

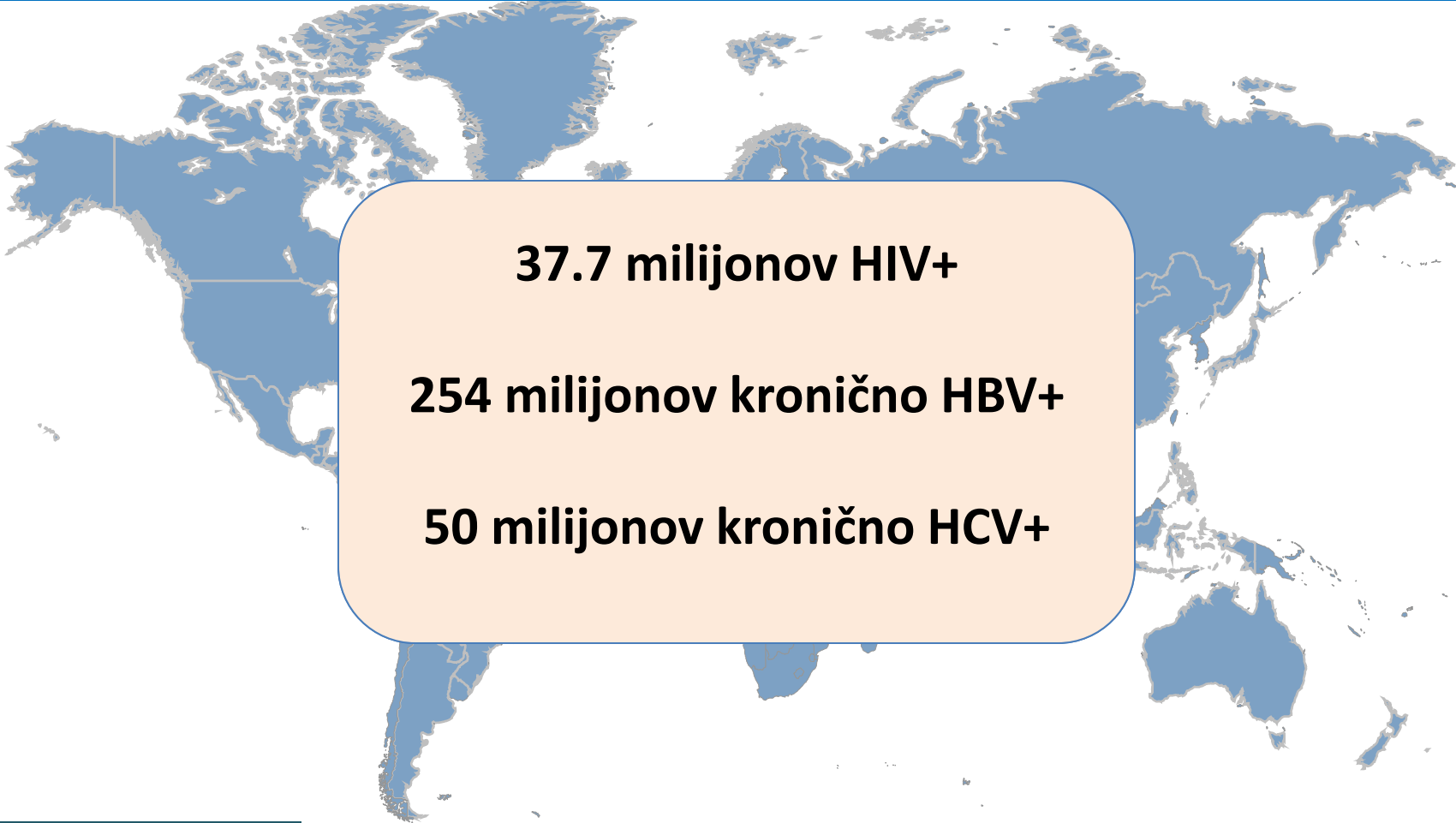
S KRVJO PRENESENE BOLEZNI

Prof. dr. Mojca Matičič, dr. med.

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

Podiplomski tečaj PROTIMIKROBNEGA ZDRAVLJENJA
Maj 2025

Breme okužb s HBV, HCV, HIV v svetu



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 hepatitis**
- **Umrljivost** zaradi virusnih hepatitisov **narašča**:

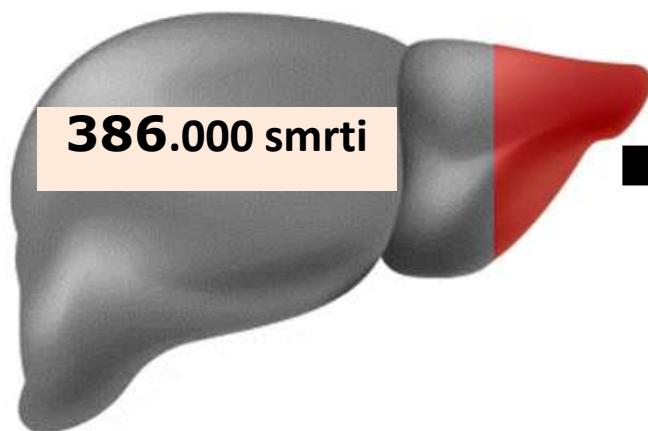
	Incidenca	Umrljivost
Leto	Svet	Svet
2019	1.5 mil	1.1 mil
2023	1.2 mil ↓	1.3 mil ↑

HBV / HCV in primarni jetrnocelični karcinom (HCC)

Globalno breme HCC narašča

I. 2010

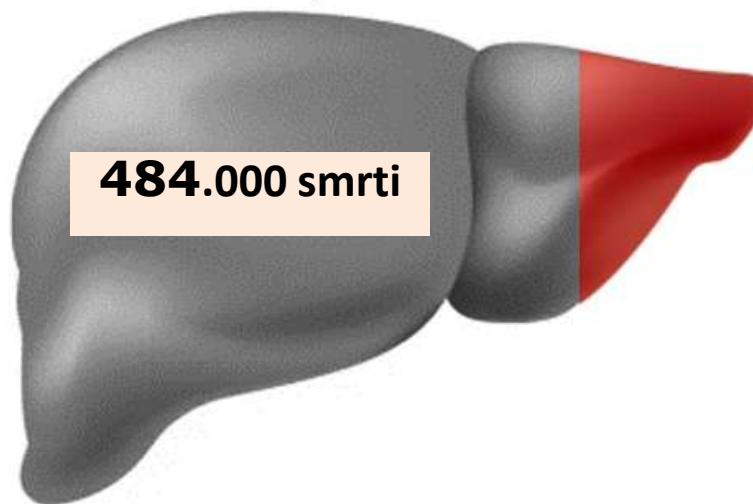
420.000 primerov HCC



ASIR = 6.5

I. 2021

529.000 primerov HCC



ASIR = 6.2

ASIR - Age standardised incidence rate (per 100, 000 population)

Pojavnost HBV, HCV, HIV v Sloveniji

- **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%

Okužba s HIV

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

Protiretrovirusne učinkovine

Zdravila za zdravljenje HIV/aidsa

leta 1987
AZT

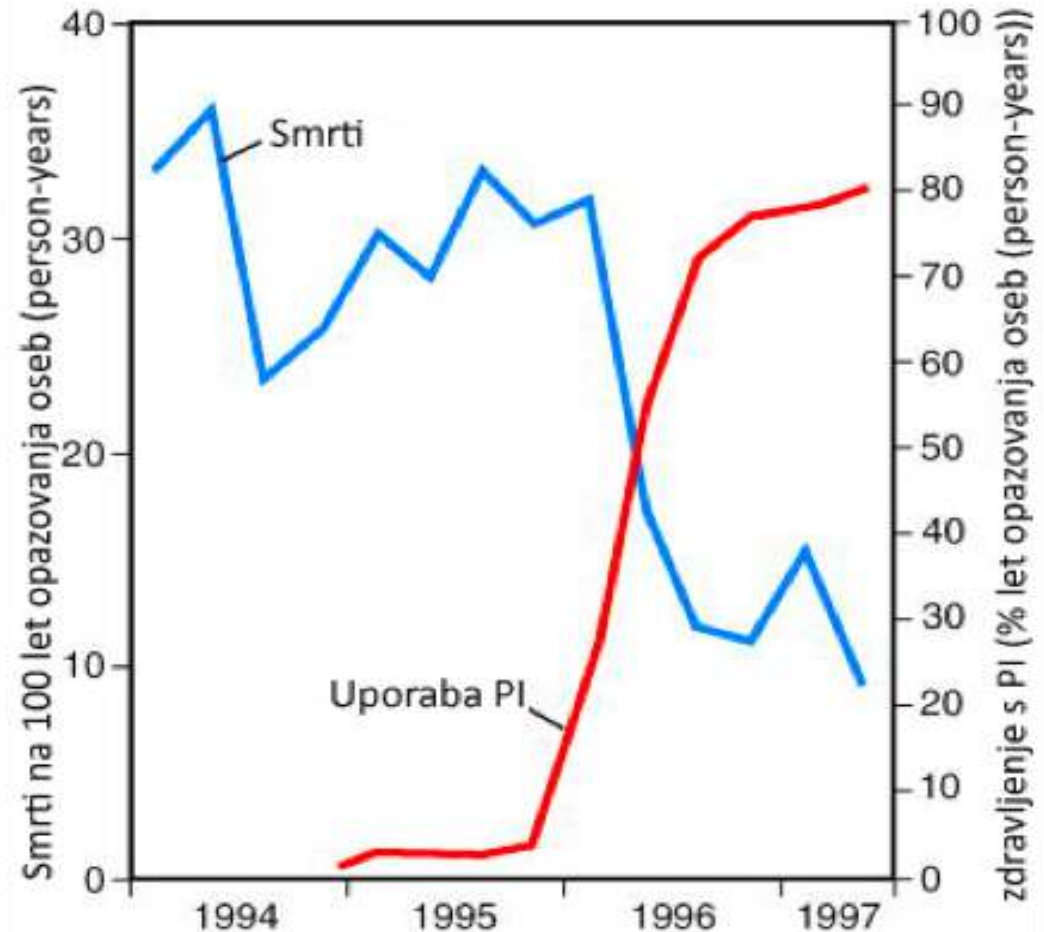
1995-1996 PI

HAART

**dramatično spremenjen
naravni potek okužbe s
HIV**

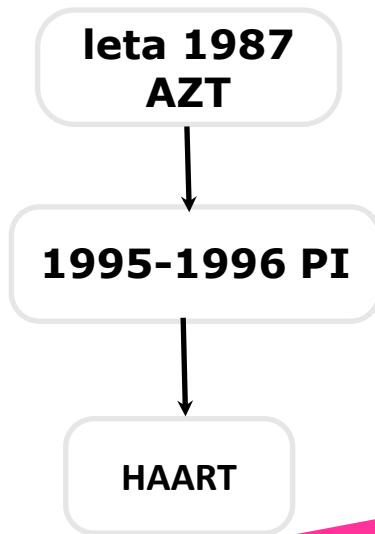
**podaljšanje pričakovane
življenjske dobe +
izboljšana kvaliteta
življenja**

**staranje populacije bolnikov +
pojavljanje nekaterih značilnih
kroničnih obolenj**



Protiretrovirusne učinkovine

Zdravila za zdravljenje HIV/aidsa



VSAKA oseba z novo-odkrito okužbo s HIV:
uvredba zdravljenja TAKOJ !!!

Strategija: **Test & Treat**

staranje populacije bolnikov +
pojavljanje nekaterih značilnih
kroničnih obolenj

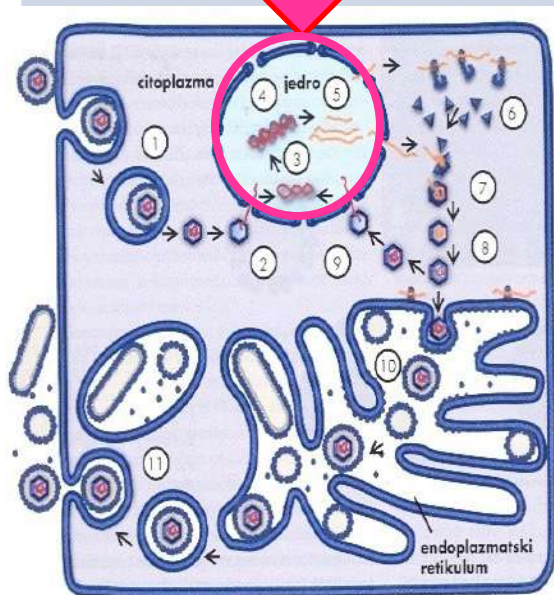


UČINKOVITOST protivirusnih zdravil

Pomnoževalni krog HCV, HBV, HIV

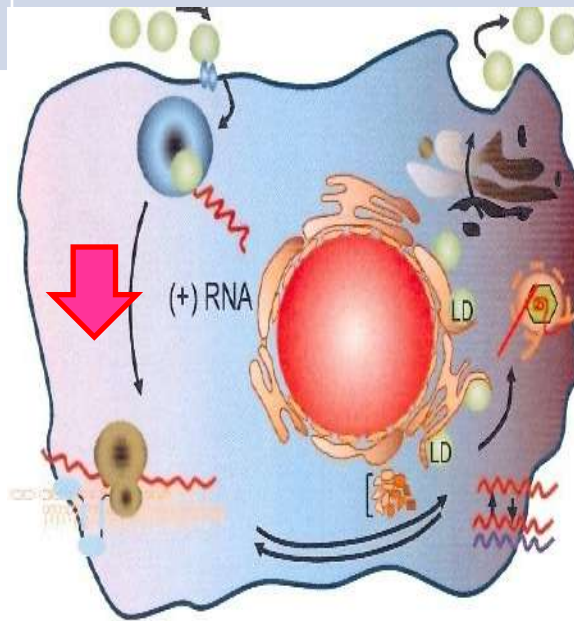
HBV

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



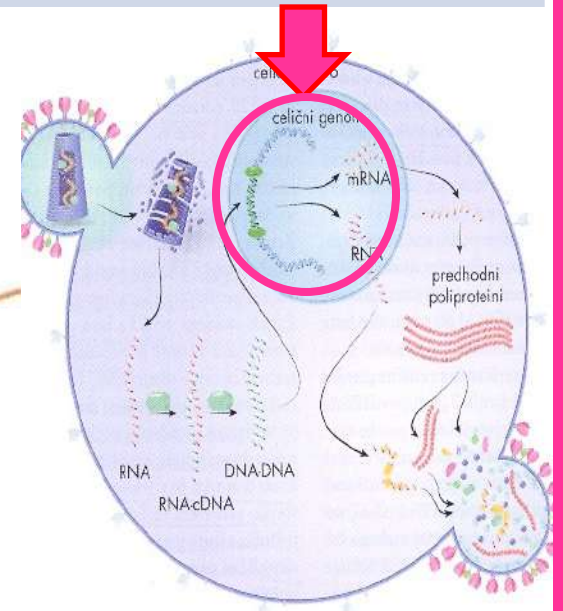
HCV

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

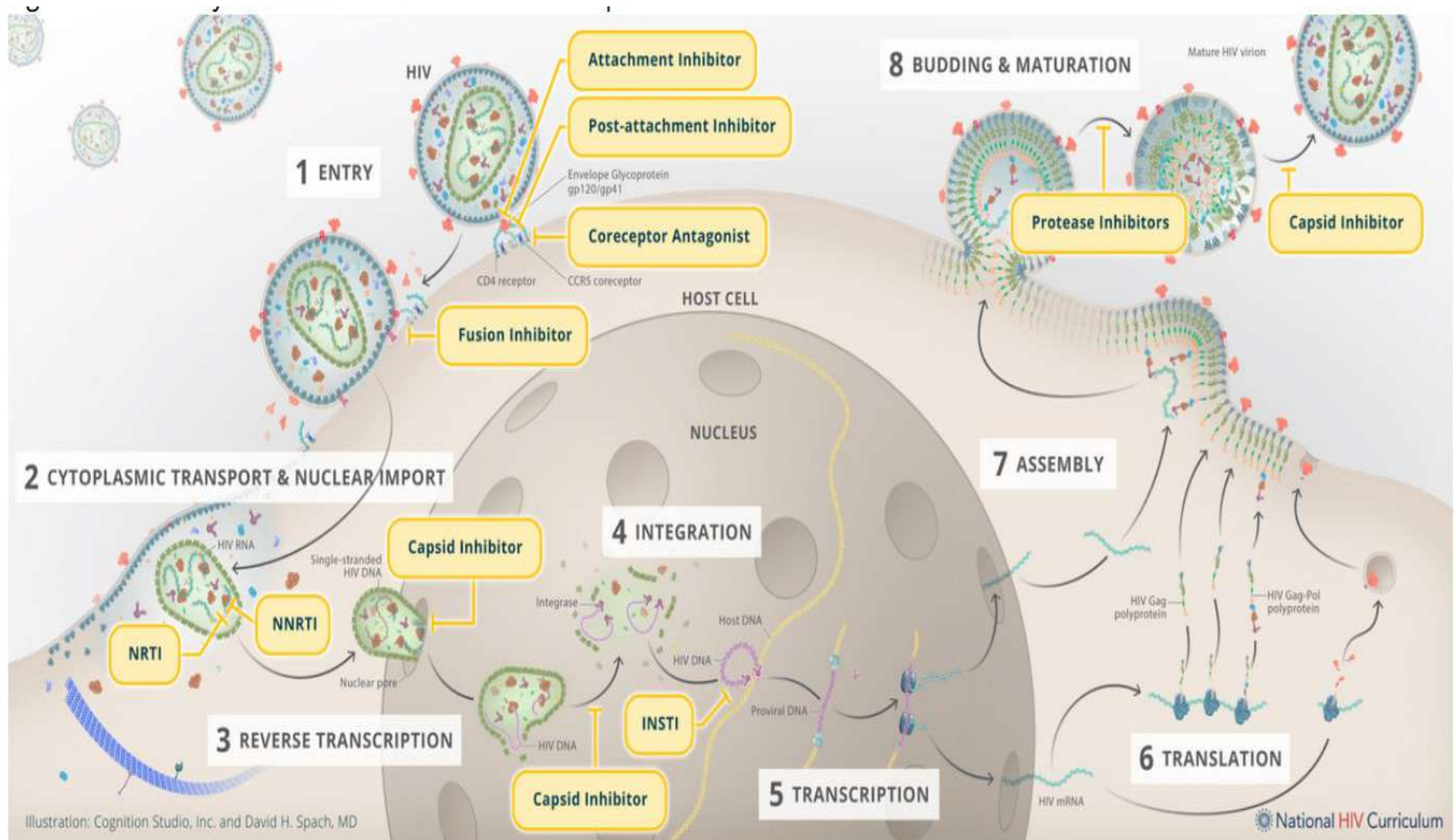


HIV

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



DELOVANJE proti-retrovirusnih učinkovin



Zdravljenje okužbe s HIV

Priporočila EACS 2024

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)

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)**

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 first-line regimen.

Regimens for Most People with HIV, or they have less support in clinical trials.

In certain clinical situations, one of these regimens may be preferred.

INSTI

Protivirusne učinkovine - HIV:

Za zdravljenje bolezni

Za PO-ekspozicijsko profilakso (PeP)

Za PRED-ekspozicijsko profilakso (PrEP)

(emtricitabine or lamivudine) (AI)

alafenamide or tenofovir DF^b plus (emtricitabine or lamivudine) (BI)

Darunavir-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)

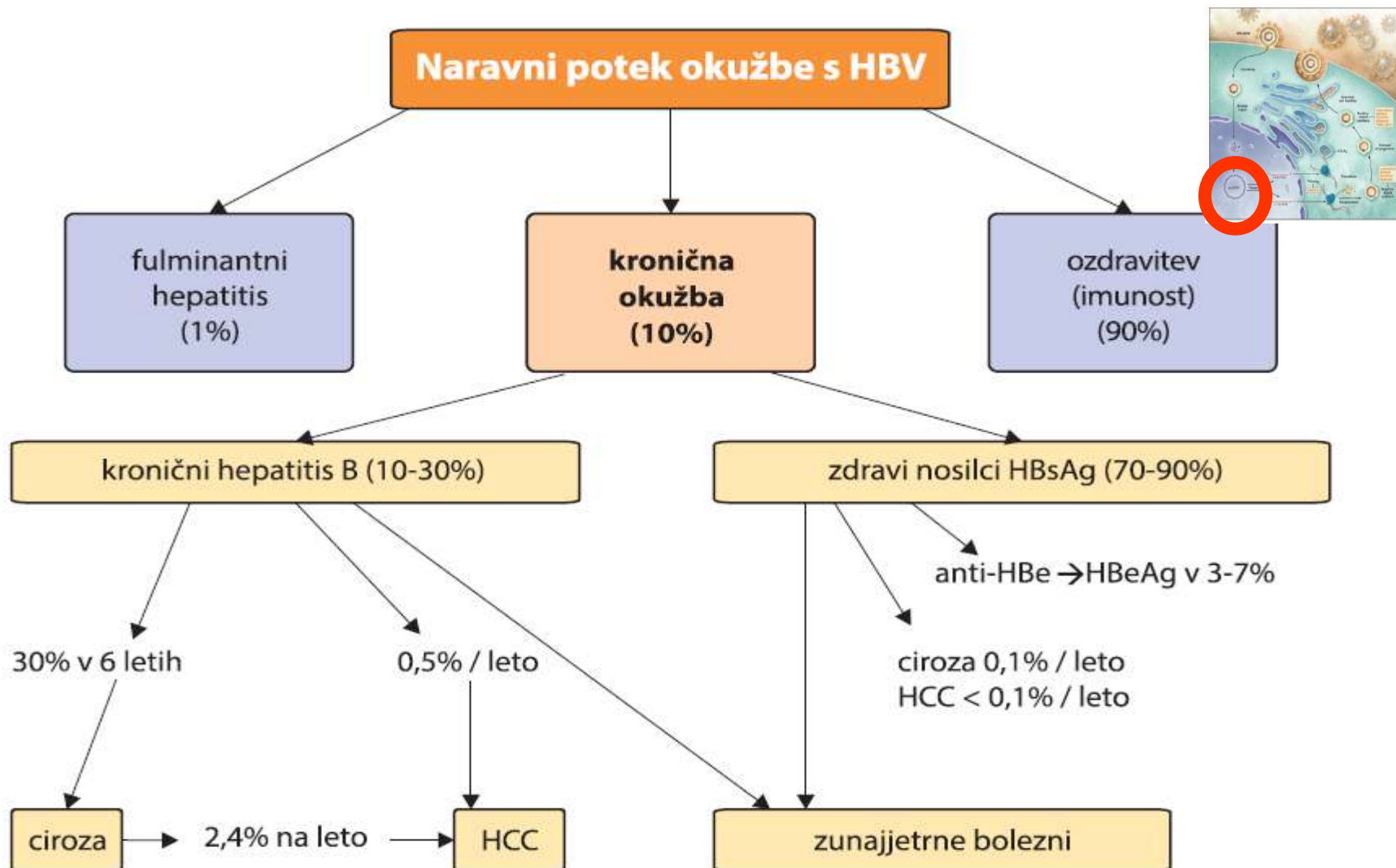
Hepatitis B

CEPLJENJE: učinkovito/imunogeno/varno prepreči okužbo s HBV

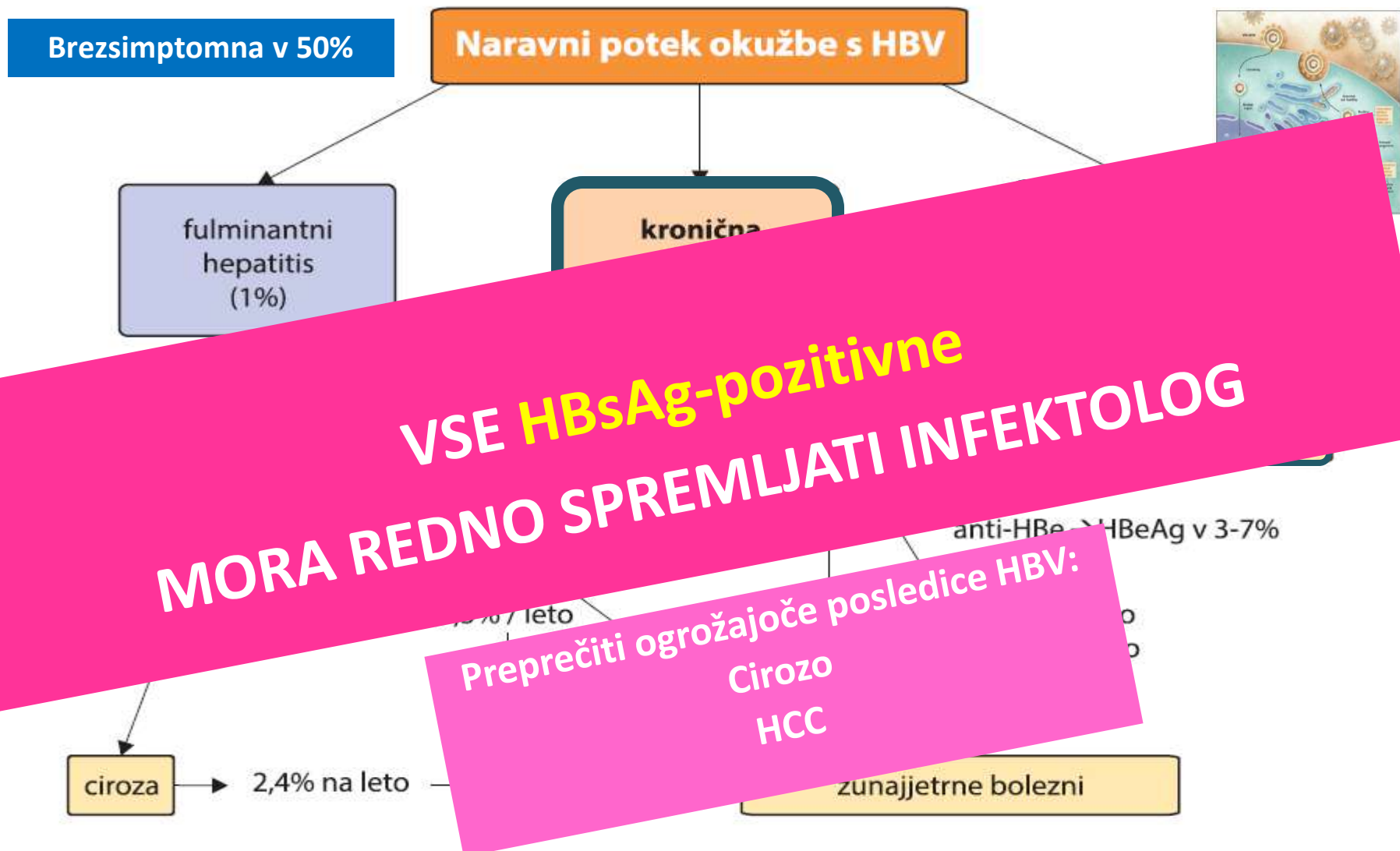
ZDRAVLJENJE: NI ozdravljiv, je obvladljiv

- prepreči ogrožajoče zaplete
- prepreči reaktivacijo HBV

Naravni potek akutne okužbe s HBV pri odraslem



Naravni potek akutne okužbe s HBV pri odraslem

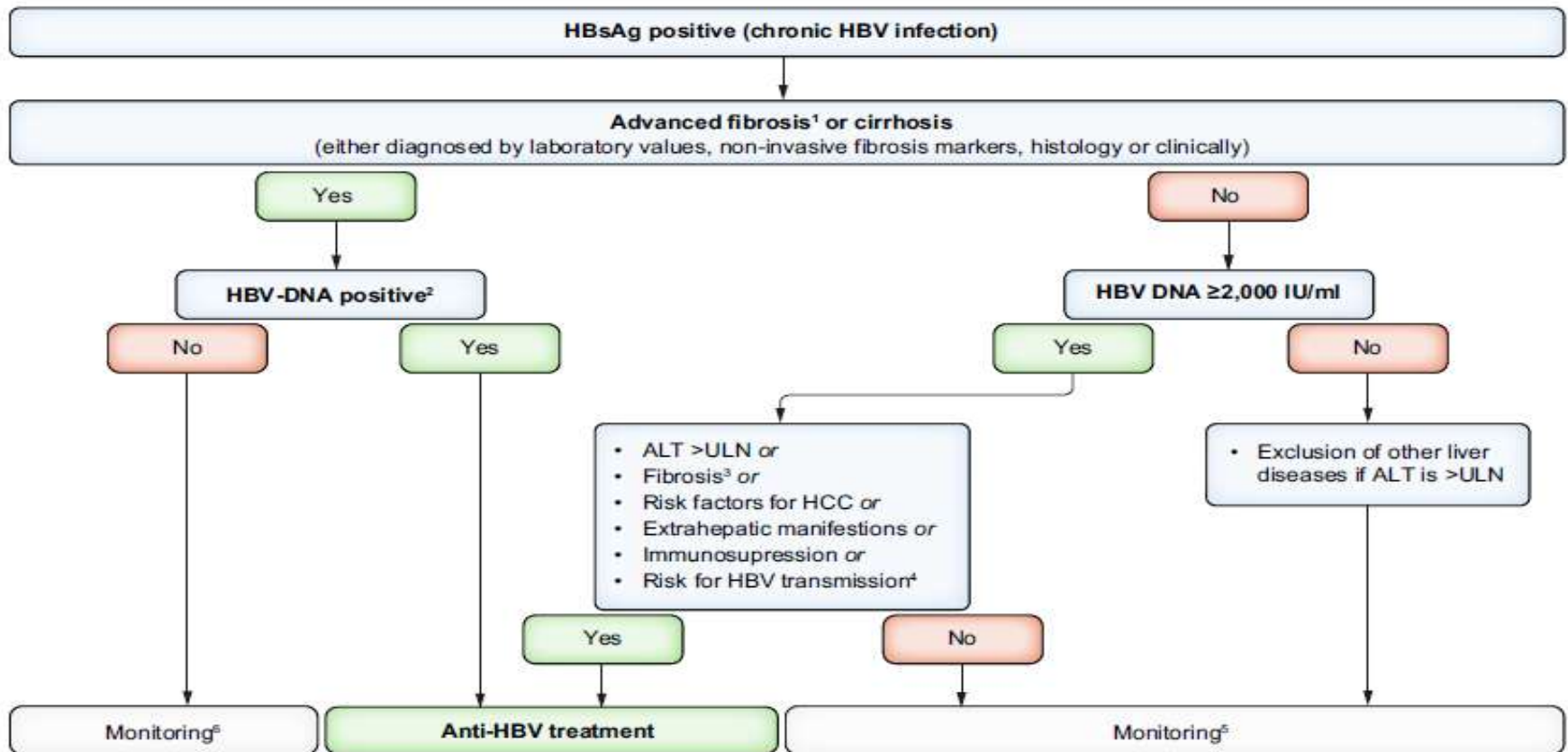


Smernice zdravljenja hepatitisa B, 2025

Clinical Practice Guidelines

JOURNAL
OF HEPATOLOGY

EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection[☆]

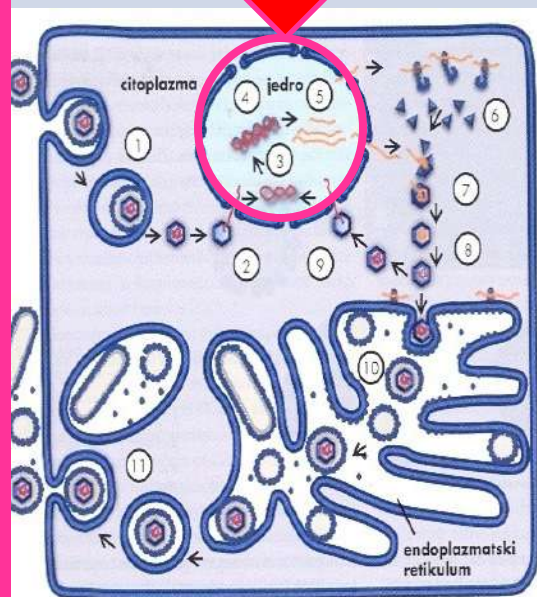


UČINKOVITOST protivirusnih zdravil

Pomnoževalni krog HCV, HBV, HIV

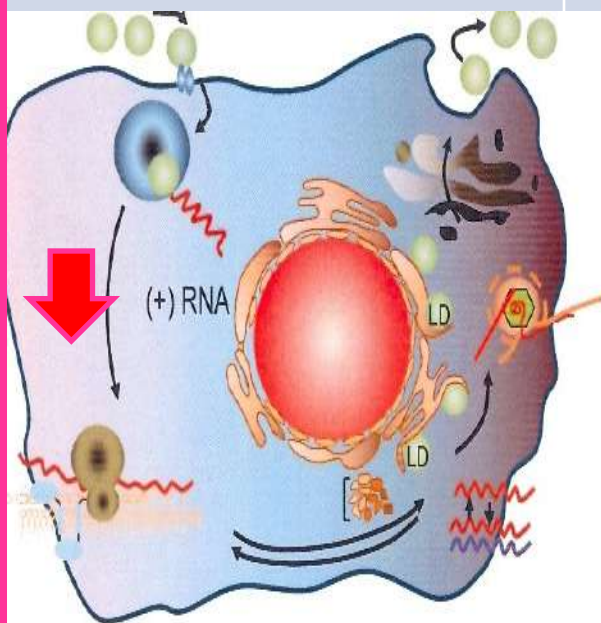
HBV

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



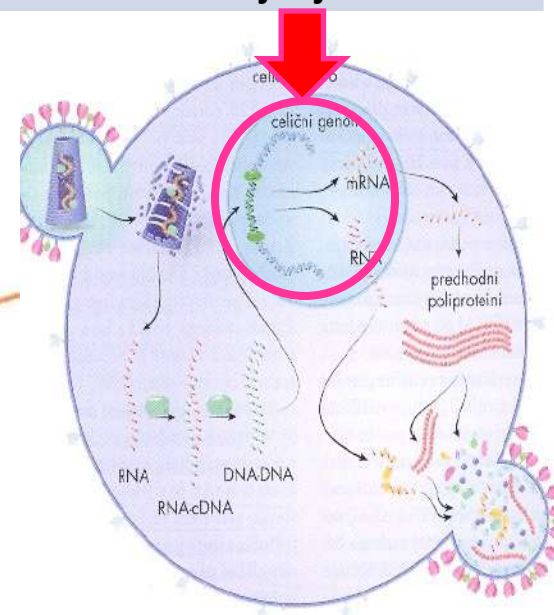
HCV

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.



DELOVANJE

učinkovin proti HBV

Entekavir

TAF (Tenofovir alafenamid)

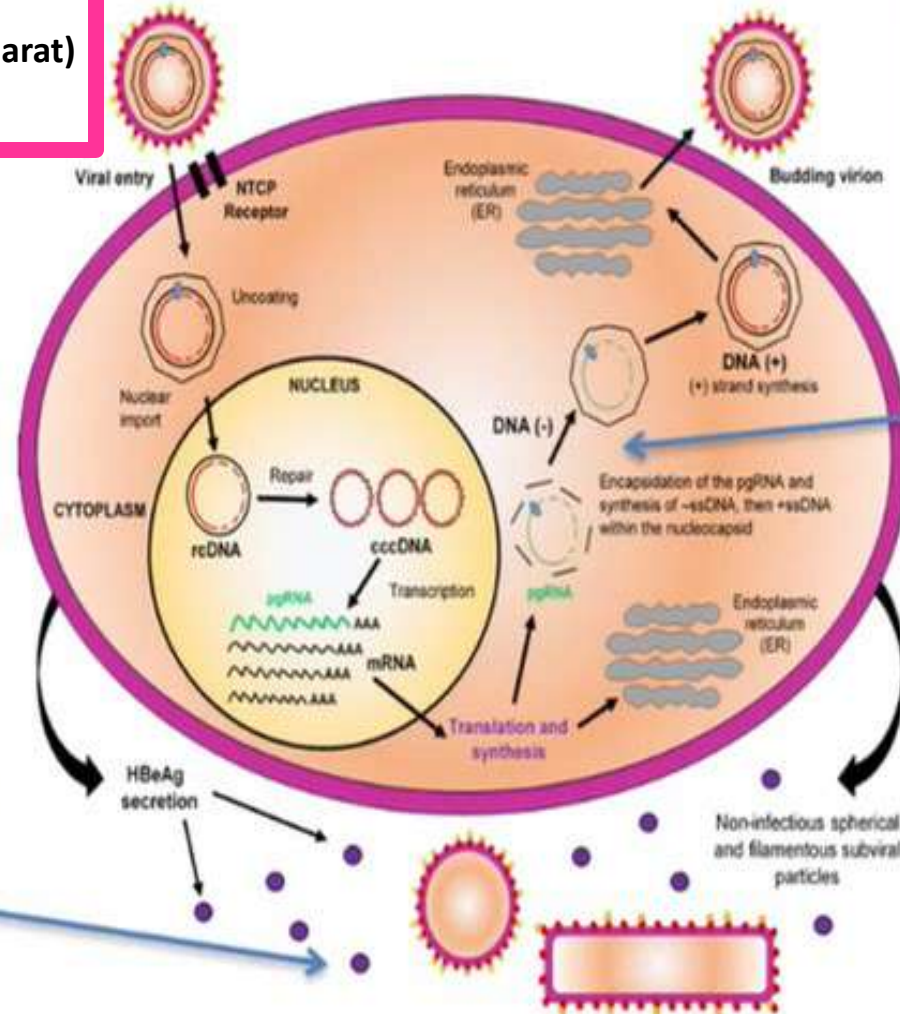
TDF (Tenofovir disoproksil fumarat)

IFN-alfa

Interferon- α Derivatives

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

Protein depletion

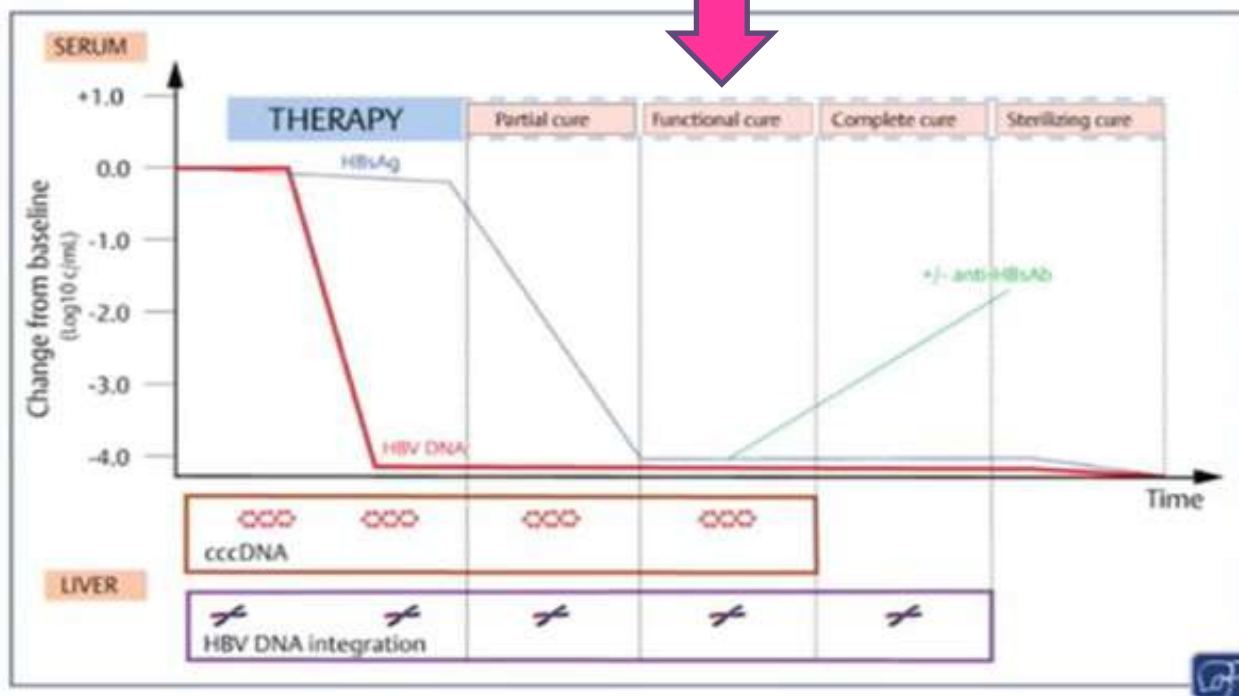
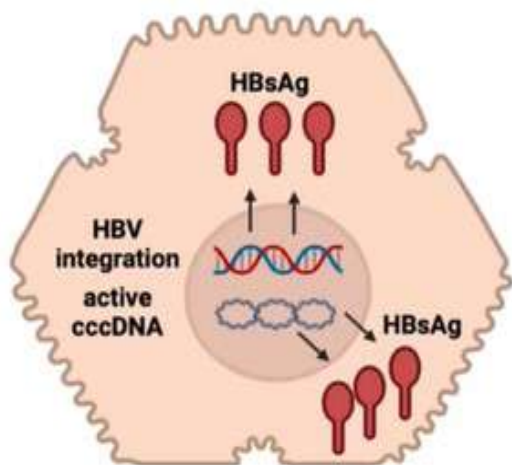


Nucleos(t)ide Analogues [NUCs]

Lamivudine, telbidvudine, adefovir, entecavir and tenofovir inhibit reverse transcription

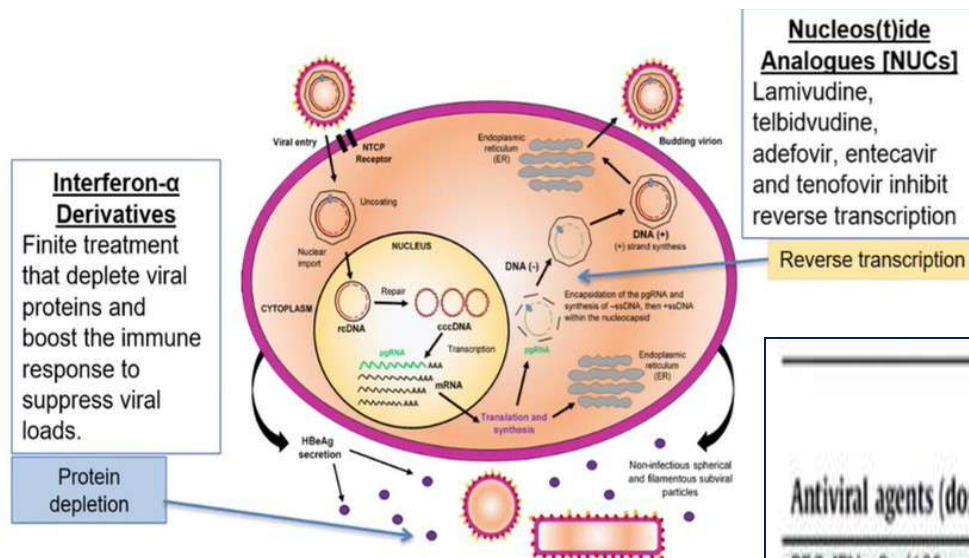
Reverse transcription

Učinkovitost zdravljenja hepatitisa B



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

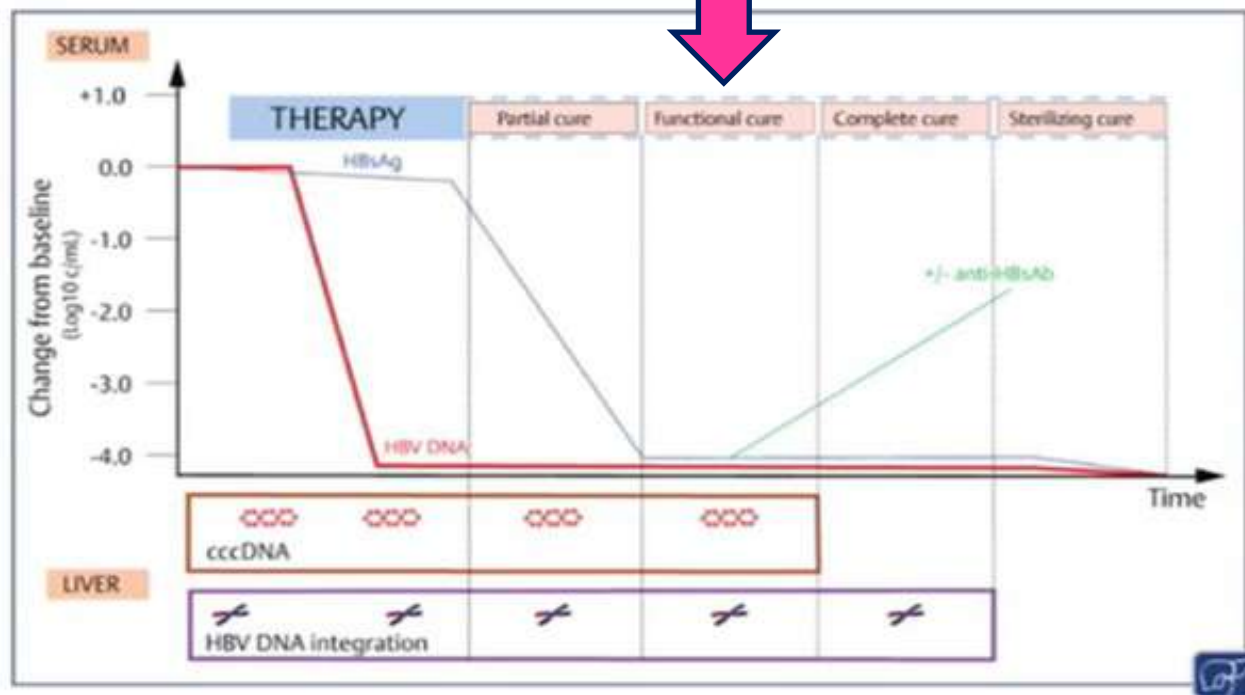
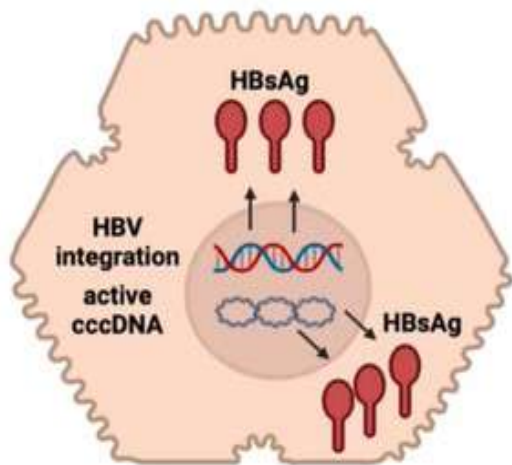
Učinkovitost zdravljenja hepatitisa B (odstranitev HBsAg)



Antiviral agents (dose)	HBsAg seroclearance (%)	
	HBeAg-positive	HBeAg-negative
PEG-IFNα-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)

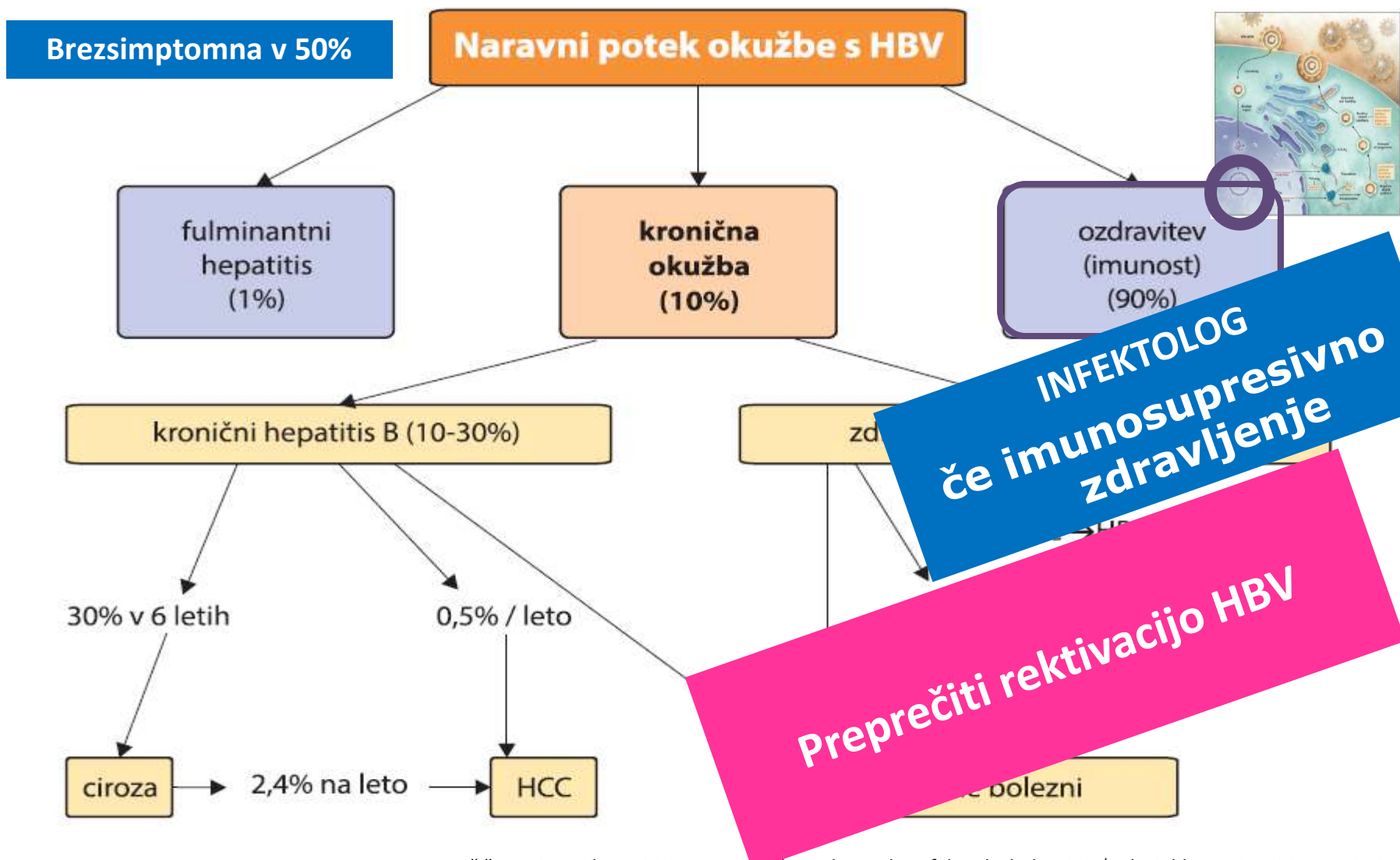
Naslednji izziv zdravljenja hepatitisa B:

Funkcionalna ozdravitev



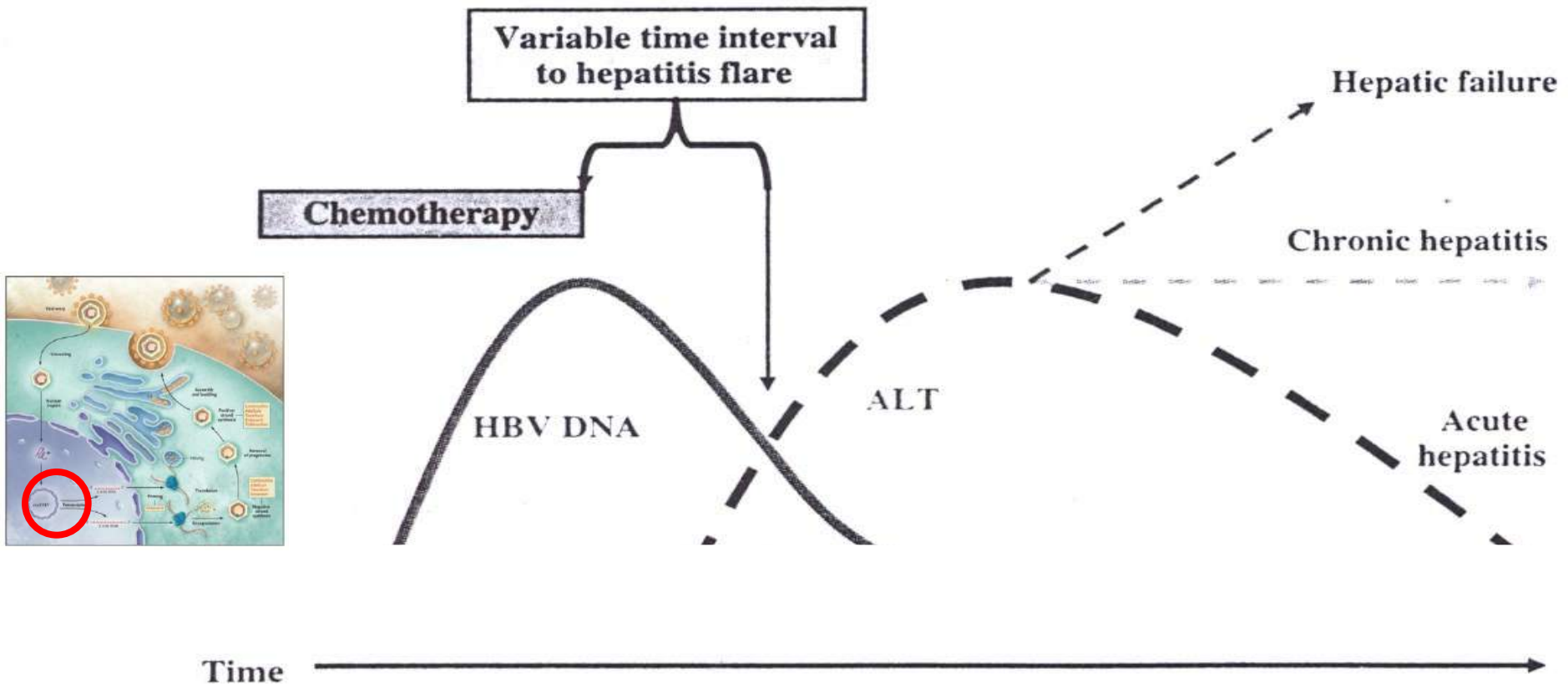
Vrsta ozdravitve	HBV DNK v serum	HBsAg	anti-HBs	cccDNA	Integrirana HBV DNK
Delna	-	+	-	+	+
Funkcionalna	-	-	±	+	+
Sterilizacijska	-	-	+	-	-

Okužba s HBV je najpogostejše spolno prenesena



Preprečevanje reaktivacije hepatitisa B

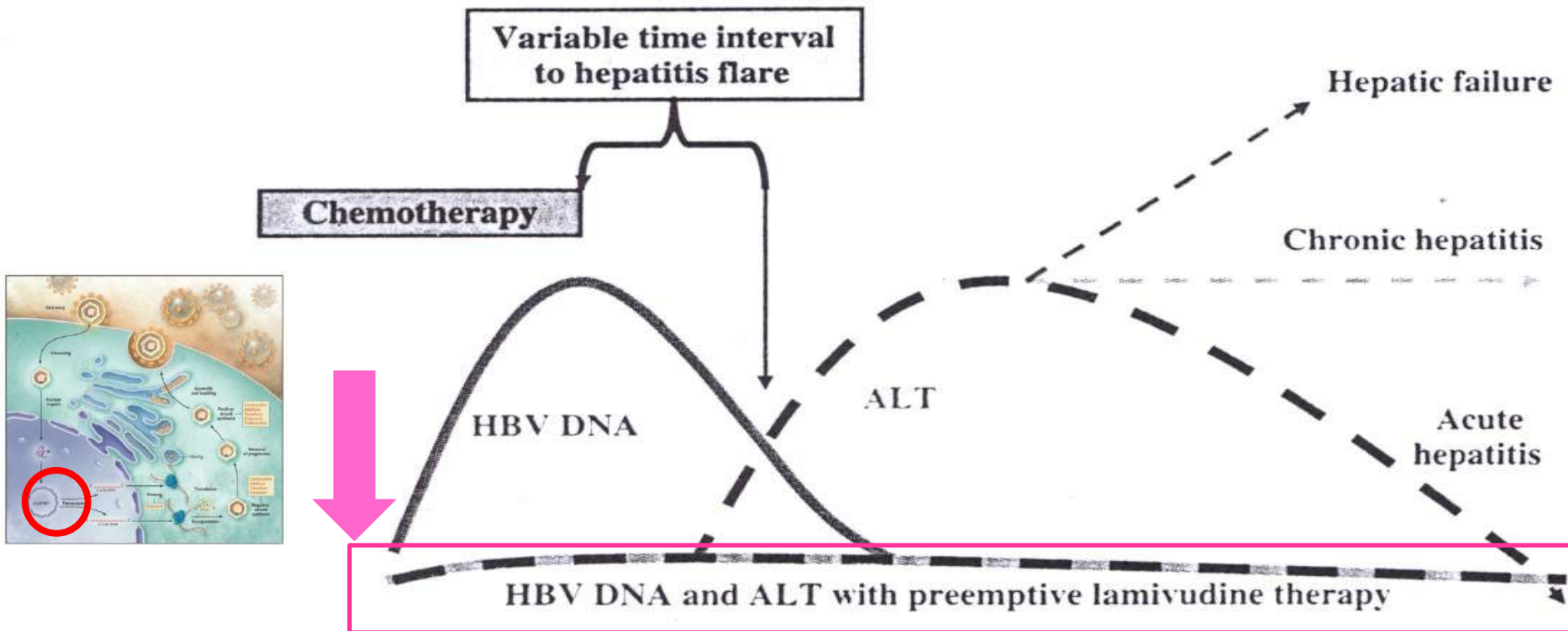
pri bolnikih na imunosupresivnem zdravljenju



Preprečevanje reaktivacije hepatitisa B

pri bolnikih na imunosupresivnem zdravljenju

Uvedba kemoprofilakse



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

Hepatitis D

- **Globalno: 13%** HBsAg+ oseb je bilo izpostavljenih okužbi s HDV
20 milijonov ljudi je prizadela okužba s HDV
- **Pojavnost v Evropi NARAŠČA:** migranti iz endemičnih področij
- Kronični hepatitis D: **najhujši potek** virusnega hepatitisa

Hepatitis D

**“Refleksno testiranje” na HDV
VSEH HBsAg-pozitivnih**

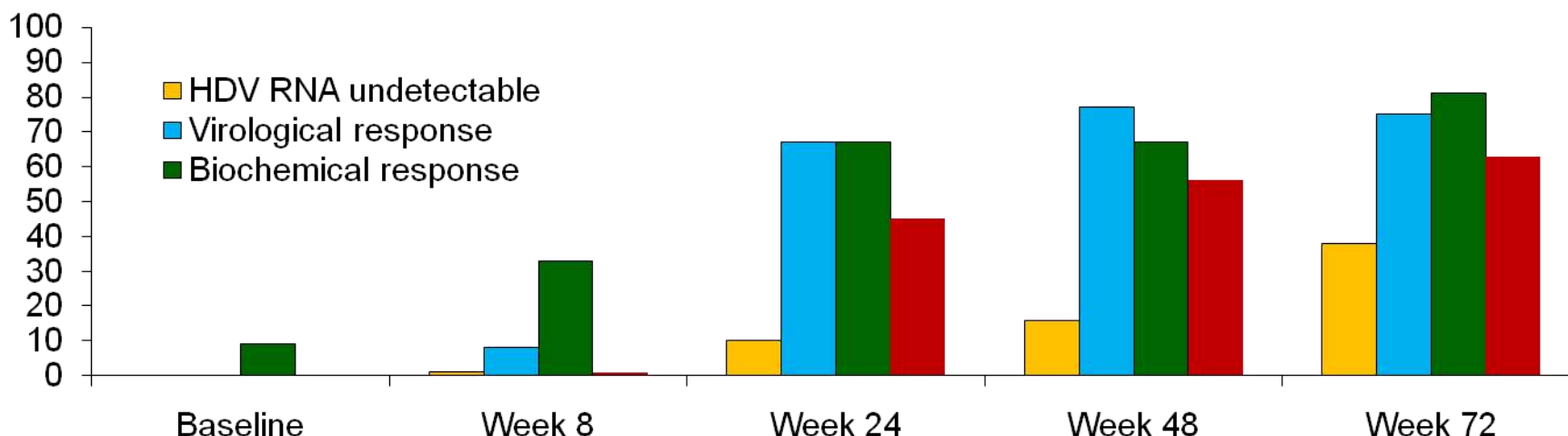
45% HBsAg+ oseb je bilo izpostavljenih okužbi s HDV

20 milijonov ljudi je prizadela okužba s HDV

- **Pojavnost v Evropi NARAŠČA:** migranti iz endemičnih področij
- Kronični hepatitis D: **najhujši potek** virusnega hepatitisa

Zdravljenje hepatitisa D

Novo zdravilo: Bulevirtid (BLV) - zaviralec vstopa HBV-HDV v hepatocit



SLOVENIJA 2023:

HDV-pozitivni: **3**

Iz endemičnih področij: **3**

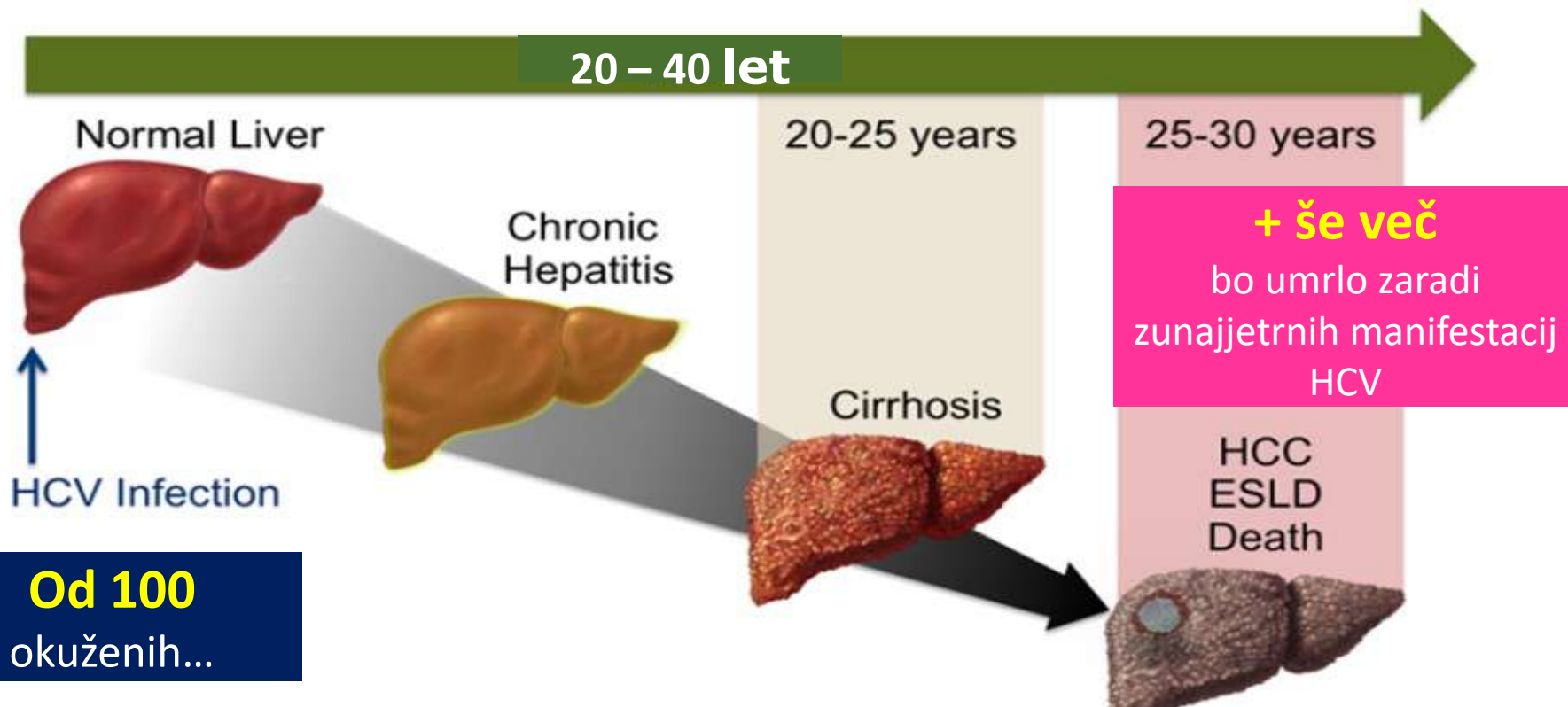
Bulevirtide: 2

Hepatitis C

ZDRAVLJENJE: OZDRAVLJIV !!!

HEPATITIS C

Naravni potek okužbe



Od 100
okuženih...

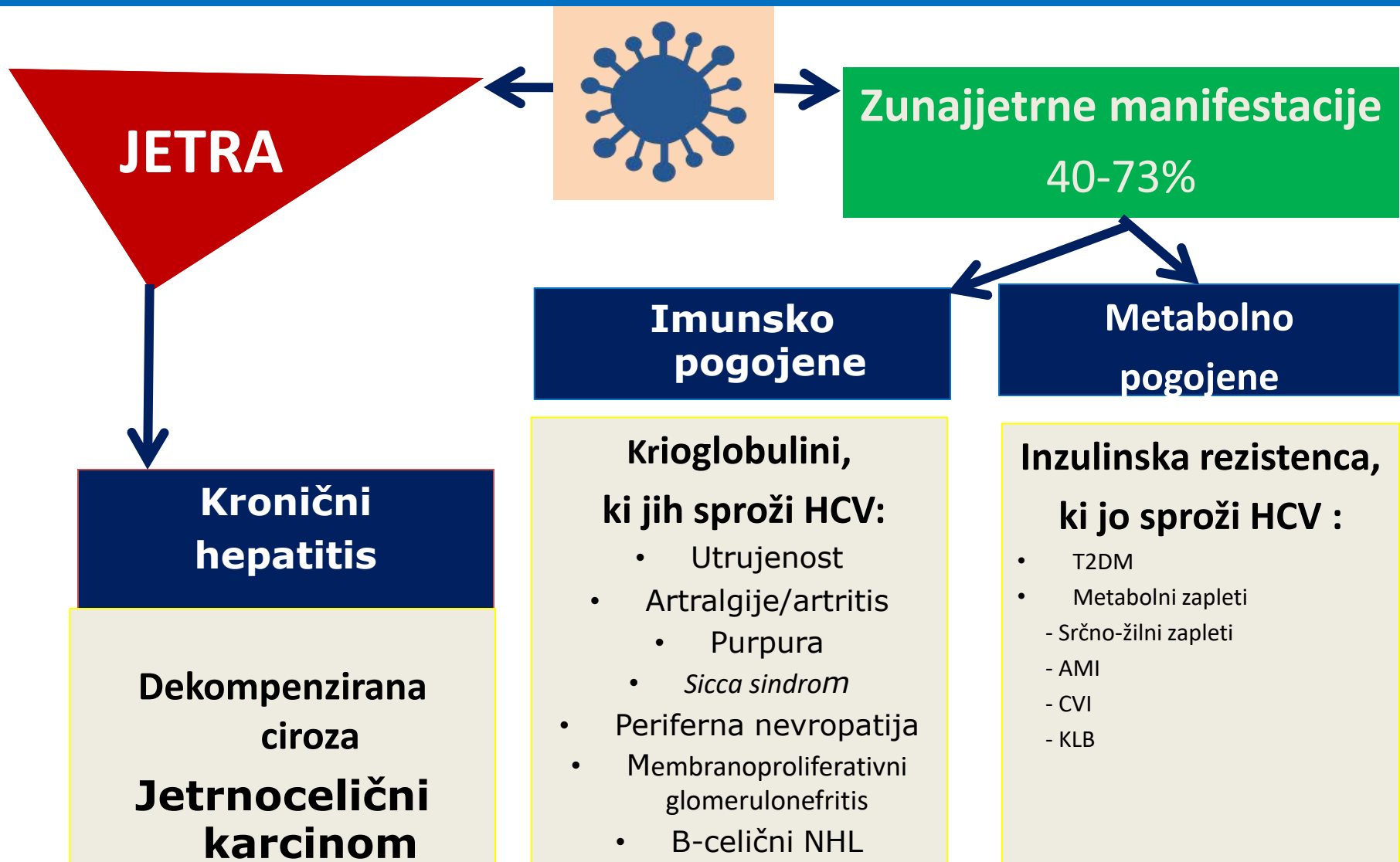
75-80
bo razvilo
kronično okužbo...

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

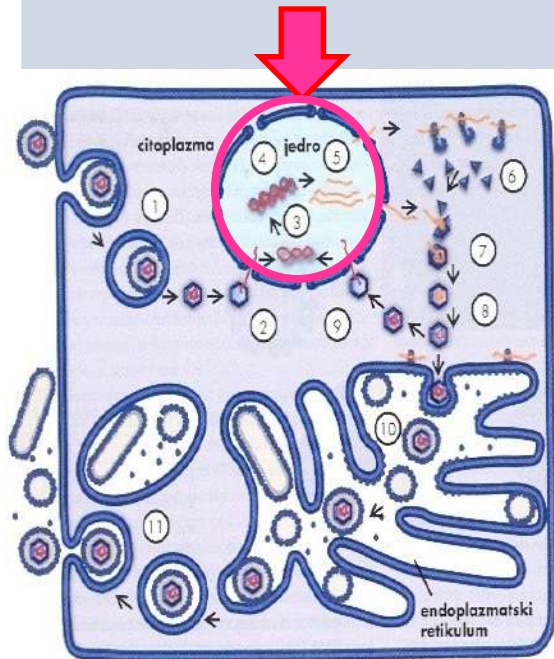


UČINKOVITOST protivirusnih zdravil

Pomnoževalni krog HCV, HBV, HIV

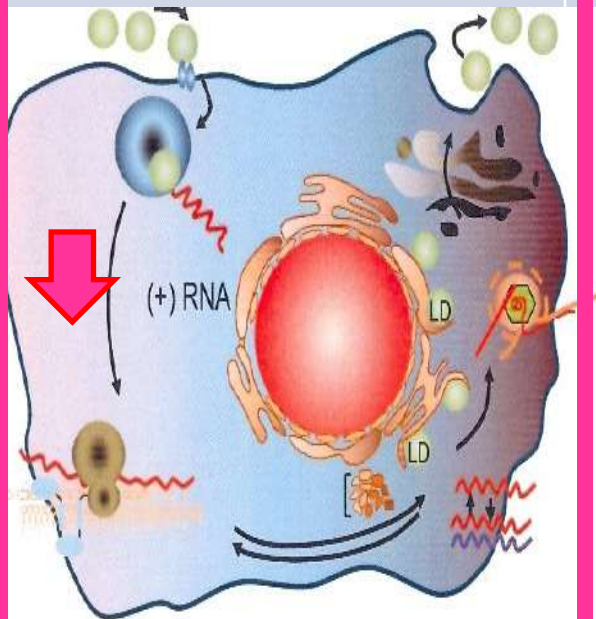
HBV

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



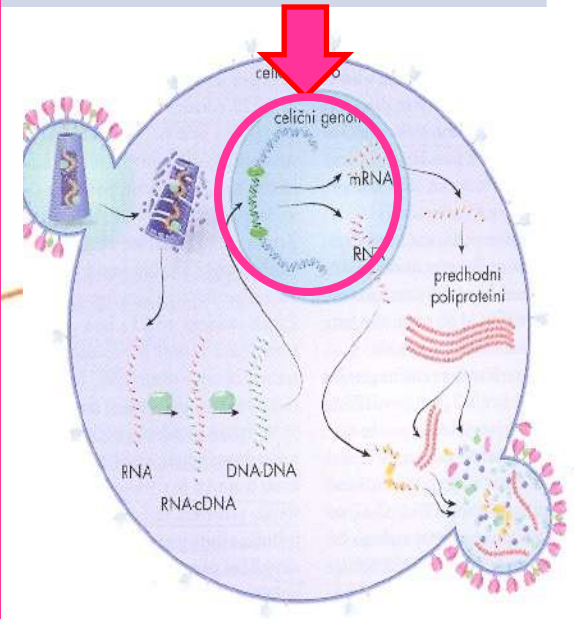
HCV

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



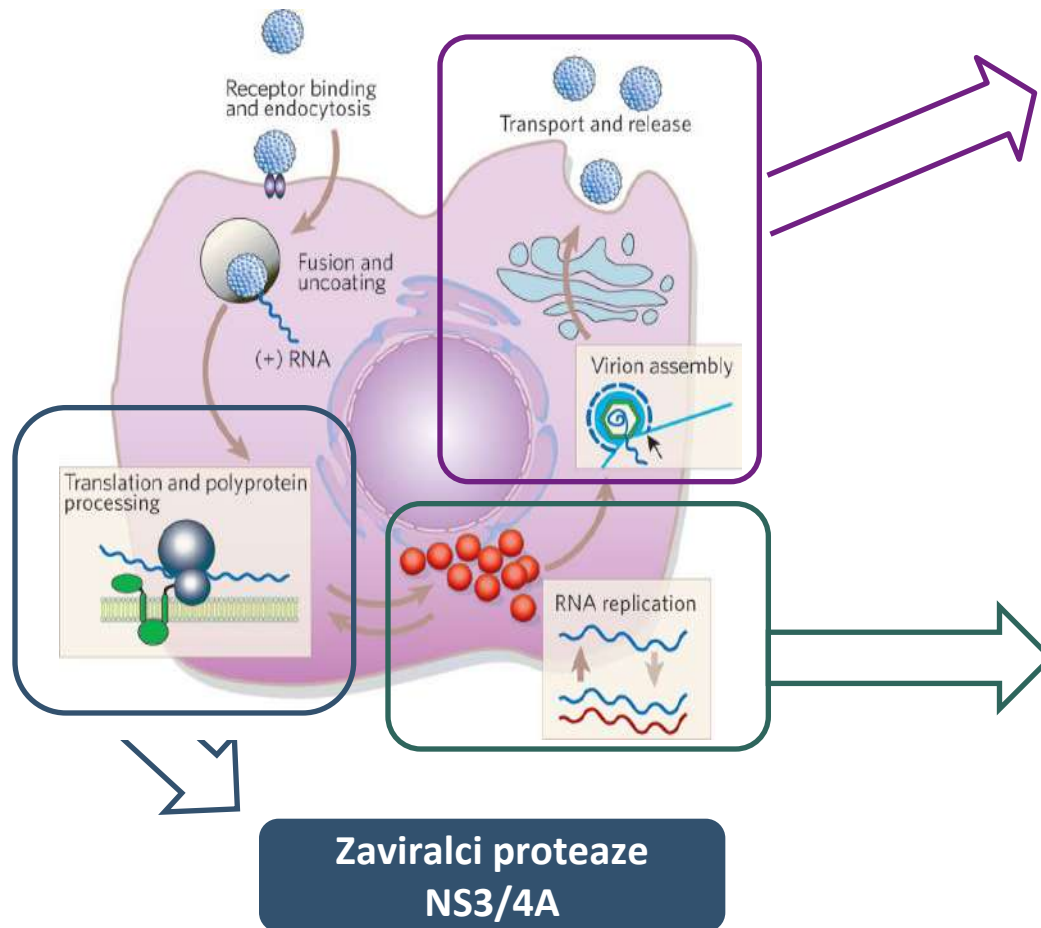
HIV

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



Proti HCV neposredno delujoče 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)*

Voxilaprevir (VOX)

Simeprevir (SMV)

Narlaprevir (NAR)

Asunaprevir (ASV)

Grazoprevir (GZR)

Glecaprevir (GLE)

Paritaprevir (PTV)

Sodobno zdravljenje hepatitisa C:

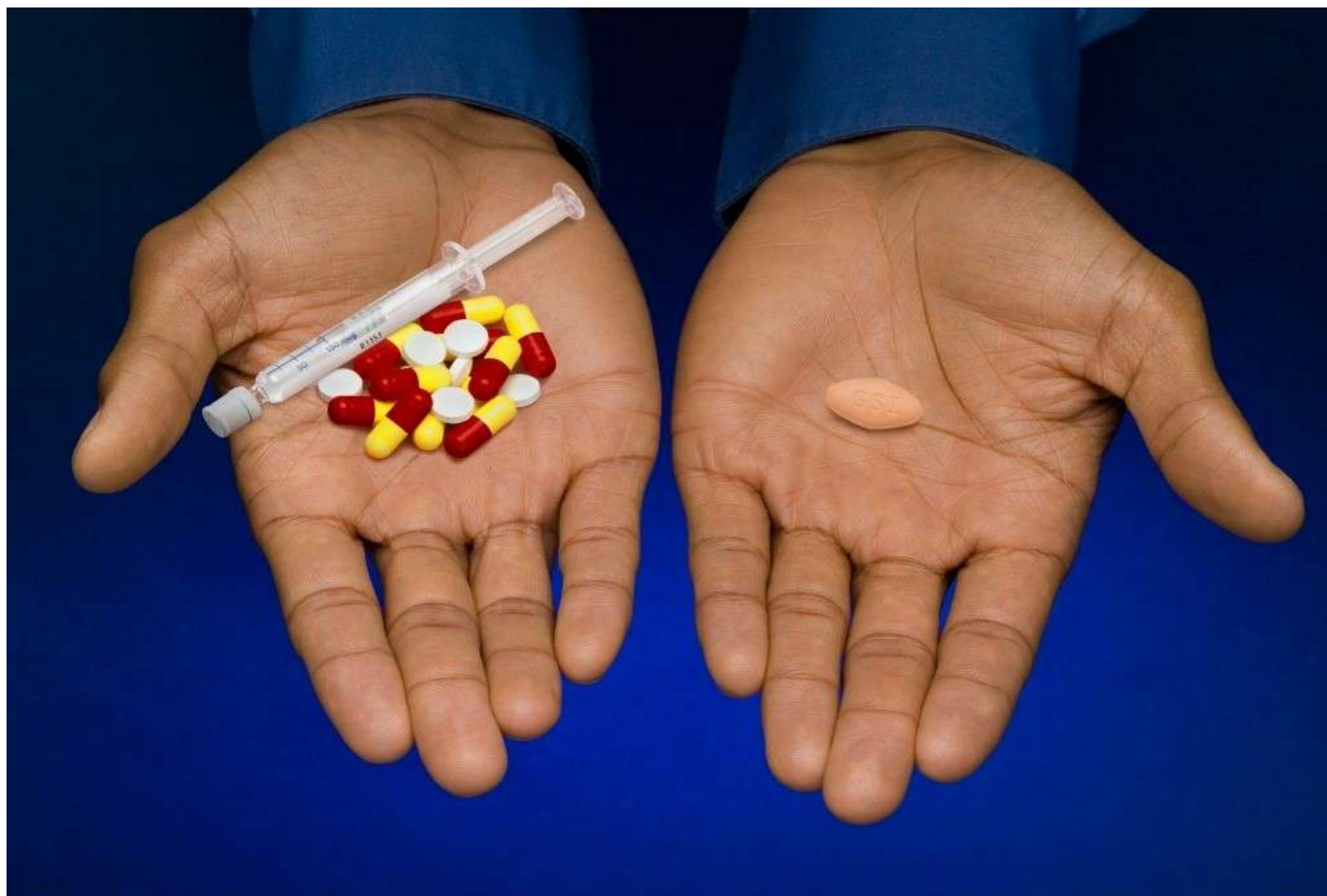
OZDRAVITEV

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

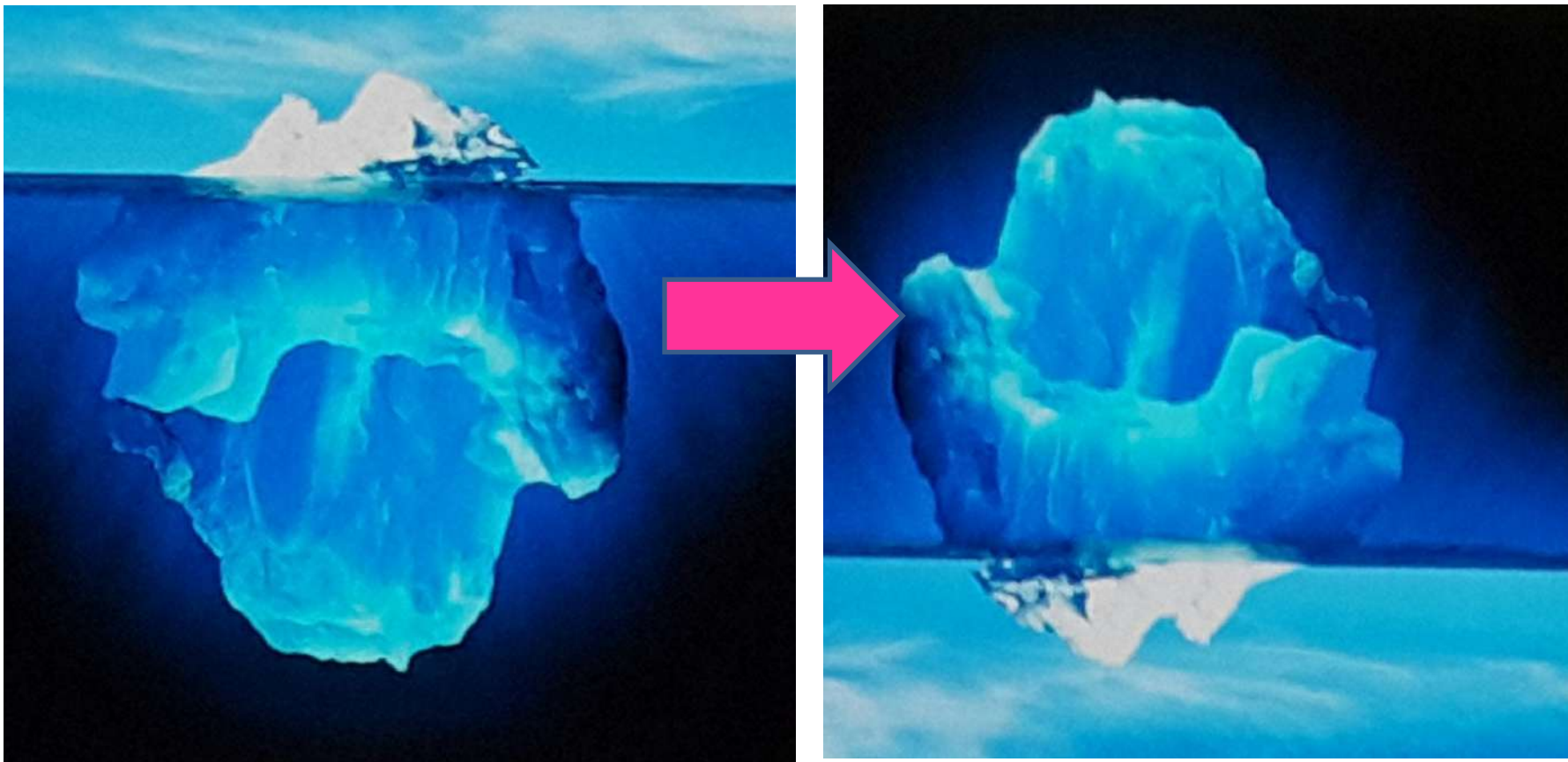
Učinkovito, varno in bolniku prijazno zdravljenje



2000-2013

2014→

HBV, HCV, HIV: Brezsíмптомna 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

ALI
IN

- Nepojasnjeno dalj časa trajajoče slabo počutje
- Nepojasnjena dolgotrajna izčrpavajoča utrujenost
- Nepojasnjena tiščeča bolečina v zgornjem delu trebuha
- Nepojasnjeno spahovanje in naperjanje 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

ZNAKI

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

ALI
IN

Testirati na anti-HCV

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 nezaščiten 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 tiščobo 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
hepatitisih

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