

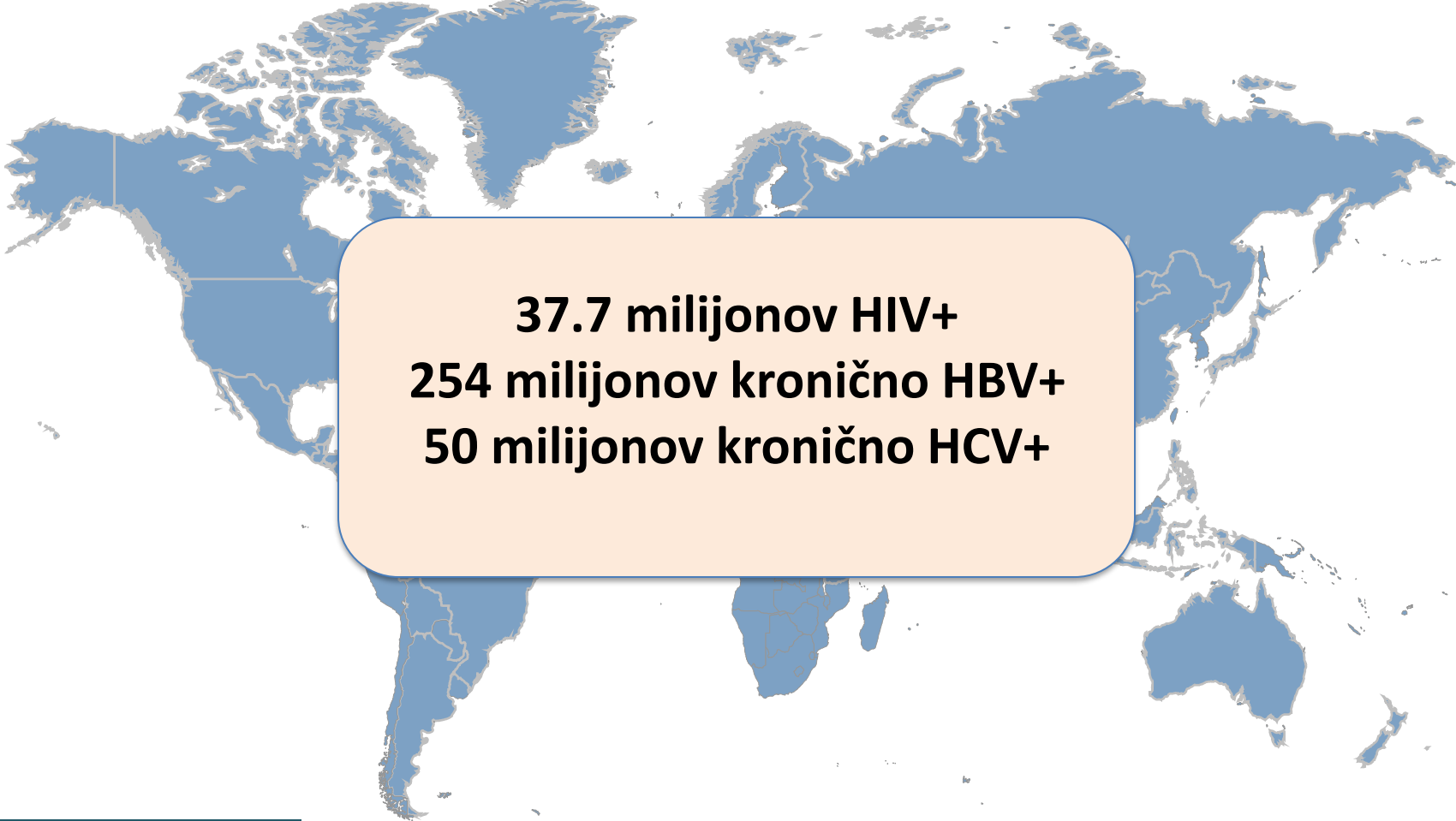
S KRVJO PRENOSLJIVE BOLEZNI

Prof. dr. Mojca Matičič, dr. med.

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja UKC Ljubljana
Medicinska fakulteta, UL

Urgentna medicina:
Podiplomski tečaj PROTIMIKROBNEGA ZDRAVLJENJA
24. september 2024

Breme okužb s HBV, HCV, HIV v svetu

A world map with a light blue background and dark blue landmasses. A large, rounded rectangular text box with a light orange background is centered over the map, containing statistics about HIV, HBV, and HCV infections.

37.7 milijonov HIV+
254 milijonov kronično HBV+
50 milijonov kronično HCV+

Breme okužb s HBV, HCV, HIV v svetu



Konec I. 2023 (po-kovidno obdobje):

- **Najpogostejša infekcijska vzroka umrljivosti:**
Tuberkuloza in **Virusni hepatitisi**
- **Umrljivost** zaradi virusnih hepatitisov **narašča**:

	Incidenca	Umrljivost
Leto	Svet	Svet
2019	1.5 mil	1.1 mil
2023	1.2 mil ↓	1.3 mil ↑

SLOVENIJA

Pojavnost HBV, HCV, HIV

- **Hepatitis B (HBsAg):** ocenjeno pod 0.5%
- **Hepatitis C (anti-HCV):** ocenjeno na 0.07 %
 - OID 9-30%
 - darovalci krvi 0.000%
- **HIV (anti-HIV):** anonimno nevezano testiranje
 - splošna populacija: 0.01%
 - populacija z visokim tveganjem:
 - MSM 0-3.4%
 - OID 0-0.7%
 - SPO 0-0.5%

Leto 2024:

Učinkovitost zdravljenja HBV, HCV, HIV

- **Hepatitis C:** OZDRAVLJIVA bolezen
- **Hepatitis B:** OBVLADLJIVA kronična bolezen
vseživljenjsko? zdravljenje
- **HIV/aids:** OBVLADLJIVA kronična bolezen
vseživljenjsko zdravljenje

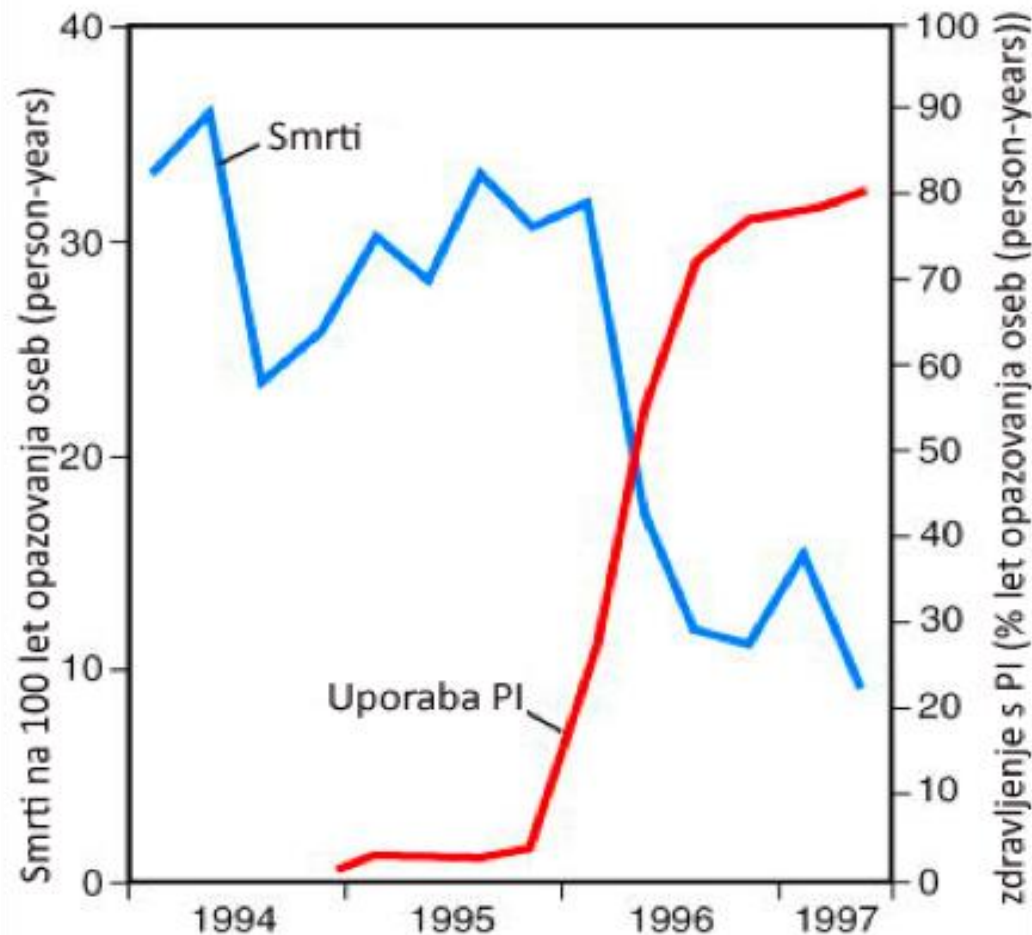
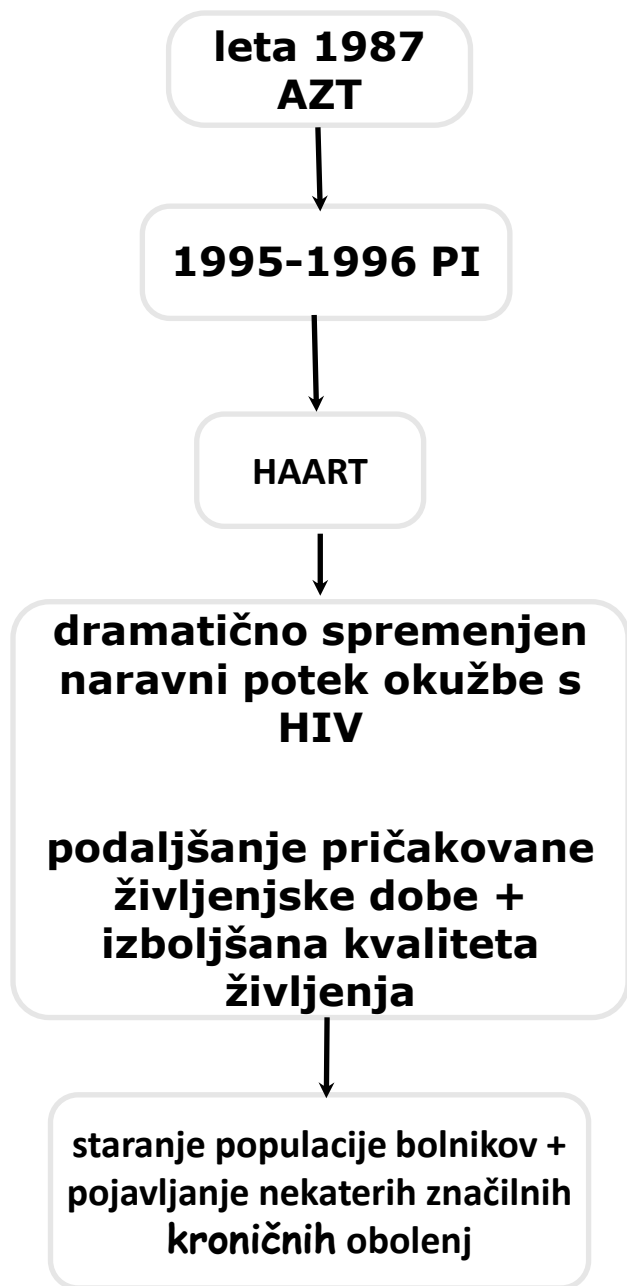
PROBLEM: dolgo brezsimptomen potek →
→ okužbo odkrijemo **prepozno**
("late presenters")

Okužba s HIV

- NI OZDRAVLJIVA
- Z ZDRAVILI dobro obvladljiva (“kronična okužba/bolezen”)

Proti-retrovirusne učinkovine

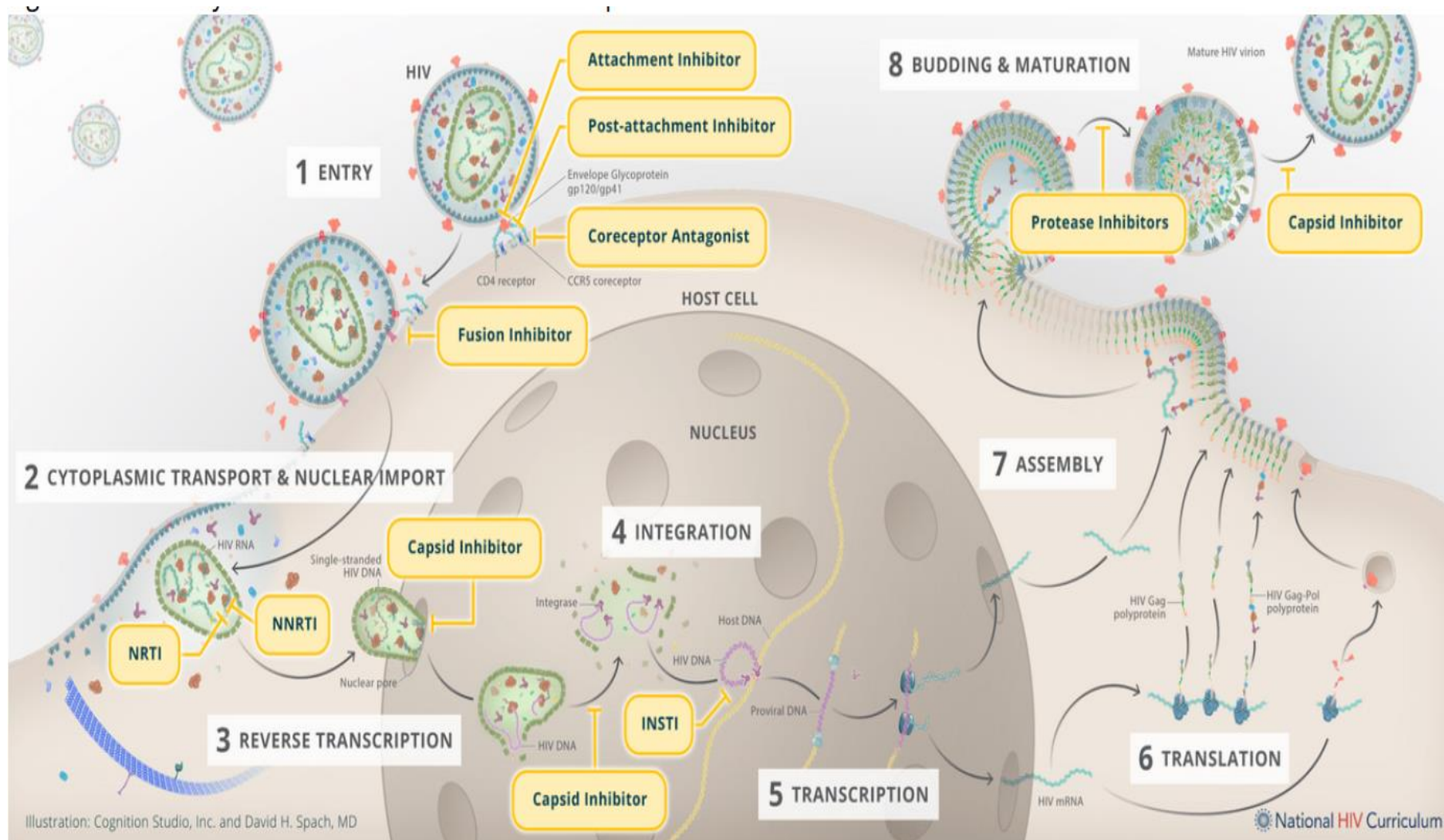
Zdravila za zdravljenje HIV/aidsa



AZT – azidotimidin; PI – zaviralci proteaze; HAART – visoko aktivno protiretrovirusno zdravljenje

Leto 2024

DELOVANJE proti-retrovirusnih učinkovin

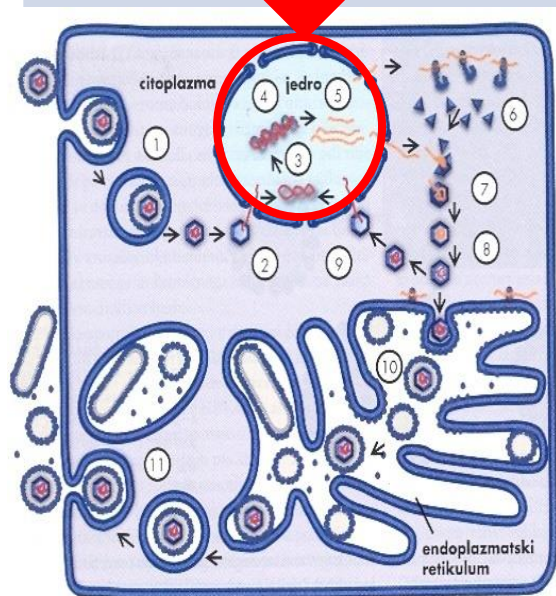


Pomnoževalni krog HCV, HBV, HIV

UČINKOVITOST proti-retrovirusnih zdravil

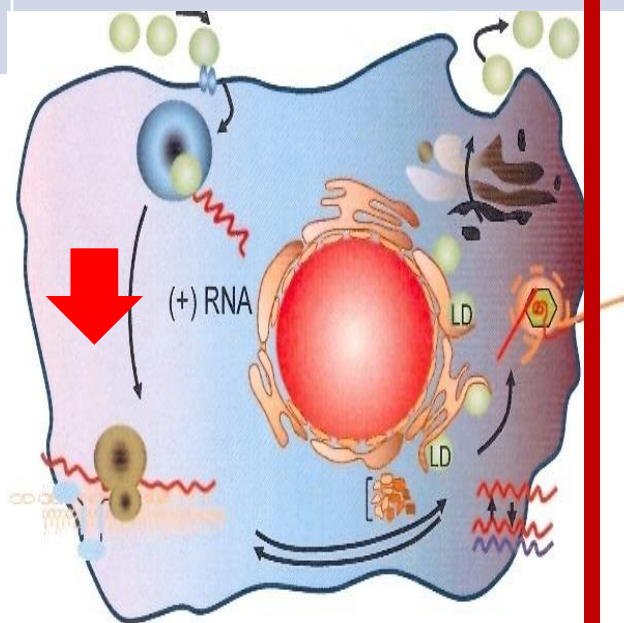
HBV

Vztraja v jedru hepatocitov (cccDNK)
doživljenjsko in ni dosegljiv zdravljenju



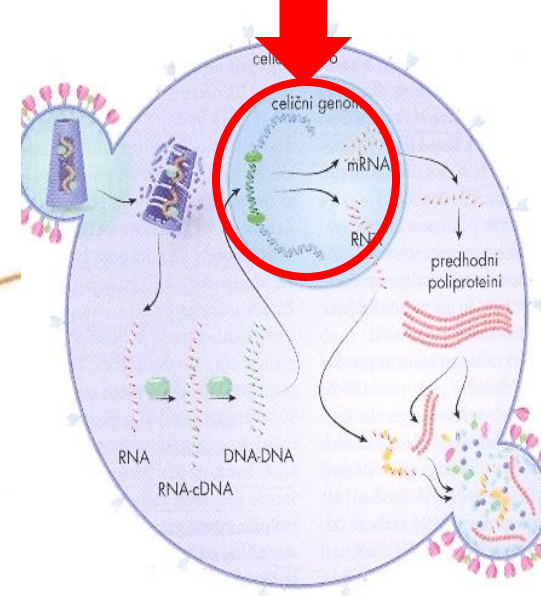
HCV

Ne vstopa v jedro hepatocita in se **ne** vgradi v gostiteljev genom



HIV

Vgradi se v celični genom.
Vztraja v spominskih celicah **doživljenjsko**.
Rezervoar **ni** dosegljiv zdravljenju.



Priporočila EACS 2024

Kombinacije proti-retrovirusnih zdravil

Regimen	Main requirements	Additional guidance (see footnotes)
Recommended regimens		
2 NRTIs + INSTI		
ABC/3TC + DTG ABC/3TC/DTG	HLA-B*57:01 negative HBsAg negative	I (ABC: HLA-B*57:01, cardiovascular risk) II (Weight increase (DTG))
TAF/FTC/BIC		II (Weight increase (BIC, TAF))
TAF/FTC or TDF/XTC + DTG		II (Weight increase (DTG, TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing)
TAF/FTC or TDF/XTC + RAL qd or bid		II (Weight increase (RAL, TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) IV (RAL: dosing)
1 NRTI + INSTI		
XTC + DTG or 3TC/DTG	HBsAg negative HIV-VL < 500,000 copies/mL Not recommended after PrEP failure	II (Weight increase (DTG)) V (3TC/DTG not after PrEP failure)
2 NRTIs + NNRTI		
TAF/FTC or TDF/XTC + DOR or TDF/3TC/DOR		II (Weight increase (TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) VI (DOR: caveats, HIV-2)
Alternative regimens		
2 NRTIs + NNRTI		
TAF/FTC or TDF/XTC + EFV or TDF/FTC/EFV	At bedtime or 2 hours before dinner	II (Weight increase (TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) VII (EFV: neuro-psychiatric adverse events. HIV-2 or HIV-1 group 0, dosing)
TAF/FTC or TDF/XTC + RPV or TAF/FTC/RPV or TDF/FTC/RPV	CD4 count > 200 cells/ μ L HIV-VL < 100,000 copies/mL Not on gastric pH increasing agents With food	II (Weight increase (TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) VIII (RPV: HIV-2)
2 NRTIs + PI/r or PI/c		
TAF/FTC or TDF/XTC + DRV/c or DRV/r or TAF/FTC/DRV/c	With food	II (Weight increase (TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) IX (DRV/r: cardiovascular risk) X (Boosted regimens and drug-drug interactions)

Leto 2024

REŽIMI zdravljenja s proti-retrovirusnimi zdravili

Recommended Initial Regimens in Certain Clinical Situations

These regimens are effective and tolerable, but have some disadvantages when compared with the regimens listed in the Recommended Regimens for Most People with HIV, or they have less supporting data from randomized clinical trials. However, in certain clinical situations, one of these regimens may be preferred.

INSTIs + 2 NRTIs:

- Elvitegravir-cobicistat-tenofovir alafenamide^b-emtricitabine (BI)^a
- Elvitegravir-cobicistat-tenofovir DF^b-emtricitabine (BI)^a
- Raltegravir plus (tenofovir DF^b-emtricitabine or tenofovir-DF^b-lamivudine) (BI)
- Raltegravir plus tenofovir alafenamide^b-emtricitabine (BII)

Boosted PI plus 2 NRTIs:

(in general, boosted Darunavir is preferred over boosted Atazanavir):

- Darunavir plus ritonavir plus (tenofovir alafenamide or tenofovir DF)^b plus (emtricitabine or lamivudine) (AI)
- Darunavir-cobicistat^a plus (tenofovir alafenamide or tenofovir DF)^b plus (emtricitabine or lamivudine) (AI)
- Atazanavir plus ritonavir plus (tenofovir alafenamide or tenofovir DF)^b plus (emtricitabine or lamivudine) (BI)
- Atazanavir-cobicistat^a plus (tenofovir alafenamide or tenofovir DF)^b plus (emtricitabine or lamivudine) (BI)
- Darunavir plus ritonavir plus abacavir-lamivudine—if HLA-B*5701 negative (BII)
- Darunavir-cobicistat^a plus abacavir-lamivudine—if HLA-B*5701 negative (BII)

Leto 2024

REŽIMI zdravljenja s proti-retrovirusnimi zdravili

Recommended Initial Regimens in Certain Clinical Situations

These regimens are effective and tolerable, but have some disadvantages when compared with the regimens listed in the Recommended Initial Regimens for Most People with HIV, or they have less supporting data from randomized clinical trials. In certain clinical situations, one of these regimens may be preferred.

INSTIs + 2 NRTIs:

- Elvitegravir-cobicistat

**VSAKA oseba z na novo odkrito okužbo s HIV:
TAKOJ uvedba zdravljenja !!!**

Strategija: Test & Treat

- Darunavir plus ritonavir plus abacavir-lamivudine—if HLA-B*5701 negative (BII)
- Darunavir-cobicistat^a plus abacavir-lamivudine—if HLA-B*5701 negative (BII)

Leto 2024

REŽIMI zdravljenja s proti-retrovirusnimi zdravili

Recommended Initial Regimens in Certain Clinical Situations

These regimens are effective and tolerable, but have some disadvantages when compared with the recommended initial regimens for Most People with HIV, or they have less supporting data from randomized clinical trials. In certain clinical situations, one of these regimens may be preferred.

INSTIs + 2 NRTIs:

Protiretrovirusne učinkovine - uporaba:

Za zdravljenje bolezni

Za PO-ekspozicijsko profilakso

Za PRED-ekspozicijsko profilakso (PrEP!)

- Darunavir plus ritonavir plus abacavir-lamivudine—if HLA-B*5701 negative (BII)
- Darunavir-cobicistat^a plus abacavir-lamivudine—if HLA-B*5701 negative (BII)

PrEP in PEP

Uporaba proti-retrovirusnih zdravil

- **PrEP: pred-izpostavitvena profilaksa**

- priporočeni režim: **TDF/FTC**
- način: “on demand”, trajno
- za 99% ↓ spolni prenos HIV
- za 74% ↓ parenteralni prenos HIV (OID)

- **PEP: po-izpostavitvena profilaksa**

- priporočeni režimi: **TAF/FTC/BIC 28 dni**
ali TDF/FTC ali TAF/FTC + RAL ali + DRV/b ali + DTG
- način: <4 ure po izpostavitvi (vsaj v 48/72 urah!)
- za 99% ↓ spolni prenos HIV
- za 44% ↓ parenteralni prenos HIV (OID)

DOLGO DELUJOČA proti-retrovirusna zdravila

Indikacije:

- za zdravljenje
- za PrEP

Long-acting agents in development for use in HIV treatment

- » ULA Cabotegravir i.m. every 4-6 months
- » CAB Prodrug VH310 every 6-12 months
- » Capsid inhibitors (VH-280 and VH-499)
- » Lenacapavir s.c. every 6 months + bNAPs
- » Oral therapy once weekly
 - Islatravir/lenacapavir
 - GS-1720 (INSTI) and GS-4182 (LEN-Prodrug)
 - GS-5894 (NNRTI)
 - Maturation inhibitor VH937

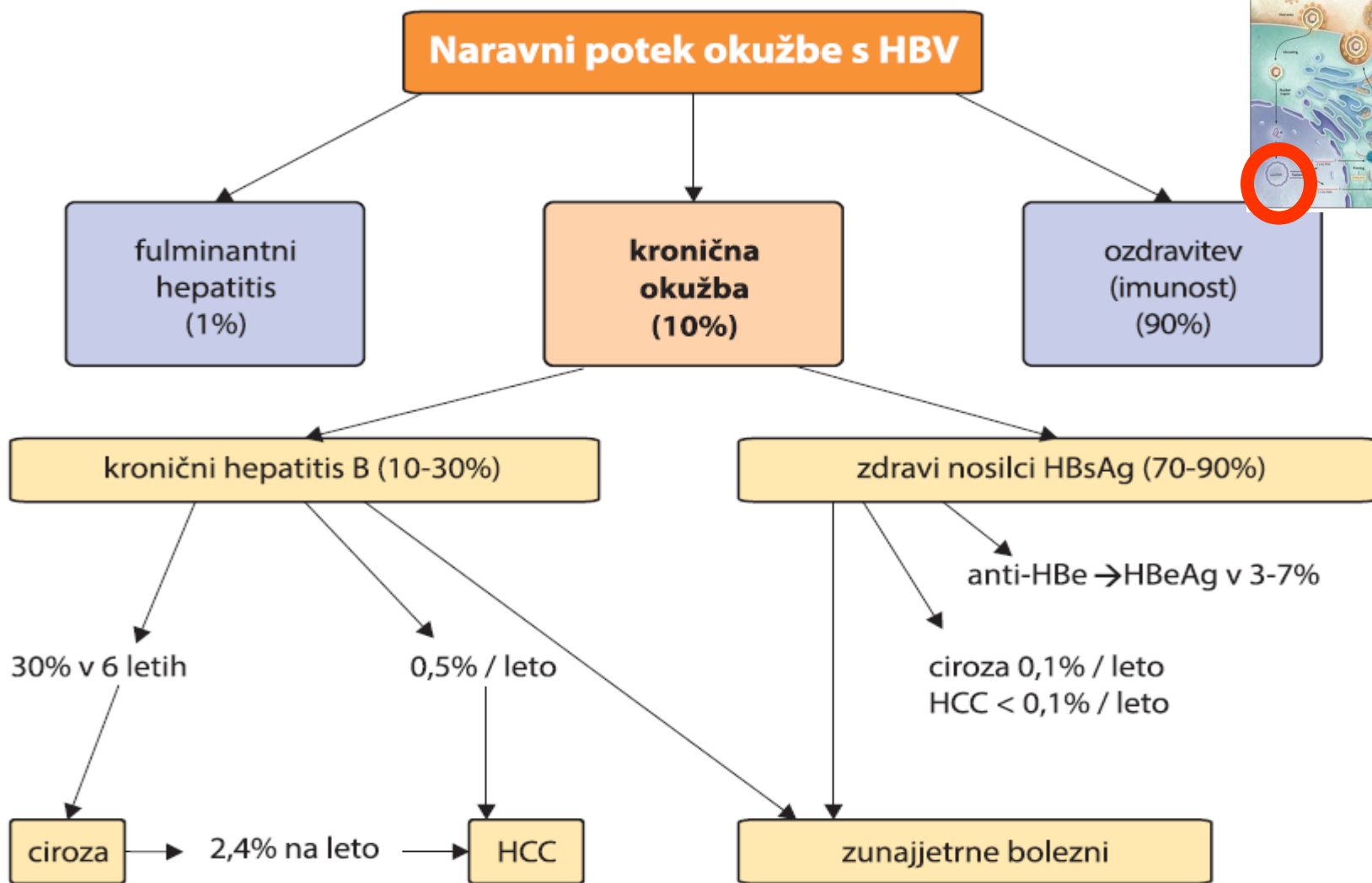
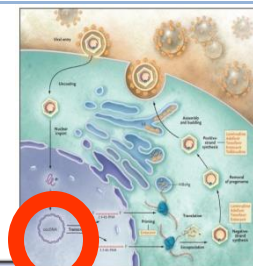
Hepatitis B

CEPLJENJE: učinkovito/imunogeno/varno prepreči okužbo s HBV

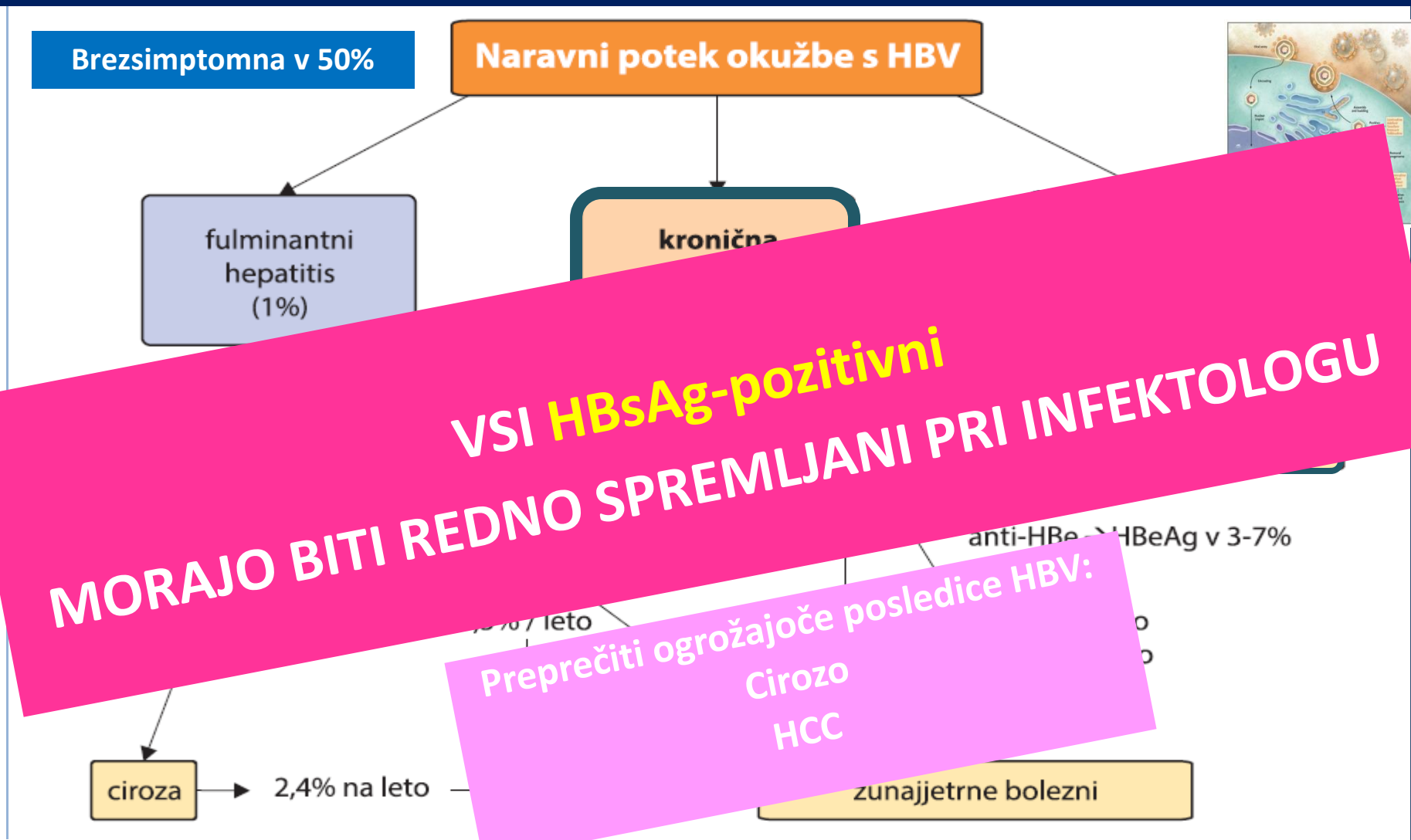
ZDRAVLJENJE: NI ozdravljiv, je obvladljiv

- prepreči ogrožajoče zaplete
- prepreči reaktivacijo HBV

Naravni potek akutne okužbe s HBV pri odraslem



Naravni potek akutne okužbe s HBV pri odraslem



Leto 2024

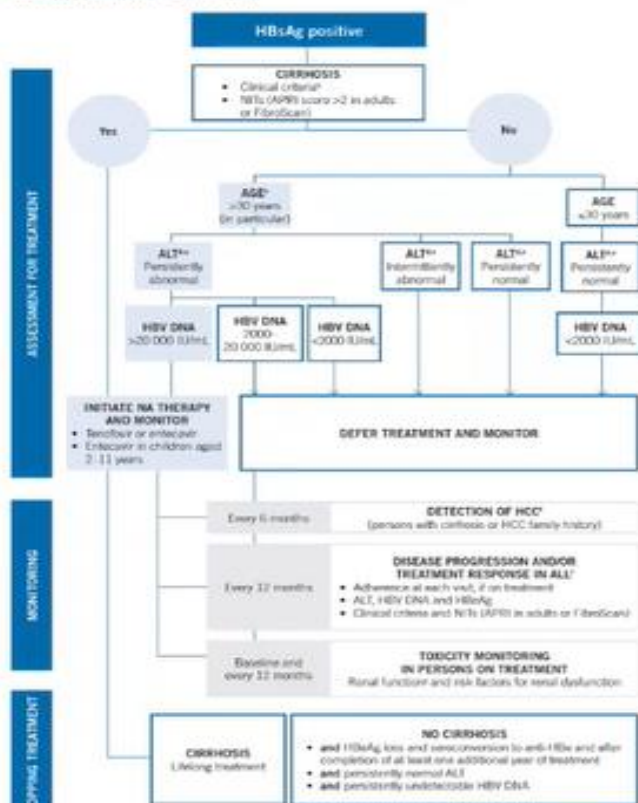
Razširjene indikacije za zdravljenje hepatitisa B



World Health
Organization

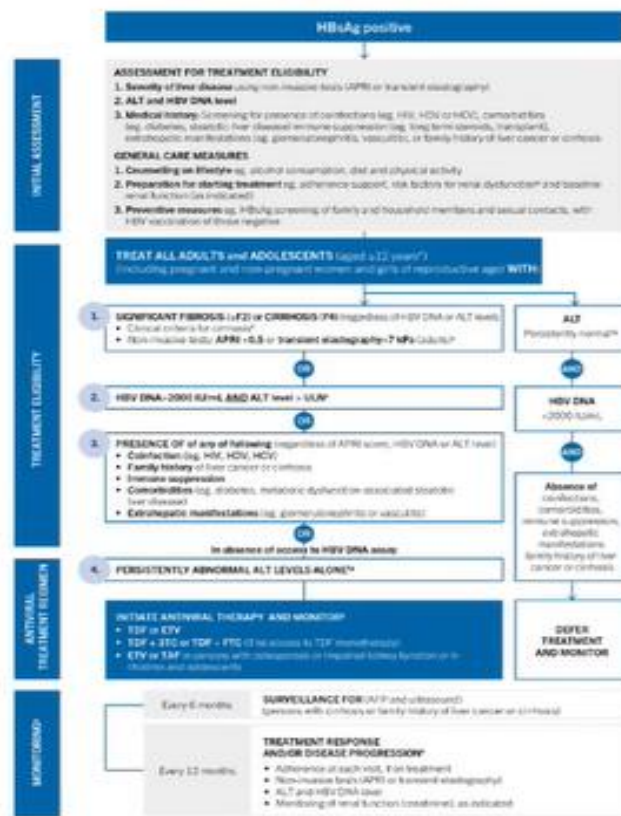
2015

ALGORITHM OF WHO RECOMMENDATIONS ON THE MANAGEMENT OF PERSONS WITH CHRONIC HEPATITIS B INFECTION*

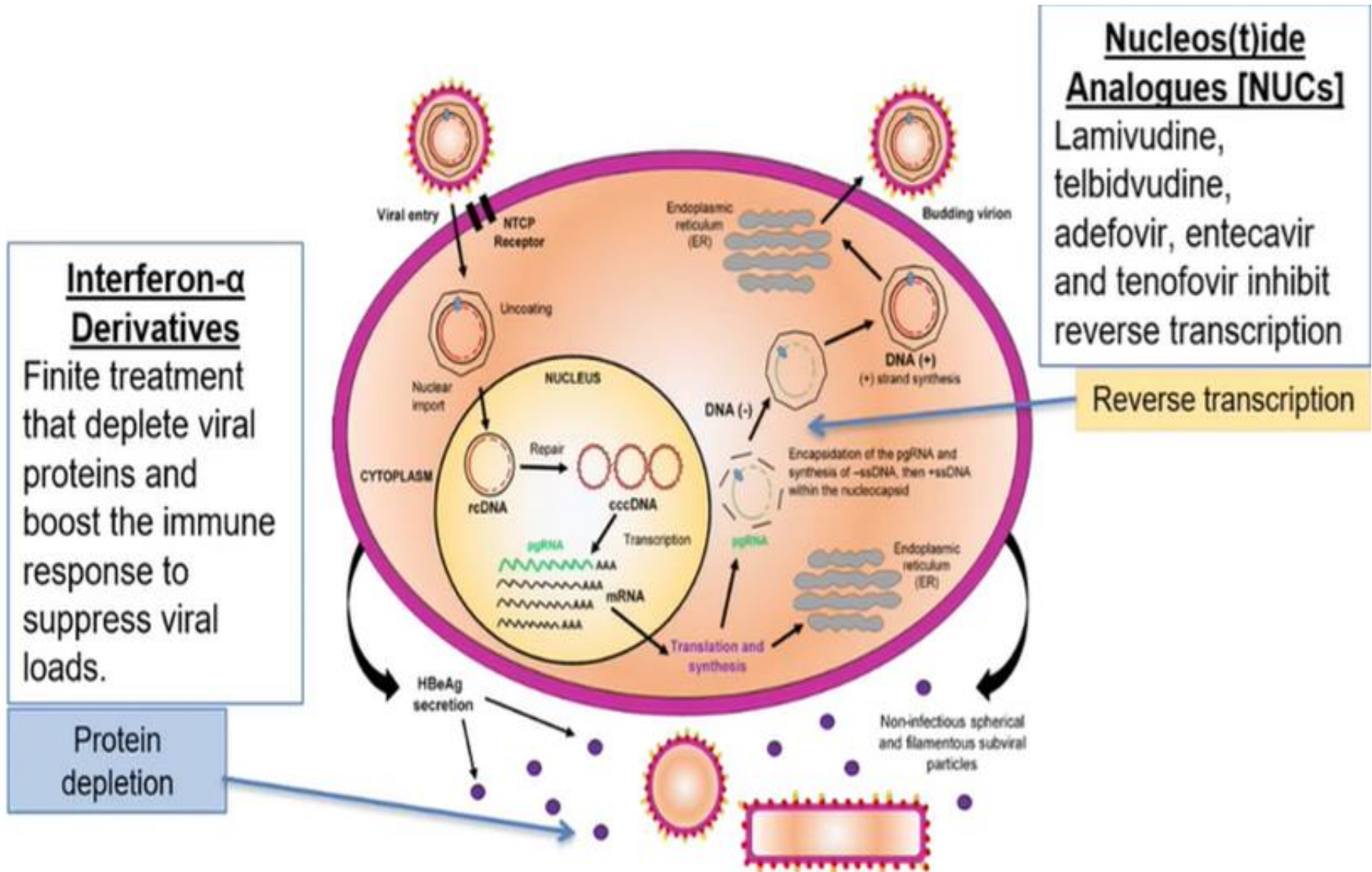


2024 – NEW

ALGORITHM FOR ASSESSMENT, TREATMENT AND MONITORING OF PEOPLE WITH CHRONIC HEPATITIS B INFECTION*



DELOVANJE učinkovin proti HBV

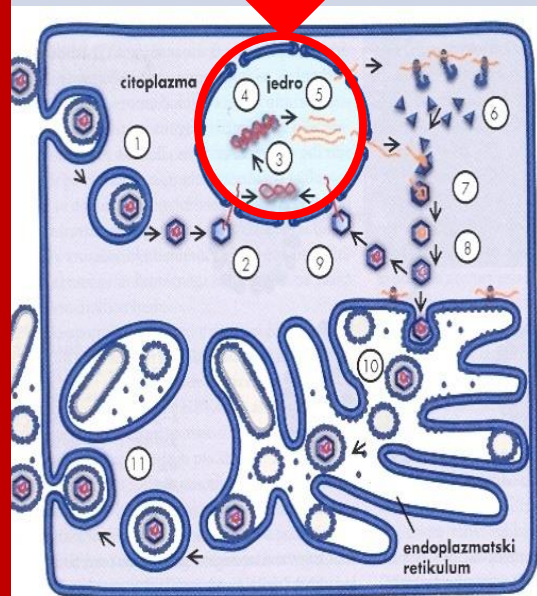


Pomnoževalni krog HCV, HBV, HIV

UČINKOVITOST proti-retrovirusnih zdravil

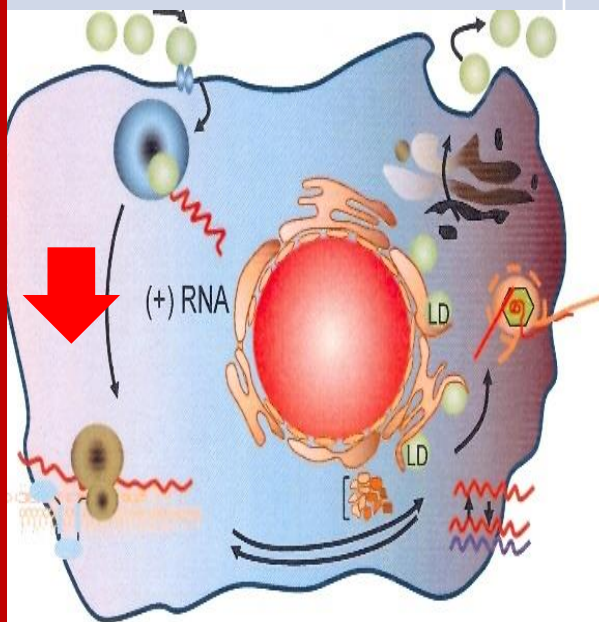
HBV

Vztraja v jedru hepatocitov (cccDNK)
doživljenjsko in ni dosegljiv zdravljenju



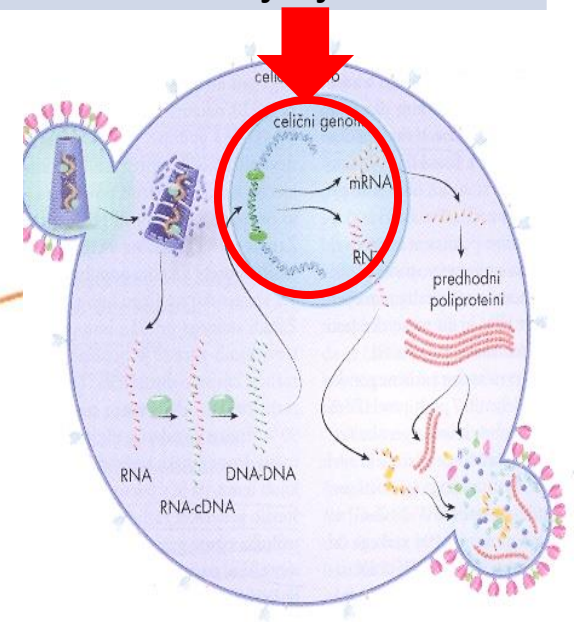
HCV

Ne vstopa v jedro hepatocita in se **ne** vgradi v gostiteljev genom



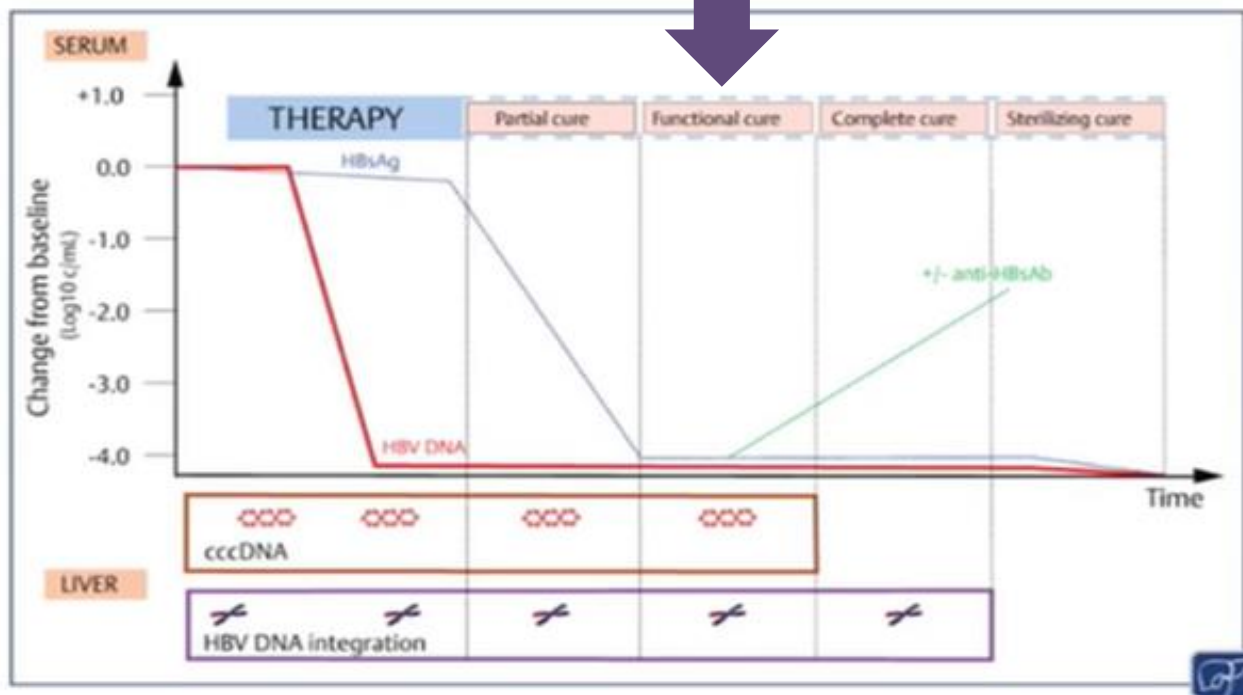
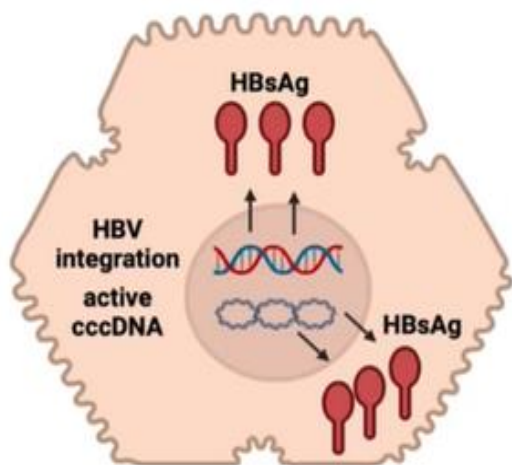
HIV

Vgradi se v celični genom.
Vztraja v spominskih celicah
doživljenjsko.
Rezervoar **ni** dosegljiv zdravljenju.



Cilj zdravljenja hepatitisa B:

Funkcionalna ozdravitev



Vrsta ozdravitve	HBV DNK v serum	HBsAg	anti-HBs	cccDNA	Integrirana HBV DNK
Delna	-	+	-	+	+
Funkcionalna	-	-	±	+	+
Sterilizacijska	-	-	+	-	-

Leto 2024

Možnosti za funkcionalno ozdravitev z današnjim načinom zdravljenja

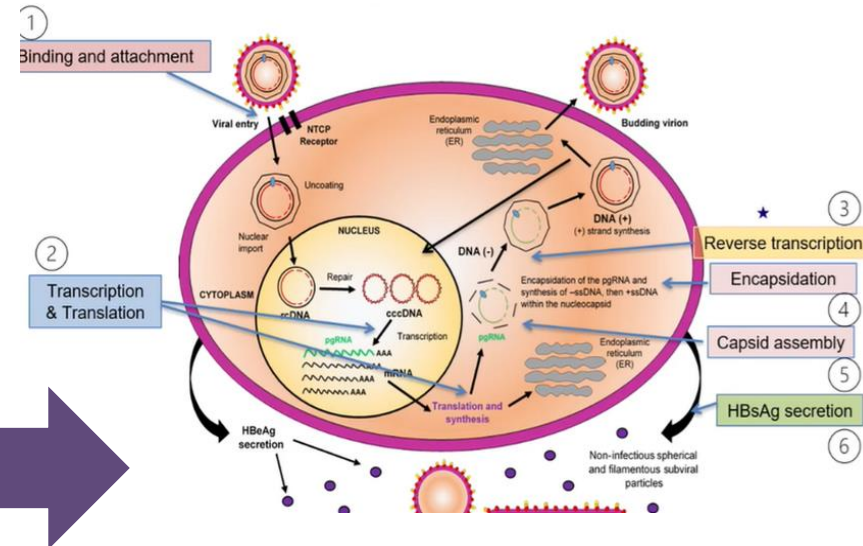
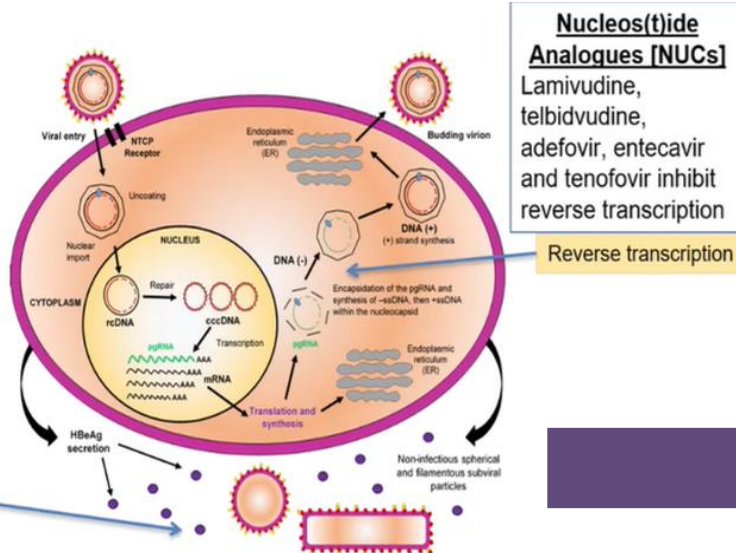
Antiviral agents (dose)	HBsAg seroclearance (%)	
	HBeAg-positive	HBeAg-negative
PEG-IFN α -2a (180 ug)	3 (EOT; 5 in genotype A, 3 non-genotype A) 7 (3 years)	7 (EOT; 11 genotype A; 3 non-genotype A) 9 (3 years)
ETV (0.5 mg)	2 (1 year) 3 (5 years)	0 (1 year) 1 (5 years)
TDF (300 mg)	3 (1 year) 5 (10 years)	0 (1 year) 3 (10 years)
TAF (25 mg)	1 (1 year) 4 (3 years)	0 (1 year) 3 (3 years)

Bodočnost Zdravljenje hepatitisa B

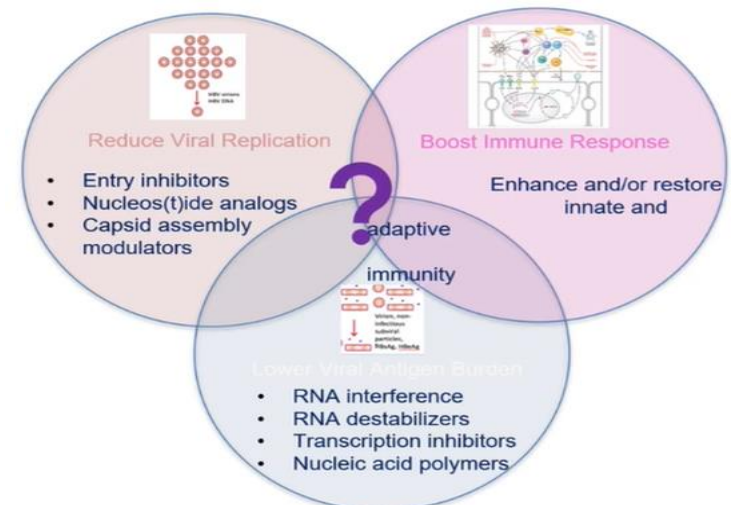
Interferon- α Derivatives

Finite treatment that deplete viral proteins and boost the immune response to suppress viral loads.

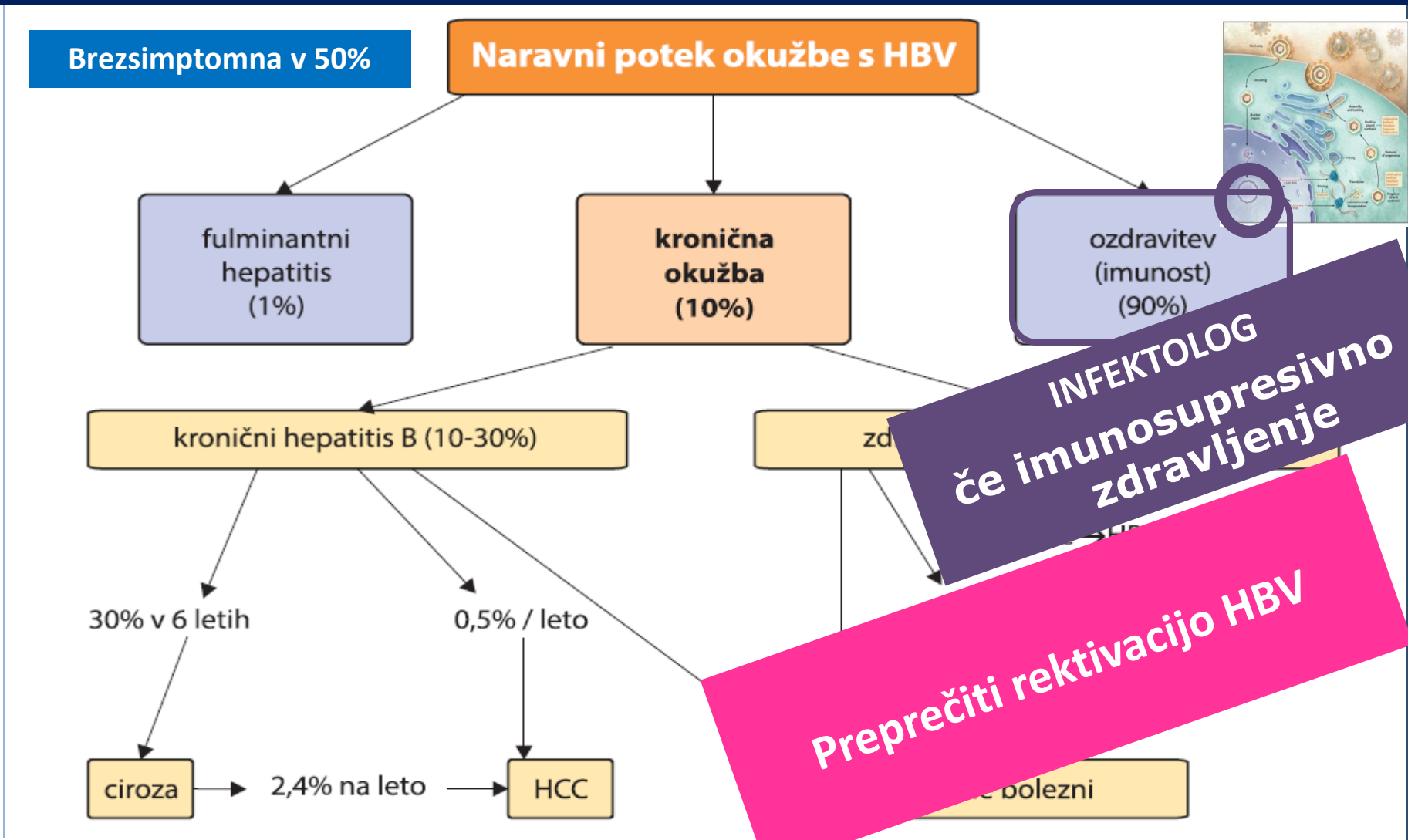
Protein depletion



HBsAg seroclearance (%)		
Antiviral agents (dose)	HBsAg-positive	HBsAg-negative
PEG-IFN α -2a (180 ug)	3 (EOT; 5 in genotype A, 3 non-genotype A) 7 (3 years)	7 (EOT; 11 genotype A; 3 non-genotype A) 9 (3 years)
ETV (0.5 mg)	2 (1 year) 3 (5 years)	0 (1 year) 1 (5 years)
TDF (300 mg)	3 (1 year) 5 (10 years)	0 (1 year) 3 (10 years)
TAF (25 mg)	1 (1 year) 4 (3 years)	0 (1 year) 3 (3 years)

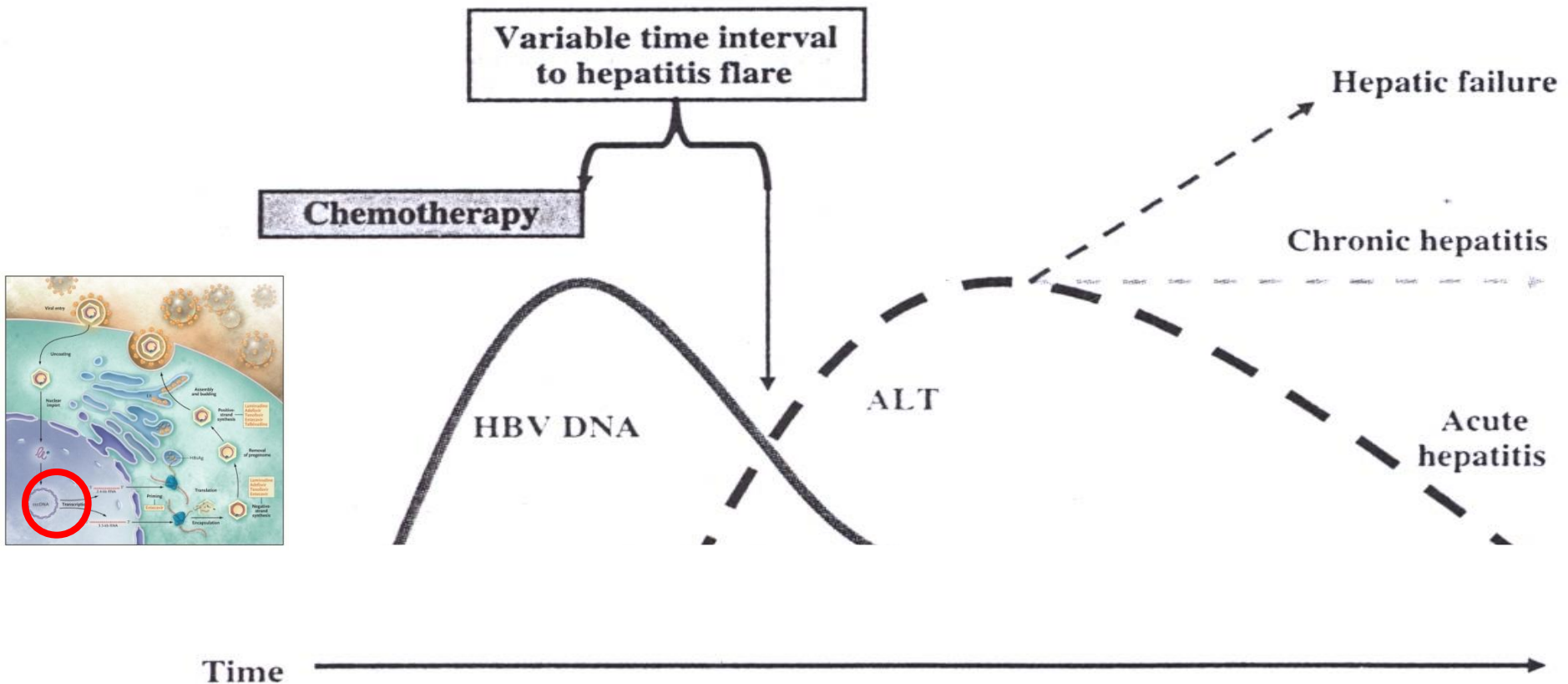


Naravni potek akutne okužbe s HBV pri odraslem



Preprečevanje reaktivacije hepatitisa B

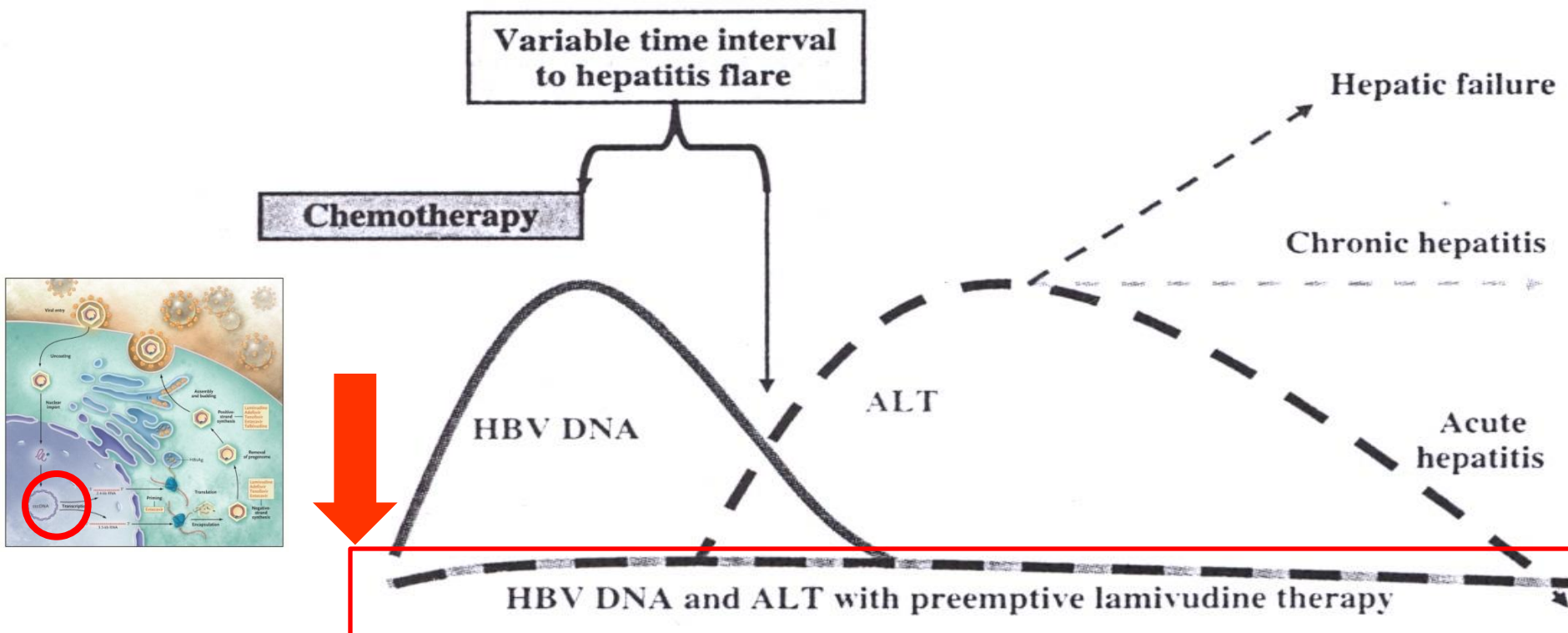
pri bolnikih na imunosupresivnem zdravljenju



Preprečevanje reaktivacije hepatitisa B

pri bolnikih na imunosupresivnem zdravljenju

Uvedba kemoprofilakse

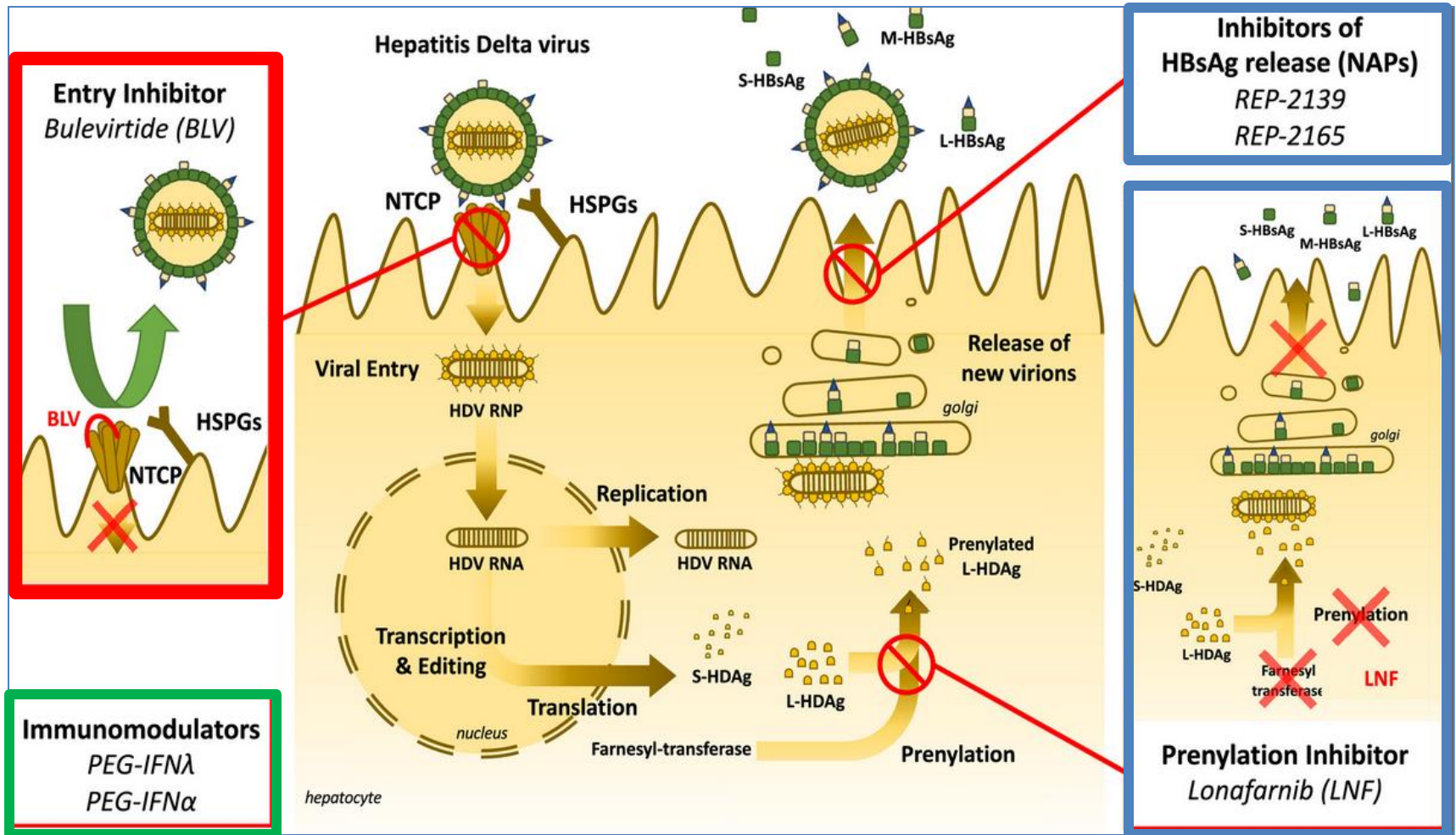


Kemoprofilakso dajemo VSAJ še **12-18 mesecev po zaključku ISZ**

Hepatitis D

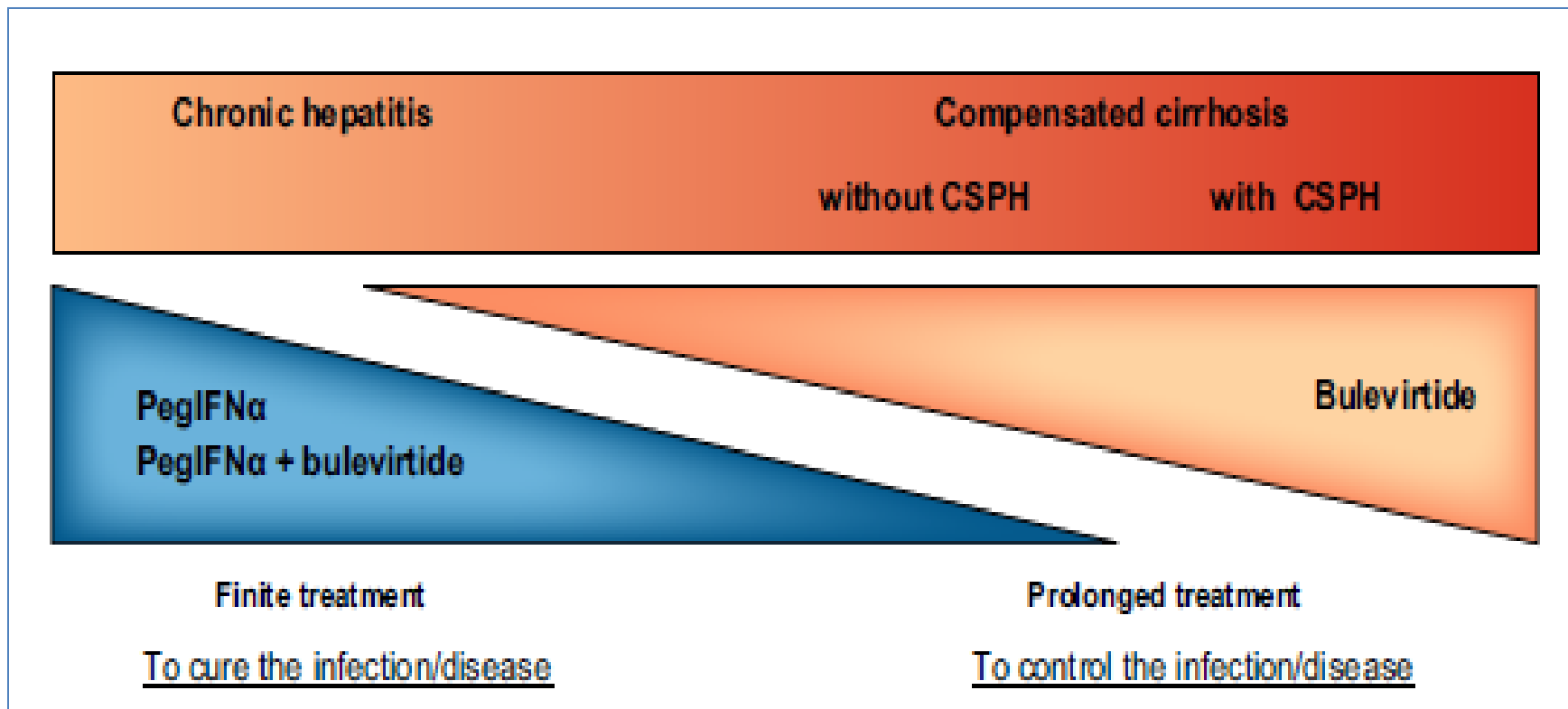
- HDV ni brez HBV!
- Kronični hepatitis D: **najhujši potek virusnega hepatitisa** (5-7X hitreje napreduje v cirozo/HCC v primerjavi s HBV)
- **Pojavnost v Evropi NARAŠČA!**

Nova protivirusna zdravila za zdravljenje hepatitisa D



Zdravljenje hepatitisa D

Priporočila EASL 2023



Additional factors influencing the treatment schedule

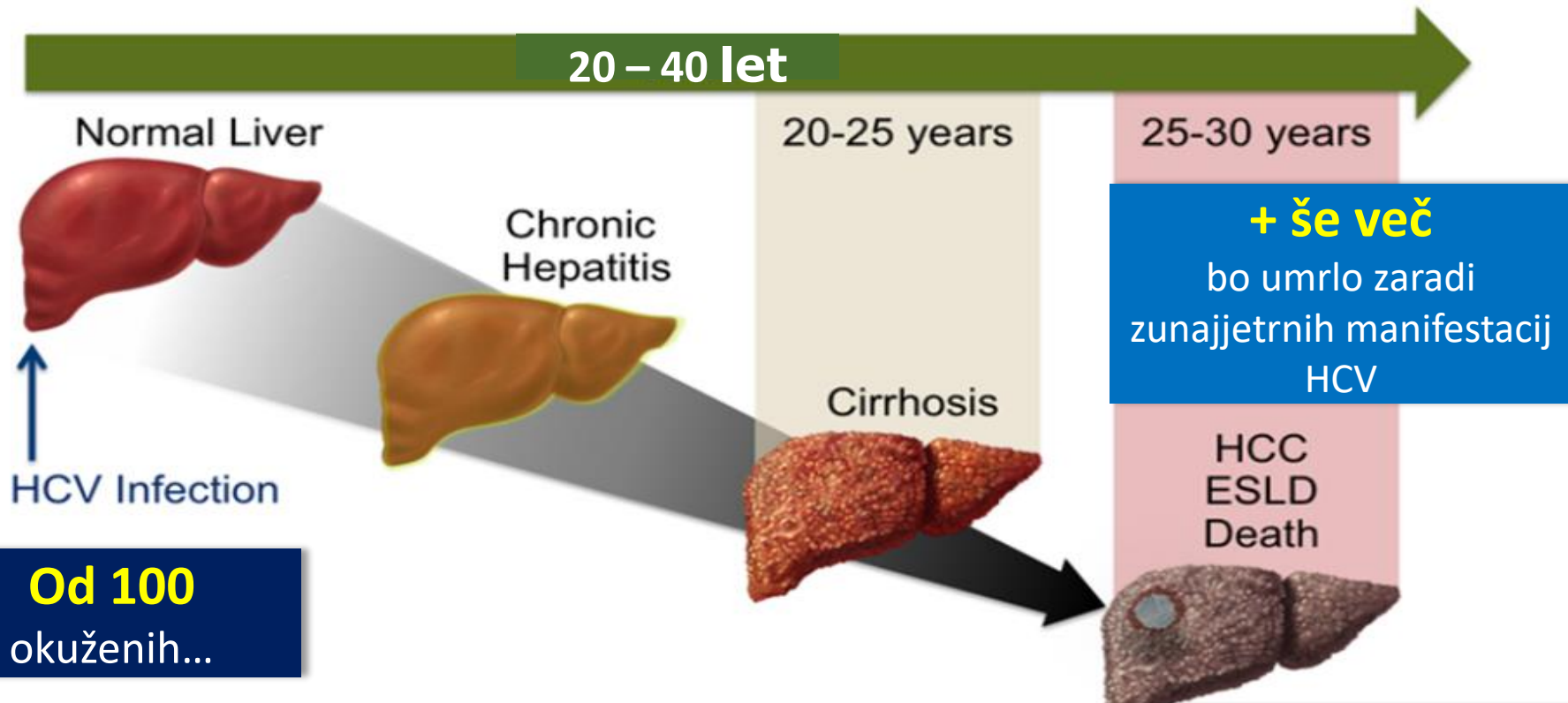
- Phase of HBV infection (HBeAg/anti-HBe status; HBV DNA and HBsAg levels)
- IFNα contraindication, tolerability
- Patient's will and compliance to treatment

Hepatitis C

ZDRAVLJENJE: OZDRAVLJIV !!!

HEPATITIS C

Naravni potek okužbe



Od 100
okuženih...

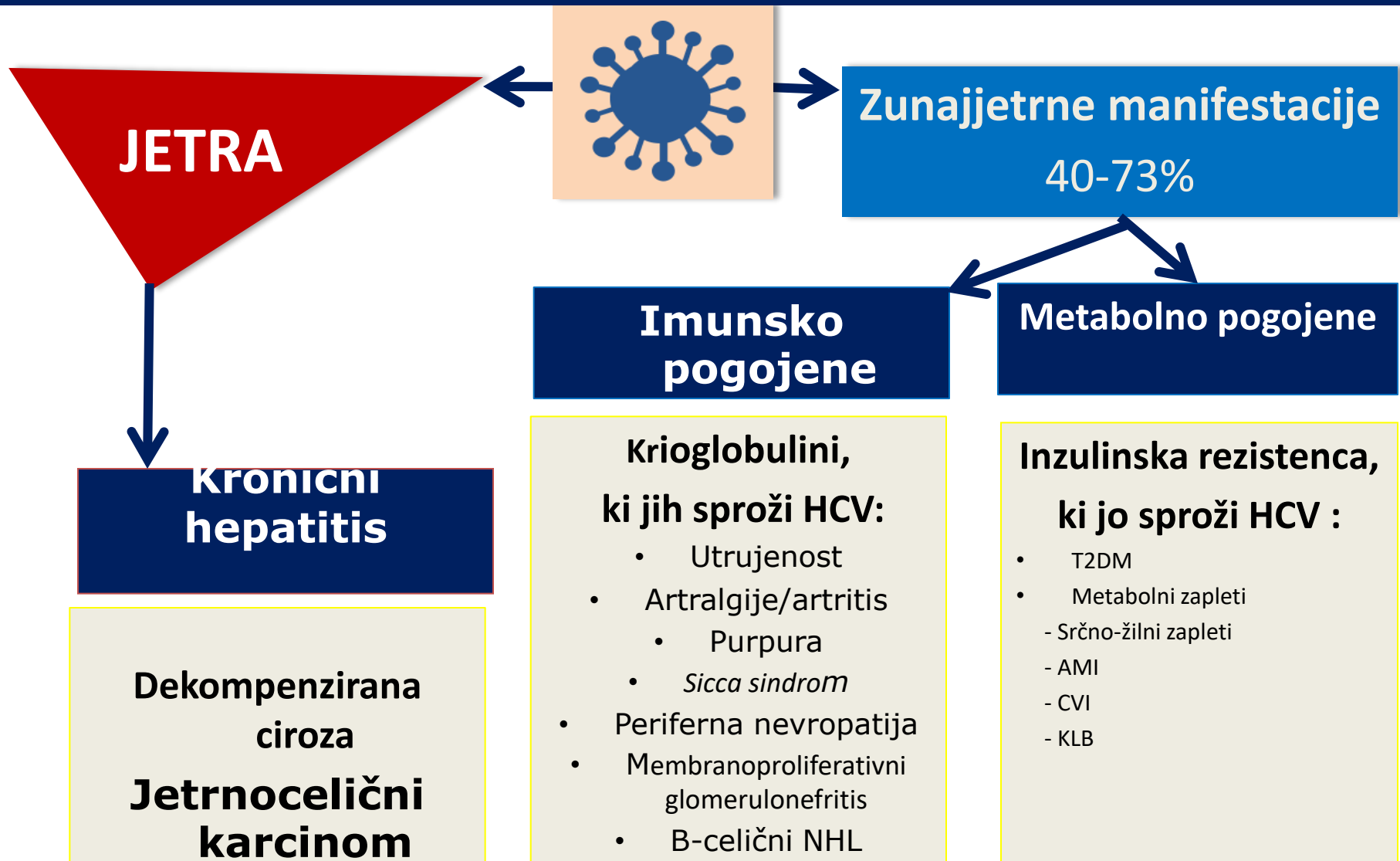
75-80
bo razvilo
kronično okužbo...

60-70
bo razvilo
kronični hepatitis ...

5-20
bo razvilo
cirozo...

1-5
bo umrlo zaradi
odpovedi jeter ali HCC

Manifestacije okužbe s HCV



Manifestacije okužbe s HCV

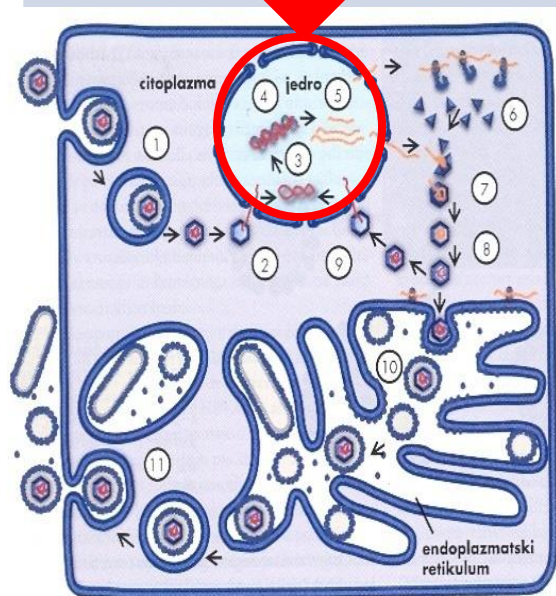


UČINKOVITOST protivirusnih zdravil

Pomnoževalni krog HCV, HBV, HIV

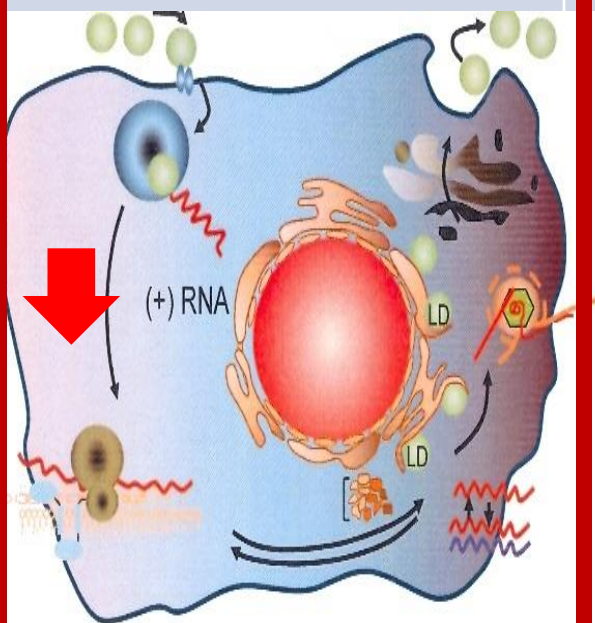
HBV

Vztraja v jedru hepatocitov (cccDNK)
doživljenjsko in ni dosegljiv zdravljenju



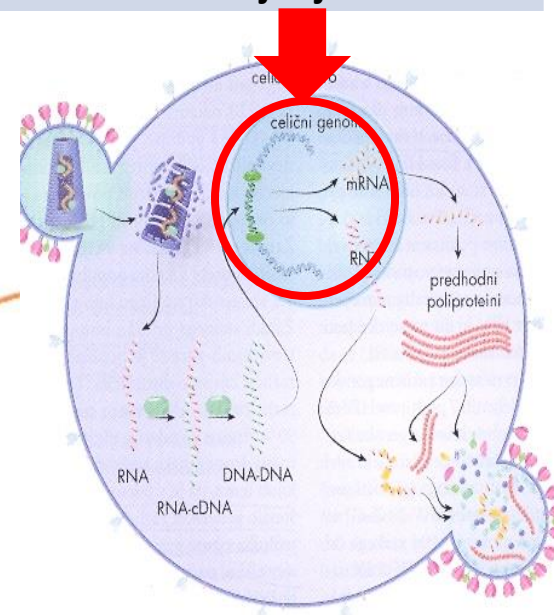
HCV

Ne vstopa v jedro hepatocita in se **ne** vgradi v gostiteljev genom

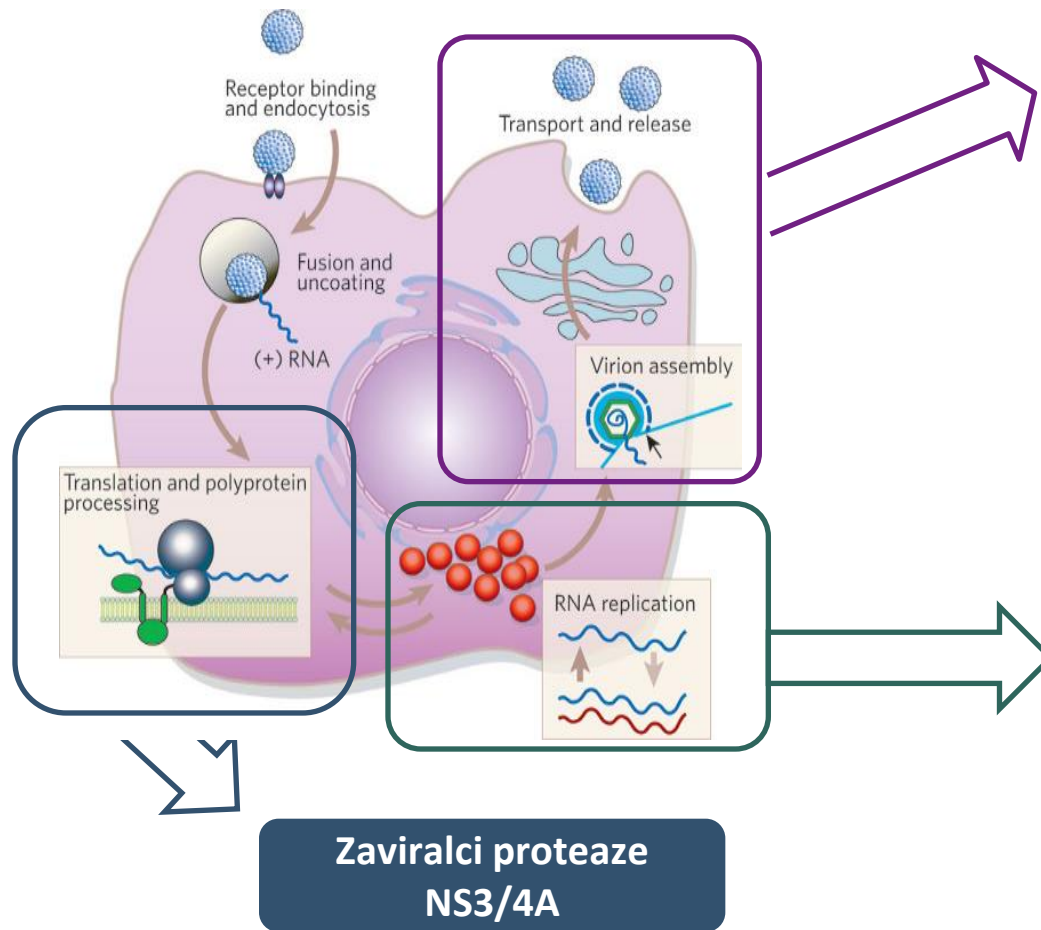


HIV

Vgradi se v celični genom.
Vztraja v spominskih celicah **doživljenjsko**.
Rezervoar **ni** dosegljiv zdravljenju.



Proti HCV neposredno delujočw učinkovine (direct acting antivirals, DAA)



Zaviralci NS5A

Ombitasvir (OBV)

Ledipasvir (LDV)

Daclatasvir (DCV)

Elbasvir (EBR)

Pibrentasvir (PIB)

Velpatasvir (VEL)

MK-8408 ruzasvir (RZR)*

Zaviralci polimeraze NS5B

Sofosbuvir (SOF)

Dasabuvir (DSV)

MK-3682 uprifosbuvir (UPR)*

Zaviralci proteaze NS3/4A

Voxilaprevir (VOX)

Simeprevir (SMV)

Narlaprevir (NAR)

Asunaprevir (ASV)

Grazoprevir (GZR)

Glecaprevir (GLE)

Paritaprevir (PTV)

Sodobno zdravljenje hepatitisa C:

OZDRAVITEV

Pangenotipski kombinaciji

SOF/VEL	Tablets containing: 400 mg SOF, 100 mg VEL Half-strength tablets containing: 200 mg SOF, 50 mg VEL*† Granules containing: 50 mg SOF, 12.5 mg VEL*†	<u>1 tablet QD</u> 1 tablet QD 3 or 4 granules QD [¶]
SOF/VEL/VOX	Tablets containing: 400 mg SOF, 100 mg VEL, 100 mg VOX	1 tablet QD with food
GLE/PIB	Tablets containing: 100 mg GLE, 40 mg PIB Film-coated granules in sachets containing: 50 mg GLE, 20 mg PIB	<u>3 tablets QD with food</u> 3–5 sachets QD [¶] mixed in a small amount of food

Hepatitis C

Učinkovito, varno in bolniku prijazno zdravljenje

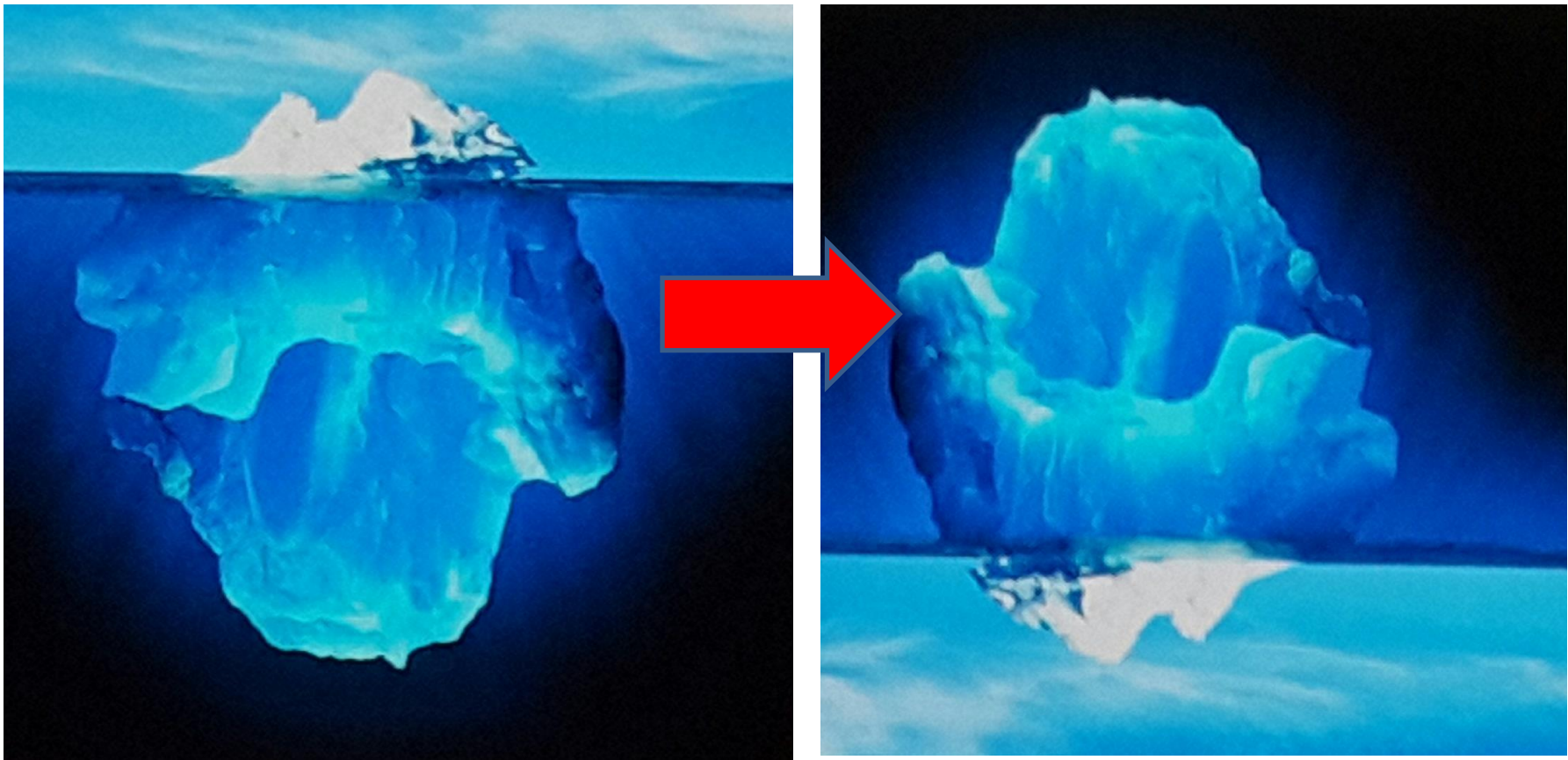


2000-2013

2014→

HBV, HCV, HIV: Brezsимptomna kronična okužba

Problem: **ODKRIVANJE** okuženih



DEJAVNIKI TVEGANJA

- Prejetje transfuzije krvi, krvnih pripravkov pred 1. 2. 1993
- Večji operativni ali dentalni posegi v preteklosti
- Bolniki na hemodializi
- Hemofiliki, bolniki po transplantaciji (pred letom 1993)
- Injiciranje drog (sedaj ali v preteklosti)
- Njuhanje drog (sedaj ali v preteklosti)
- Neprofesionalno prebadanje kože/sluznic («piercing»), tetovaža, akupunktura
- Incident na delovnem mestu v zdravstvu
- Naključen vbod z odvrženo iglo zunaj zdravstva
- Nezaščiten spolni stik z osebo iz skupine z večjim tveganjem za okužbo ali znano okuženo osebo
- Anamneza spolno prenosljive okužbe
- Skupno gospodinjstvo z okuženo osebo
- Ožji družinski član okužene osebe
- Bivanje v zaporu
- Vojaške aktivnosti v tujini

ALI
IN

ZUNAJJETRNI KLINIČNI SINDROMI

- Krioglobulinemija
- *Lichen planus*
- *Porphyria cutanea tarda*
- Membranoproliferativni glomerulonefritis
- *Sialoadenitis sicca*
- Sjögrenov sindrom
- Ne-Hodgkinov limfom
- Sladkorna bolezen tipa 2

SIMPTOMI

- Nepojasnjeno dalj časa trajajoče slabo počutje
- Nepojasnjena dolgotrajna izčrpavajoča utrujenost
- Nepojasnjena tiščeča bolečina v zgornjem delu trebuha
- Nepojasnjeno spahovanje in napijanje v trebuhu
- Nepojasnjeno siljenje na bruhanje/bruhanje
- Nepojasnjena izguba teka
- Nepojasnjeno hujšanje
- Nepojasnjene bolečine v mišicah in sklepih
- Otekanje v noge in trebuh
- Nepojasnjene kognitivne motnje

ALI
IN

ALI
IN

ZNAKI

- Palpatomo občutljiva/povečana jetra
- Zlatenica
- Ascites
- Krvavitve ali drugi klinični znaki kronične bolezni jeter

ALI
IN

Testirati na anti-HCV

DEJAVNIKI TVEGANJA

SIMPTOMI

ZNAKI

LABORATORIJSKI KAZALCI

ZUNAJJETRNI KLINIČNI SINDROMI

LABORATORIJSKI KAZALCI

- Nenormalni kazalci delovanja jeter:
- ALT
- Lahko tudi:
- AST
 - bilirubin
 - podaljšan protrombinski čas
 - albumini

ALI
IN

Vprašalnik z dejavniki tveganja za okužbo s HCV

Anonimno brezplačno testiranje na okužbo z virusom hepatitisa C in svetovanje je na voljo vsak ponedeljek med 12:00 in 14:00 uro na Kliniki za infektivne bolezni in vročinska stanja, Japljeva 2, Ljubljana

Če boste na vsaj eno od spodnjih vprašanj odgovorili pritrdilno (z DA), vam priporočamo posvet z izbranim osebnim zdravnikom in testiranje na okužbo z virusom hepatitisa C.

- | | | |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
| Ali ste prejeli transfuzijo krvi ali krvne pripravke pred 1. 2. 1993 (pred uvedbo obveznega testiranja darovane krvi)? | ☐ DA | ☐ NE |
| Ali ste kdaj intravensko uživali droge? | ☐ DA | ☐ NE |
| Ali ste kdaj njuhal kokain? | ☐ DA | ☐ NE |
| Ali ste se kdaj po naključju zbadli z odvrženo injekcijsko iglo? | ☐ DA | ☐ NE |
| Ali ste bili kdaj na neprofesionalni tetovaži, prebadanju kože ("piercing") ali na neprofesionalni akupunkturi? | ☐ DA | ☐ NE |
| Ali imate hemofilijo? | ☐ DA | ☐ NE |
| Ali ste kdaj prejeli hemodializo? | ☐ DA | ☐ NE |
| Ali ste okuženi z virusom hepatitisa B ali z virusom HIV? | ☐ DA | ☐ NE |
| Ali ste kdaj imeli katero od spolno prenosljivih okužb? | ☐ DA | ☐ NE |
| Ali je vaš spolni partner ali kdo izmed družinskih članov ali članov skupnega gospodinjstva okužen z virusom hepatitisa C? | ☐ DA | ☐ NE |
| Ali ste imeli kdaj nezaščiteno spolni stik z osebo, ki bi bila lahko okužena z virusom hepatitisa C? | ☐ DA | ☐ NE |
| Ali ste kdaj souporabljali osebni pribor (zobna ščetka, britvice, manikirni pribor, ipd.) z osebo, ki bi lahko bila okužena z virusom hepatitisa C? | ☐ DA | ☐ NE |
| Ali imate katerega od naštetih simptomov ali znakov bolezni, ki jih dosedanje preiskave niso pojasnile:
dalj časa trajajoče slabo počutje, dolgotrajno izčrpljujočo utrujenost, nepojasnjeno tiščočo bolečino v zgornjem delu trebuha, izgubo apetita, izgubo telesne teže, zatekanje v trebuh in noge? | ☐ DA | ☐ NE |
| Ali imate nepojasnjeno nenormalne krvne teste za oceno delovanja jeter (ALT)? | ☐ DA | ☐ NE |

Ambulanta
za anonimno in brezplačno testiranje na
HCV in HBV in HIV

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,
UKC Ljubljana

Vsak ponedeljek, 12.00 – 14.30
Poljanski nasip 58, Ljubljana

Brez napotnice

Brez naročanja

Brez kartice zdravstvenega zavarovanja

HEP-Y

Spletna aplikacija za prepoznavanje in informiranje o hepatitisih

<https://hepy.mf.uni-lj.si>