<sup>50</sup> Testiranje je najpogostejše in najboljše organizirano v mreži CPZOD oz. v Centru za zdravljenje odvisnih od prepovedanih drog (okr. CZOPD) Psihiatrične klinike v Ljubljani. Vse

anti-HCV pozitivne osebe opravijo še potrditveni test HCV RNK in v primeru pozitivnega rezultata še teste za oceno delovanja jeter ter so glede na priporočila napotene k specialistu za hepatitis. Vse še neokužene uživalce drog je potrebno presejalno testirati na anti-HCV vsakih šest do dvanajst mesecev. Pri sumu na akutno okužbo s HCV pred tem še neokuženega uživalca drog, ki jo potrdimo z na novo prisotno HCV RNK, pa je potrebno bolnika takoj napotiti k infektologu za nadaljnje sledenje in morebitno zdravljenje akutnega hepatitisa C.

Pri presejalnem testiranju na okužbo s HBV (anti-HBc) uživalcem nadalje svetujemo glede na pozitiven ali negativen izvid anti-HBc. Vse anti-HIV pozitivne osebe takoj napotimo k specialistu infektologu. Vsem uživalcem drog s pozitivnim rezultatom kategega koli testa svetujemo, da se testirajo njihovi spolni partnerji, ožji družinski člani oz. člani skupnega gospodinjstva in souporabniki okuženega pribora za vbizgavanje drog. Vsako okužbo s HCV, HBV in HIV je po zakonu potrebno prijaviti epidemiološki službi.<sup>51</sup>

## 5. Uživalce drog spodbujamo, da se cepijo proti hepatitisoma B in A

Uživalcem z negativnim rezultatom anti-HBc svetujemo cepljenje proti hepatitisu B. Uspešnost cepljenja proti hepatitisu B določamo s koncentracijo nastalih protiteles en mesec do dva po zadnjem (tretjem) odmerku cepiva.<sup>52</sup> Če je v serumu anti-HBs nad 10 IU/l, je odziv na cepljenje zadovoljiv, sicer je potrebno dodatno ukrepanje. Vsem osebam s pozitivnim izvidom anti-HBc opravimo še dodatno testiranje (HBsAg in anti-HBs). Bolnike s prisotnim HBsAg napotimo k specialistu za hepatitis. Oseb s prisotnim anti-HBs ni potrebno cepiti, saj so okužbo že prebolele in so zaščitene pred ponovno okužbo. Vse okužene s HCV in/ali HBV je potrebno cepiti proti hepatitisu A.<sup>3</sup> Želeno je, da se v primeru potrebe po cepljenju proti obema okužbama uporabi kombinirano cepivo.

## 6. Uživalcem drog sporočamo izvide testiranja

Bolnik mora še pred testiranjem dobiti zadostno razlago glede okužbe s HCV, da dobi

celostni vpogled v morebitno nadaljnje dogajanje.<sup>53</sup> Sporočanje izvida se vedno opravi ob ustreznem svetovanju, ki je tudi terapevtska priložnost in za katerega mora biti svetovalec ustrezno izobražen in dati bolniku v primeru pozitivnega rezultata dodatno podporo. Bolnik mora imeti tudi dostop do skupin za samopomoč.

## 7. Uživalcem drog zagotavljamo nadaljnjo obravnavo in morebitno zdravljenje hepatitisa C

Vse osebe s pozitivnim izvidom HCV RNK se napotijo k specialistu za hepatitis (infektolog, gastroenterolog), kjer se glede na celostno stanje zdravljenega uživalca drog odloča o nadaljnjih diagnostičnih in terapevtskih pristopih. Prvi vključujejo dodatne laboratorijske preiskave (teste za oceno delovanja jeter, genotipizacijo HCV in določanje koncentracije HCV RNK v krvi, po potrebi pa tudi druge), ultrazvočno preiskavo trebušnih organov in jetrno biopsijo, s katero opredelimo patohistološke spremembe v jetrih.<sup>54-57</sup> Vse s HCV okužene bivše uživalce drog in tiste, ki se zdravijo s substitucijskimi zdravili, obravnavamo enako kot ostale bolnike s kroničnim hepatitisom C, vendar ob tesnem sodelovanju s terapevtskim timom CPZOD/CZOPD.

Odločitev o začetku zdravljenja je splet različnih dejavnikov: nujnosti zdravljenja zaradi napredovale okvare jeter, uspešnosti zdravljenja glede na izhodišče bolezni, obvladovanja uživanja drog oz. tveganega vedenja pri uživalcih, želje po neokuženem otroku pri ženskah v rodni dobi, pri bolnikih s sočasno okužbo s HIV in/ali HBV, tveganja za hujšo okvaro jeter in hitrejšo napredovanje bolezni, pridruženih duševnih motenj, finančnih posledic, vpliva na medsebojne odnose in izgubljenega delovnega časa ali časa za druge obveznosti, kot je npr. družina.<sup>26</sup> Pred zdravljenjem zaradi optimizacije uspešnosti tega bolnika nanj ustrezno pripravimo: v primeru zvečane telesne mase svetujemo hujšanje, čim bolj uredimo morebitno odpornost na inzulin oz. metabolni sindrom ter možne druge pridružene bolezni jeter (npr. hemokromatozo) in nevrološke ter psihiatrične sindrome.<sup>37</sup> V času zdravljenja kroničnega hepatitisa C

je uživalec drog pod rednim kliničnim in laboratorijskim nadzorom tako specialista za hepatitis (prva dva meseca na 14 dni, nato enkrat mesečno) kot terapevta-psihiatra v CPZOD/CZOPD (enkrat mesečno), kjer je včasih potreben še pogostejši nadzor, saj lahko sočasni stranski učinki zdravljenja privedejo do ogrožajočih zapletov. Bolnike zdravimo s kombinacijo pegiliranega interferona alfa-2a (180 µg) ali alfa-2b (1,5 µg/kg) enkrat tedensko (podkožna injekcija) in ribavirina 800 mg (genotipa 3 in 4) oz. 1000 mg (do 70 kg) ali 1200 mg (nad 70 kg) dnevno oralno pri genotipih HCV 1 in 4.<sup>58</sup> Če bolniki z genotipom 1 in nizko plazemsko viremijo (pod 600000 IU/L) dosežejo hiter virološki odziv, jih zdravimo 24 tednov, sicer zdravljenje bolnikov z genotipom HCV 1 traja 48 tednov, razen v primeru počasnega virološkega odziva, ko ga lahko podaljšamo na 72 tednov glede na individualno stanje bolnika.<sup>38,39</sup> Zdravljenje bolnikov, okuženih z genotipoma HCV 2 in 3, traja 24 tednov. Vsakega bolnika s hepatitisom C je potrebno redno seznanjati z njegovim trenutnim stanjem in ga spodbujati pri zahtevnem zdravljenju.

Po mednarodnih priporočilih se za uvedbo zdravljenja lahko odločimo po obdobju vsaj šestmesečne abstinence od drog,<sup>26</sup> pri čemer vključenost v substitucijske programe ni ovira za začetek zdravljenja. Za morebitno zdravljenje še aktivnih uživalcev drog se odločita skupaj infektolog/gastroenterolog in terapevt CPZOD/CZOPD na podlagi pisnega mnenja oz. timskega sestanka, odločitev o zdravljenju pa je prilagojena posamezniku glede na izrazitost kliničnih meril oz. napredovale bolezni, tveganje in koristi, bolnikovo motivacijo ter njegovo psihično in socialno stabilnost, saj splošnih priporočil za odločitev glede zdravljenja še aktivnih uživalcev drog ni mogoče podati.<sup>59</sup>

## 8. Dobro in stalno sodelovanje osebja CPZOD/CZOPD z zdravstvenim osebjem, ki zdravi hepatitis C, pri vsakem bolniku

Substitucijski programi zdravljenja odvisnosti od opioidov omogočajo bolnikom tedensko, pri manj urejenih bolnikih pa tudi večkrat tedensko ali vsakodnevno spremlja-

nje uživanja zdravljenja kroničnega hepatitisa C ali njegovih stranskih učinkov. Zato morajo programi obravnave v času zdravljenja hepatitisa C zajemati sodelovanje med specialistom za zdravljenje hepatitisa in timom CPZOD/CZOPD. V ta namen je bil za hiter, enostaven in jasen pretok informacij izdelan poseben obrazec, ki ga terapevt CPZOD/CZOPD izpolni pred začetkom zdravljenja ter mesečno v času trajanja zdravljenja in ga bolnik prinese zdravniku za hepatitise, ob tem pa seveda le-ta o bolnikovem trenutnem stanju povratno poroča v CPZOD/CZOPD.<sup>25</sup>

Najbolj ogroženim bolnikom podkožno injekcijo pegiliranega interferona alfa lahko da enkrat tedensko medicinska sestra v CPZOD, kjer bolnik prejema tudi substitucijska zdravila.

## 9. Uživalce drog podpiramo pri obvladovanju stranskih učinkov zdravljenja

Zdravljenje s pegiliranim interferonom alfa lahko povzroči nespečnost, težave s koncentracijo, vznemirjenost, razdražljivost, depresijo, zmanjšanje libida, psihozo, samomorilnost in možnost recidiva ali poslabšanja bolezni odvisnosti od prepovedanih drog in alkohola.<sup>46,60</sup> Obvladovanje teh stranskih učinkov mora biti vključeno v terapevtski proces CPZOD/CZOPD in vključuje vsestransko psihosocialno ali psihiatrično podporo, vključno s psihofarmakoterapijo (pred zdravljenjem, med zdravljenjem in po njem) in pomočjo družini zbolelega.

Novonastalo depresijo v času zdravljenja hepatitisa C zdravimo in zdravljenja s pegiliranim interferonom alfa ne prekinjamo. Pri bolnikih z znano depresijo svetujemo, da se zdravljenje hepatitisa C odloži, dokler se stanje depresije ne izboljša.<sup>61</sup> Pri bolniki, pri katerih lahko predvidimo razvoj depresije v času zdravljenja, ali pri tistih, ki so že prej imeli anksiozno stanje, depresijo ali druge resnejše psihične motnje, svetujemo uvedbo antidepressivov dva tedna pred začetkom zdravljenja hepatitisa C.<sup>62</sup>

Če prvič uvajamo substitucijsko zdravljenje, je sredstvo prvega izbora buprenorfin, ki je primernejši od metadona in sr-morfina, saj ima manj součinkovanj z drugimi zdravili,

deluje psihostabilizirajoče in bolnika ne sedi-ra, kar je lahko pomembno za boljše sodelovanje pri zdravljenju hepatitisa C.

Pri stabilnih oz. urejenih bolnikih, ki že prejemajo metadon ali sr-morfin, praviloma ne zamenjujemo vrste substitucijskega zdravila, razen kadar se bojimo izrazitih stranskih učinkov. V času detoksikacije, in/ali dokler bolnik ni stabilen, ne uvajamo zdravljenja s pegiliranim interferonom alfa. Odmerka zdravila v času zdravljenja hepatitisa ponavadi tudi ne zmanjšujemo oz. bolnika tem času ne detoksiciramo.

Pred uvedbo zdravljenja kroničnega hepatitisa C morata biti pri morebitno prisotni komorbidnosti psihoze in odvisnosti od psihoaktivnih snovi obe duševni motnji stabilizirani. Zaradi zdravljenja s pegiliranim interferonom alfa so potrebni tudi pogostejši, vsaj dvakratmesečni obiski psihiatrične ambulante. Ob relapsu psihoze je v času zdravljenja kroničnega hepatitisa C najprej potrebno stabilizirati psihično stanje.

Če se odločimo za zdravljenje z antipsihotiki, za zdravilo prve izbire izberemo atipični antipsihotik. Če je le možno, se odločimo za antipsihotik z nizkim tveganjem za okvaro jeter (amisulprid, aripiprazol, flupentiksol, haloperidol, sulpirid, ziprazidon, cuklopentiksol) oziroma pri antipsihotikih z zmernim tveganjem prilagodimo odmerek (kvetiapin, olanzapin, risperidon). Med antidepressivi, ki delujejo kot selektivni zaviralci privzema serotonina, je jetrom najmanj škodljiv paroksetin, ki pa je zaradi součinkovanja neprimeren za zdravljenje bolnikov, ki prejemajo metadon. Citalopram in escitalopram tovrstnih součinkovanj nimata in ju zato pri teh bolnikih najpogosteje uporabljamo, vendar po potrebi odmerke učinkovine znižamo.<sup>62</sup> Duloksetin je pri hudi jetrni okvari kontraindiciran.

Tudi sicer je pri izbiri psihofarmaka pri bolnikih z jetrno okvaro potrebno upoštevati posebna priporočila: predpisati čim manj zdravil (samo nujna), uporabiti čim nižje odmerke zdravil, biti skrajno pazljiv pri predpisovanju zdravil, ki se presnavljajo skozi jetra (nižji odmerki!), počasneje višati odmerke (daljši intervali), spremljati stranske učinke zdravil (kasnejši pojav), se izogibati močnim sedativom in zdravilom, ki povzročajo zaprtje (nevarnost hepatične encefalopatije), ter še

posebej za jetra škodljivim (hepatotoksičnim) zdravilom. Vedno je potrebno izbrati zdravilo z manjšim tveganjem za poškodbo jeter in ob tem redno tedensko spremljati teste za oceno delovanja jeter.<sup>63</sup>

## 10. Svetovanje in spodbuda uživalcem drog, okuženim s HCV, in svetovanje HCV-pozitivnim nosečim uživalkam drog

Če uživalec ne more prenehati jemanja drog, je potrebno vsaj bistveno zmanjšati škodo, ki jo povzroča jemanje drog. Svetujemo tudi popolno abstinenco alkohola in zdravo, uravnoteženo prehrano v več manjših obrokih.

Tveganje, da bo okužena mati prenesla okužbo na plod med nosečnostjo ali porodom, je manj kot 6%.<sup>29</sup> Zveča se, če je mati okužena s HIV. Materina protitelesa anti-HCV pri otroku izginejo iz krvi 6–12 mesecev po rojstvu. V tretjem mesecu starosti so novorojenci napoteni k specialistu pediatri in infektologu za nadaljnje testiranje in morebitno nadaljnjo obravnavo. Virus je lahko prisoten tudi v mleku HCV pozitivnih mater, a ni dokazov, da bi se otrok pri dojenju lahko okužil.<sup>64</sup>

## Zaključek

Okužba s HCV pri uživalcih drog je medicinsko, javnozdravstveno, moralno-etično, psihosocialno in tudi finančno občutljivo področje medicine. Pomen predstavljenih nacionalnih smernic je večplasten: na ravni posameznika usmerjajo k zgodnjemu odkrivanju okužbe s HCV in ustreznemu specialističnemu nadzoru ter zdravljenju zbolelih, kar v veliki meri napoveduje ugoden potek bolezni, na globalni ravni pa predvsem omogočajo preprečevanje nadaljnega, največkrat nemege in nezavednega širjenja okužbe. V polni meri lahko smernice, izdane tudi v priročni brošuri, zaživijo le ob doslednem upoštevanju in sodelovanju vseh vpletenih strokovnjakov. Sodeč po dosedanjih izkušnjah, izgleda, da nudijo primerno osnovo za sistematično in stopenjsko obravnavo tovrstnih bolnikov v klinični praksi, saj že dosega svoj namen. Ne le doma, temveč tudi v tujini, saj gre za

prva tovrstna, sistematično urejena nacionalna priporočila v svetu in se po njih že dejavno zgledujejo nekatere države. Še vedno pa je kar največ naporov potrebno usmeriti k preventivi – k čimprejšnjemu odkrivanju posameznikov in preprečevanju novih okužb.

## Zahvala

Prof. dr. Mariu Poljaku, dr. med., prof. dr. Gorazdu Lešničarju, dr. med., mag. Zvonku Baklanu, dr. med., Jelki Meglič-Volkar, dr. med., dr. Mojci Rajter, dr. med., Remec Tatjani dr. med., Emilu Palu, dr. med., mag. Srečku Štepcu, dr. med., mag. Matjažu Hafnerju, dr. med., Mirjani Delič, dr. med., Nuši Šegrec, dr. med., prof. dr. Veri Ferlan Marolt, dr. med. in doc. dr. Boštjanu Luzarju, dr. med.

## Literatura

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359–62.
2. Anon. World Health Organisation: Weekly epidemiological record, 1999; 74: 421–8.
3. Anon. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Consensus Statement. *J Hepatol* 1999; 30: S84–7.
4. Matičič M, Poljak M, Lunder T, Rener-Sitar K, Stojanovič L. Lichen planus and other cutaneous manifestations in chronic hepatitis C: pre- and post-interferon based treatment prevalences vary in a cohort of patients from low hepatitis C virus endemic area. *JEADV* 2008; 22: 779–88.
5. Seme K, Poljak M, Brinovec V, Lešničar G. Uporabnost seroloških testov tretje generacije v posredni diagnostiki okužbe z virusom hepatitisa C. *Zdrav Vestn* 1995; 64 Suppl 3: 9–12.
6. Poljak M, Seme K, Koren S. Evaluation of automated COBAS AMPLICOR hepatitis C virus PCR system. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2983–4.
7. Seme K, Poljak M, Lesničar G, Brinovec V, Štepec S, Koren S. Distribution of hepatitis C virus genotypes in Slovenia. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 29–31.
8. Seme K, Poljak M, Žužek-Rešek S, Avšič-Županc T. High prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients from one dialysis unit in Slovenia. *Nephron* 1995; 71: 99–100.
9. Matičič M, Brinovec V, Lešničar G, Vidmar L, Meglič-Volkar J. Hepatitis C v Sloveniji. *ISIS* 1999; 8: 49–51.
10. Planinc N, Matičič M. Računalniška podpora



- pri klinični obravnavi bolnikov s kroničnim hepatitisom C. In: Kongres medicinske informatike 2008. 2008 Oct 9–10; Zreče, Slovenija. Ljubljana: Slovensko društvo za medicinsko informatiko; 2008. p. 80–6.
11. Sojer V, Druškovič M, Stanisavljevič D. Liver transplantation due to posthepatic viral cirrhosis in Slovenia. In: Viral hepatitis. Proceedings of the 35<sup>th</sup> Memorial Meeting of Professor Janez Plečnik with International Participation. 2004 Dec 2–3; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Institute of Pathology, Faculty of Medicine, University of Ljubljana, 2004. p. 281–3.
  12. Lešničar G, Poljak M, Seme K, Ferlan-Marolt V, Šibanc B, Cvitan S, et al. Our experience in treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha. In: 7<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 1995 Mar; Vienna, Austria. Vienna: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 1995. p. 180.
  13. Brinovec V, Lešničar G, Matičič M, Meglič-Volkar J, Poljak M, Seme K, et al. Efficacy of chronic hepatitis C therapy with interferon alpha (IFN a) in Slovenia. *Hepato-Gastroenterol* 2002; 49: 1320–5.
  14. Brinovec V, Lešničar G, Meglič-Volkar J, Matičič M, Baklan Z, Poljak M, et al. Treatment of chronic hepatitis C: our experience. *Hepato-Gastroenterol* 2004; 51: 494–9.
  15. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958–65.
  16. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975–82.
  17. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomised study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346–55.
  18. Harder J, Walter E, Riecken B, Ihling C, Bauter TM. Hepatitis C virus infection in intravenous drug users. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 768–70.
  19. Roy K, Hay G, Andragetti R, Taylor A, Goldberg D, Wiessing L. Monitoring of hepatitis C virus infection among intravenous drug users in European union: a review of the literature. *Epidemiol Infect* 2002; 129: 577–85.
  20. Gordon SC, Elloway RS, Long LC, Dmukowski CF. The pathology of hepatitis C as a function of mode of transmission: blood transfusion vs. intravenous drug use. *Hepatology* 1993; 18: 1338–43.
  21. Mathei C, Buntix F, van Damme P. Seroprevalence of hepatitis C markers among intravenous drug users in western European countries: a systemic review. *J Virol* 2002; 9: 157–73.
  22. Nolim D. Tehnike souporabljanja pribora za vbrziganje, družbeni okvir in preprečevanje okužb s krvjo pri uporabnikih drog. *Zdrav Var* 2000; 39: 56–2.
  23. Klavs I. Infekcijske bolezni zaradi prepovedanih drog v Sloveniji. In: Lovrečič M, ed. Poročilo s področja prepovedanih drog v Republiki Sloveniji. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2007. p.118.
  24. Baklan Z, Poljak M, Fras-Stefan T, Pišec A, Krek J. Prevalence of HIV, hepatitis B and C among intravenous drug users on methadone maintenance treatment in Slovenia. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 Suppl 4: 2190.
  25. Matičič M. Management of hepatitis C virus infection in drug users: Slovenian experiences and national guidelines. In: 1<sup>st</sup> World Conference on Medication Assisted Treatment of Opiate Addiction. 2007 Jul 2–4. Ljubljana, Slovenia. EUROPAD, AATOD, SEEA net; 2007. p. 29–30.
  26. Anon. National Institutes of Health. Consensus Development Conference. Management of Hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S3–S20.
  27. Pawlotsky JM. Hepatitis C virus genetic variability: pathogenetic and clinical implications. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 45–66.
  28. Bonkovsky HL, Mehta S. Hepatitis C: a review and update. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 159–82.
  29. Busch MP. Insights into the epidemiology, natural history and pathogenesis of hepatitis C virus infection from studies of infected donors and blood product recipients. *Transfus Clin Biol* 2001; 8: 200–6.
  30. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997; 349: 825–32.
  31. Zignego AL, Ferri C, Pileri SA, Caini P, Bianchi FB. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection: A general overview and guidelines for a clinical approach. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 2–17.
  32. Harris KR, Dighe AS. Laboratory testing for viral hepatitis. *Am J Clin Pathol* 2002; 118: S18–S25.
  33. Seme K, Močilnik T, Fujs K, Babič DZ, Todorovič A, Fras-Stefan T, et al. Twenty-four mini-pool HCV RNA screening outside a blood transfusion setting: results of a 2-year prospective study. *J Virol Methods* 2007; 140: 218–21.

34. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, et al. Efficacy of 24 week treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* 2006; 44: 97–103.
35. McHutchinson JG. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1 infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 123: 1061–9.
36. Chevaliez S, Pawlotsky JM. How to use virological tools for optimal management of chronic hepatitis C. *Liver International* 2009; 29 Suppl 1: 9–14.
37. Alberti A. What are the comorbidities influencing the management of patients and the response to therapy in chronic hepatitis C? *Liver International* 2009; 29 Suppl 1: 15–18.
38. Fried MW, Hadzysannis SJ, Shiffman M, Messinger D, Zeuzem S. Rapid virological response is a more important predictor of sustained virological response (SVR) than genotype in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2008; 48 Suppl 2: 5.
39. Marcellin P, Heathcote EJ, Craxi A. Which patients with genotype 1 chronic hepatitis C can benefit from prolonged treatment with the »accordion« regimen? *J Hepatol* 2007; 352: 2609–17.
40. Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, et al. Peginterferon alfa 2-b and ribavirin for 12 vs 24 weeks in HCV genotypes 2 or 3. *N Engl J Med* 2005; 352: 2609–17.
41. Heathcote J. Tretreatment of chronic hepatitis C: who and how? *Liver International* 2009; 29 Suppl 1: 49–56.
42. Curry MP. Hepatitis B and hepatitis C viruses in liver transplantation. *Transplantation* 2004; 78: 955–63.
43. Markovič S. Disease recurrence after liver transplantation due to viral hepatitis. In: *Viral hepatitis. Proceedings of the 35<sup>th</sup> Memorial Meeting of Professor Janez Plečnik with International Participation*. 2004 Dec 2–3; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Institute of Pathology, Faculty of Medicine, University of Ljubljana, 2004. p. 284–9.
44. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantio T, Mayer J, Zenkel M, et al. German Acute Hepatitis C Therapy Group. Treatment of acute hepatitis with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001; 345: 1452–7.
45. Wejstal R, Aleaus A, Fischler Breichard O, Uhnoo I, Weiland O. Chronic hepatitis C: Updated Swedish Consensus. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 445–51.
46. Fried MW. Side-effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002; 36: S237–S44.
47. Kastelic A, Kostnapfel-Rihtar T. Ten years of organised drug addiction treatment in the Republic of Slovenia. *Zdrav Var* 2005; 44: 111–2.
48. WHO/UNODC/UNAIDS. Substitution maintenance therapy in the management of opioid dependence and HIV/aids prevention position paper. World Health Organisation 2004. Dosegljivo na: [www.who.int](http://www.who.int)
49. Eramova I, Matic S, Munz M. Prevention of hepatitis A, B and C and other hepatotoxic factors in people living with HIV/aids. Clinical protocol for the WHO European region. World Health Organisation 2006. Dosegljivo na: [www.euro.who.int](http://www.euro.who.int)
50. Poljak M, Seme K, Babič DZ. Molecular diagnostics of parenterally transmissible viruses. In: *Viral hepatitis. Proceedings of the 35<sup>th</sup> Memorial Meeting of Professor Janez Plečnik with International Participation*. 2004 Dec 2–3; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Institute of Pathology, Faculty of Medicine, University of Ljubljana, 2004. p. 363–77.
51. Pravilnik o prijavi nalezljivih bolezni in posebnih ukrepih za njihovo preprečevanje in obvladovanje. Ur l RS 16/99.
52. CDC. Guidelines for prevention of transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis B virus to health care and public safety workers. *MMWR* 1989; 38 Suppl 6: 1–37.
53. Miller R. Background to clinical counselling in HIV disease. In: Miller R, Bor R, eds. *AIDS – a guide to clinical counselling*. Philadelphia: Science Press; 1991. p. 11–8.
54. Matičič M. Celostna obravnava bolnika s hepatitisom C. In: Kopčavar-Guček N, Petek D, eds. *Kakovostna obravnava bolnika v družinski medicini*. 34. srečanje delovnih skupin; 2008 May 23–24. Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine; 2008. p. 55–60.
55. Seme K, Poljak K, Meško KM, Babič DZ, Močilnik T. Microbiological monitoring of chronic hepatitis. In: *Viral hepatitis. Proceedings of the 35<sup>th</sup> Memorial Meeting of Professor Janez Plečnik with International Participation*. 2004 Dec 2–3; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Institute of Pathology, Faculty of Medicine, University of Ljubljana, 2004. p. 158–73.
56. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol* 1991; 13: 372–4.
57. Ferlan-Marolt V. Standardizacija patohistološke diagnoze v hepatologiji. *Zdrav Vestn* 1997; 66: 31–3.
58. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. *AASLD practical guideline*. *Hepatology* 2004; 39: 1147–71.

59. Caurnot M, Gilbert A, Castel F. Management of hepatitis C in active drug users: experience of an addiction care hepatology unit. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28: 533–9.
60. Zdilar D, Franco-Bronson K, Buchler N, Locala JA, Younossi ZM. Hepatitis C, interferon alfa, and depression. *Hepatology* 2000; 31: 1207–11.
61. Shaefer M, Schmid F, Folwaczny C, Lorenz R, Martin G, Schindlbeck N, et al. Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology* 2003; 37: 443–51.
62. Kraus MR, Shaffer A, Shottker K, Keicher C, Weissbrich B, Hofbauer I, et al. Therapy of interferon induced depression in chronic hepatitis C with citalopram: a randomised, double-blind, placebo controlled study. *Gut* 2008; 57: 531–6.
63. Taylor D, Paton C, Kerwin R. *The Maudsley 2005–2006 Prescribing Guidelines*. London: Taylor & Francis; 2006.
64. Zanetti AR, Tanzi E, Newel ML. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999; 31 Suppl 1: 96–100.