

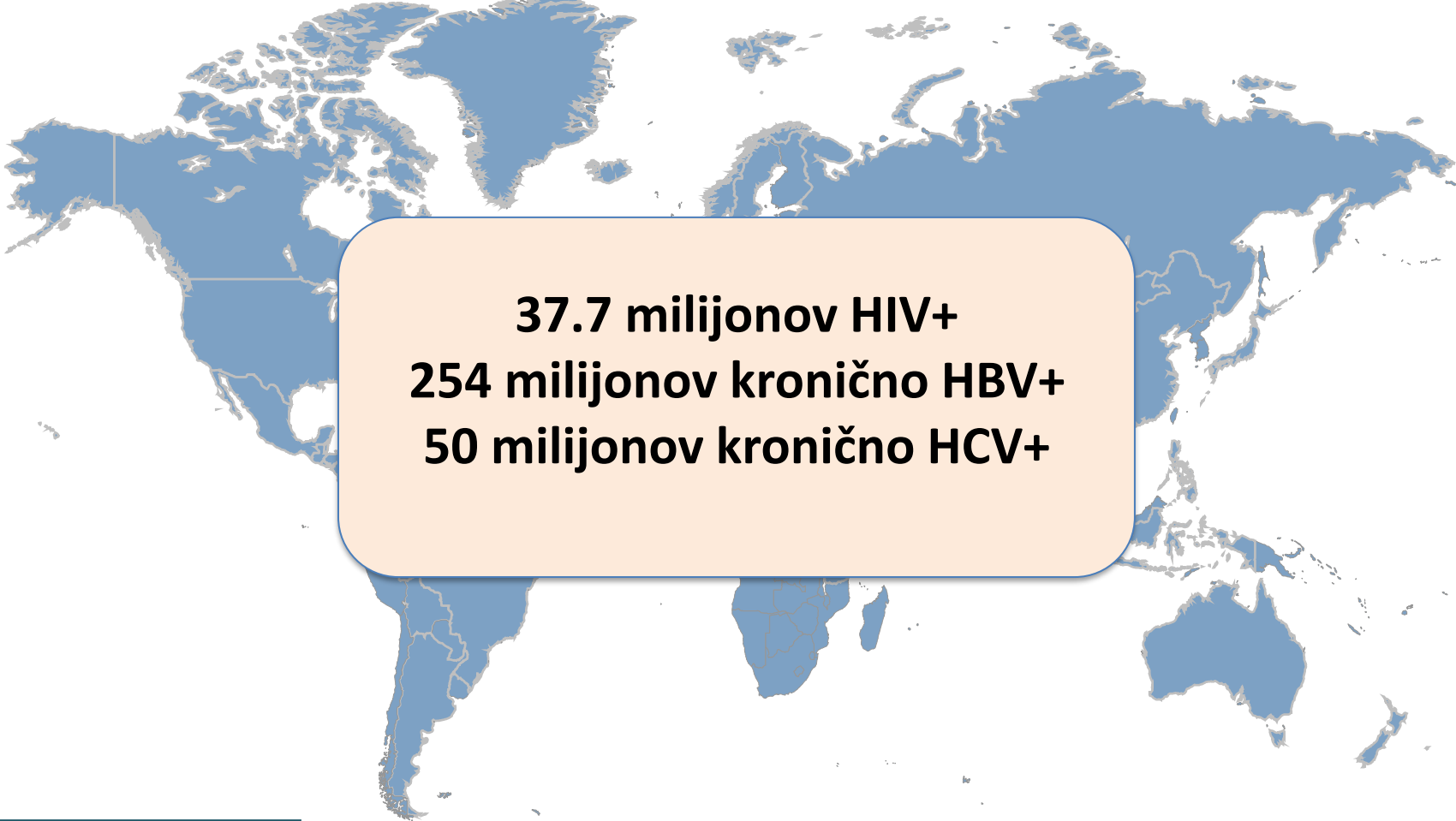
S KRVJO PRENOSLJIVE BOLEZNI

Prof. dr. Mojca Matičič, dr. med.

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

Podiplomski tečaj PROTIMIKROBNEGA ZDRAVLJENJA
Maj 2024

Breme okužb s HBV, HCV, HIV v svetu

A world map in a light blue color is shown in the background. Overlaid on the map is a light orange rounded rectangular box containing text. The text lists the number of people living with HIV, chronic HBV, and chronic HCV worldwide.

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 ↑

Pojavnost HBV, HCV, HIV v Sloveniji

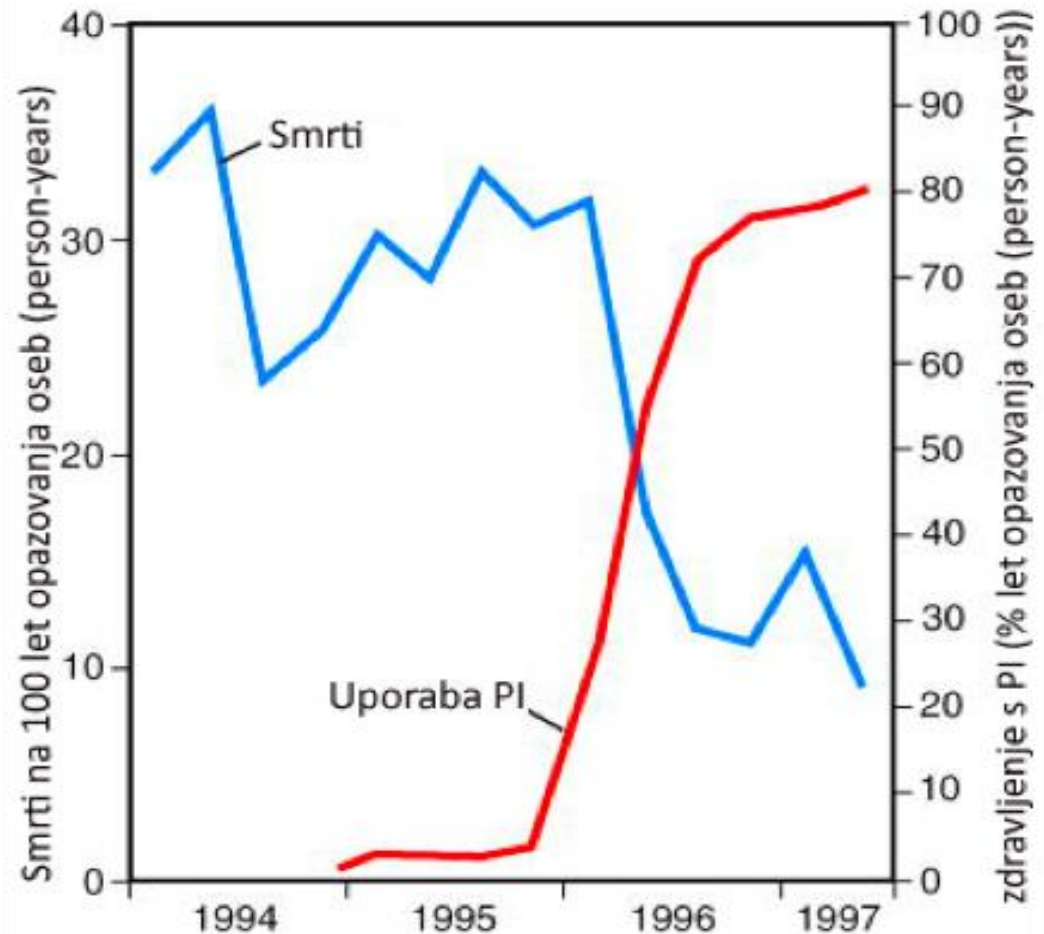
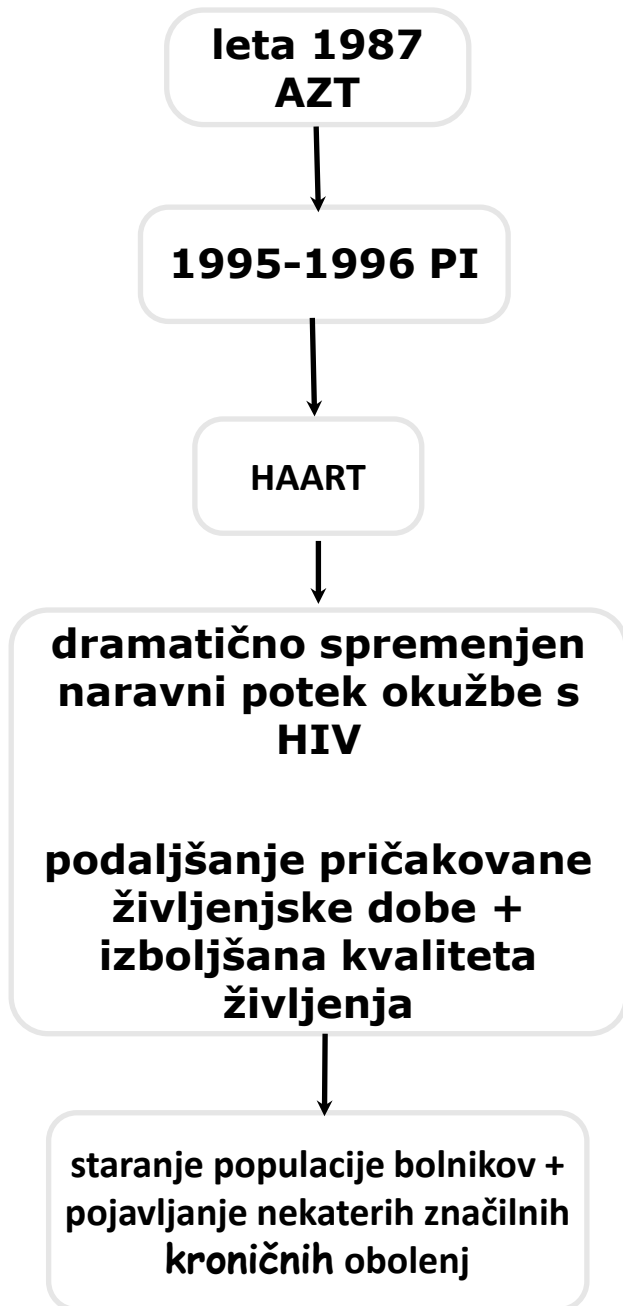
- **Hepatitis B (HBsAg):** ocenjeno pod 0.5%
- **Hepatitis C (anti-HCV):** ocenjeno na 0.07 %
 - OID 9-30%
 - darovalci krvi 0.000%
- **HIV (anti-HIV):** anonimno nevezano testiranje
 - splošna populacija: 0.01%
 - populacija z visokim tveganjem:
 - MSM 0-3.4%
 - OID 0-0.7%
 - SPO 0-0.5%

Okužba s HIV

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

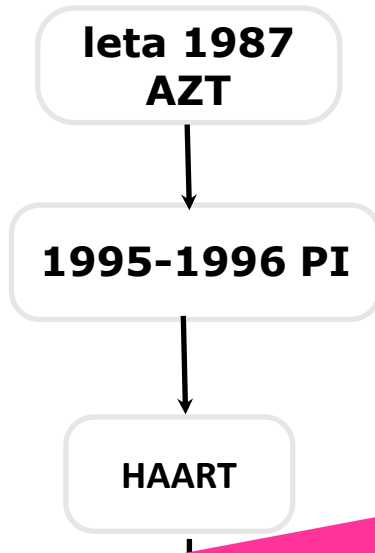
Protiretrovirusne učinkovine

Zdravila za zdravljenje HIV/aidsa



Protiretrovirusne učinkovine

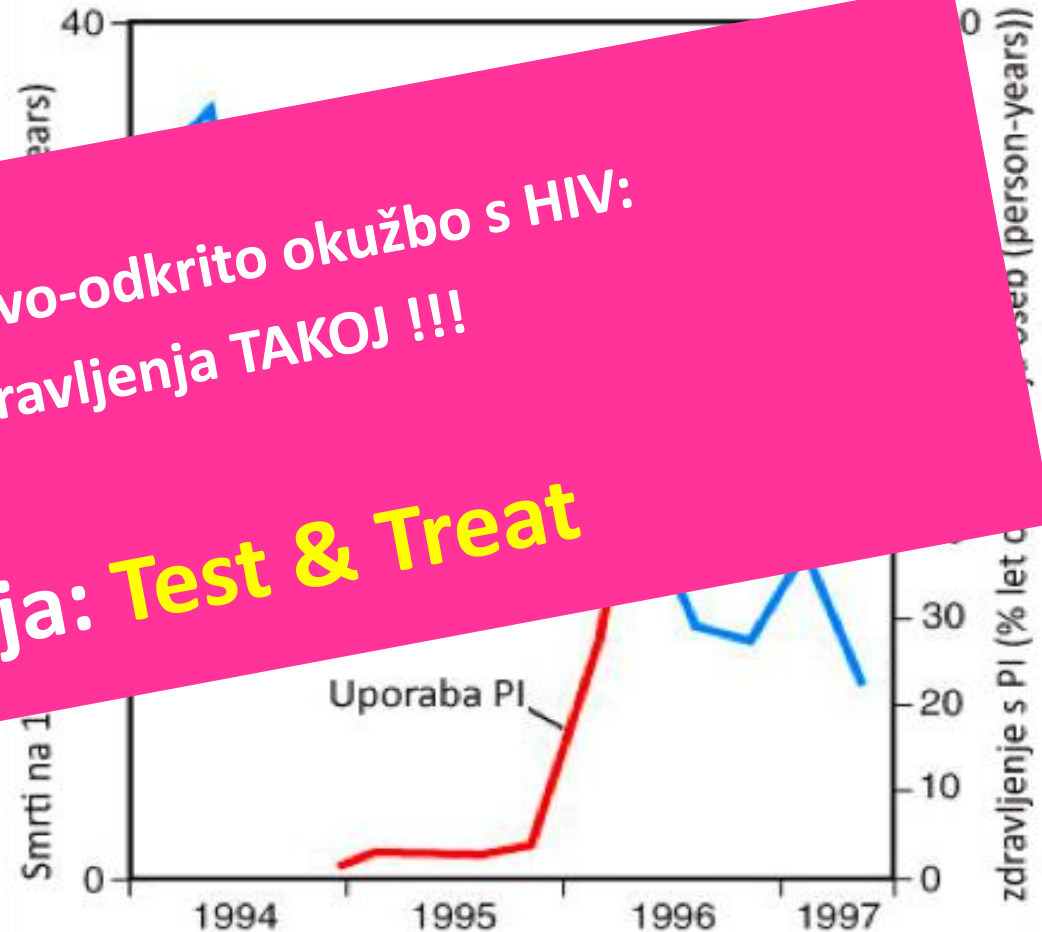
Zdravila za zdravljenje HIV/aidsa



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

Strategija: **Test & Treat**

staranje populacije bolnikov +
 pojavljanje nekaterih značilnih
 kroničnih obolenj

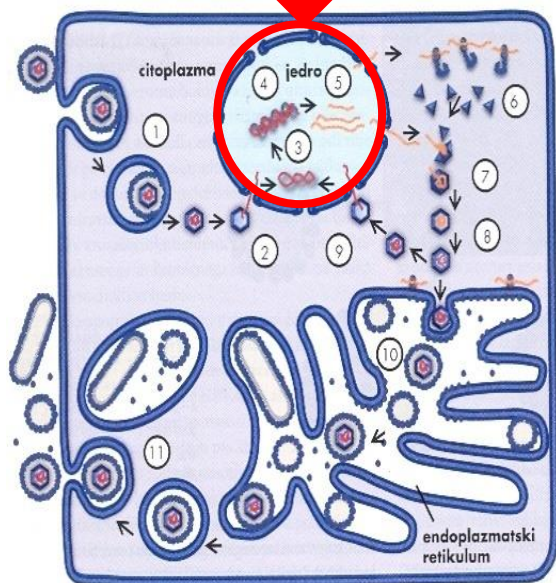


UČINKOVITOST protivirusnih zdravil

Pomnoževalni krog HCV, HBV, HIV

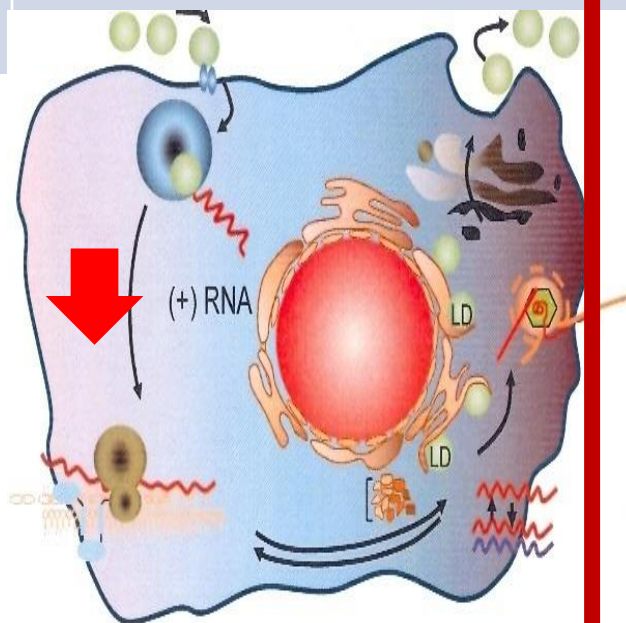
HBV

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



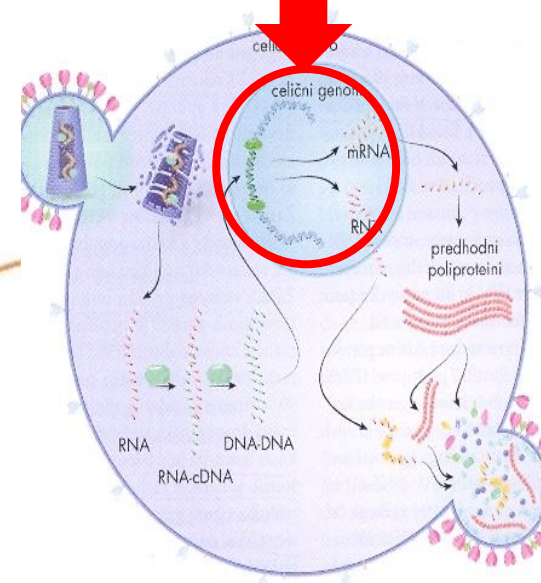
HCV

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

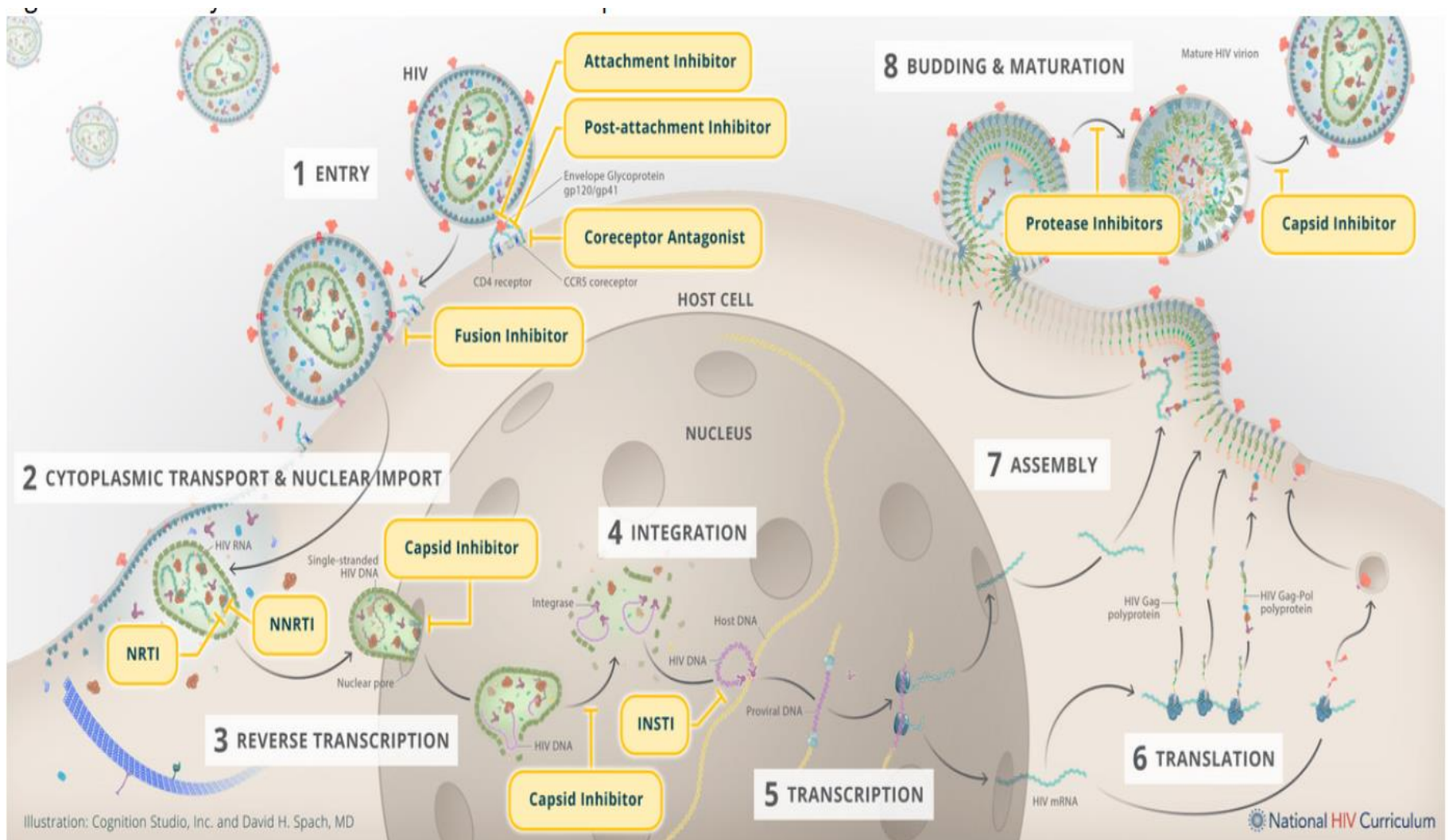


HIV

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 preferred regimens for most people with HIV, or they have less supporting evidence. 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)

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

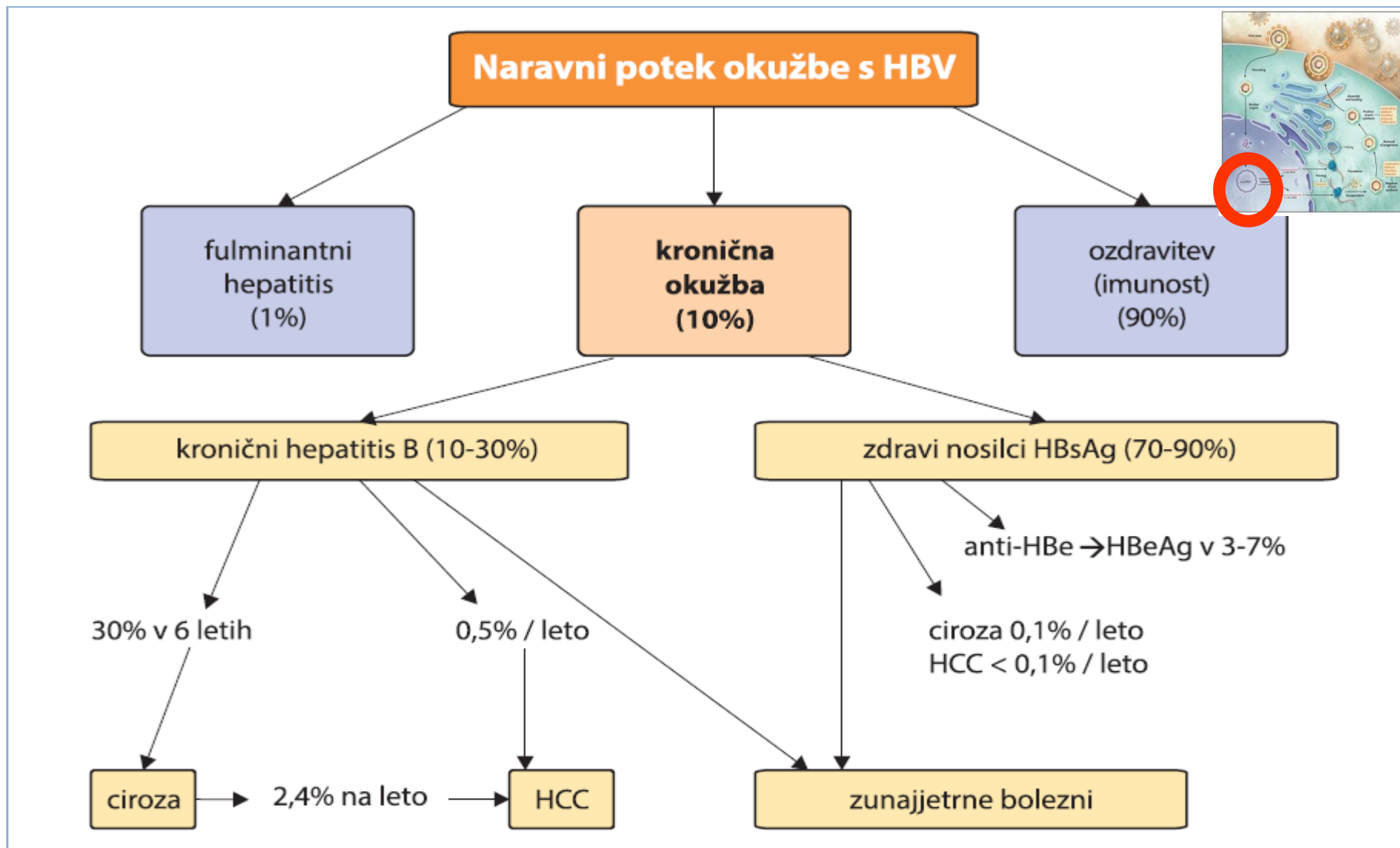
Hepatitis B

CEPLJENJE: učinkovito/imunogeno/varno prepreči okužbo s HBV

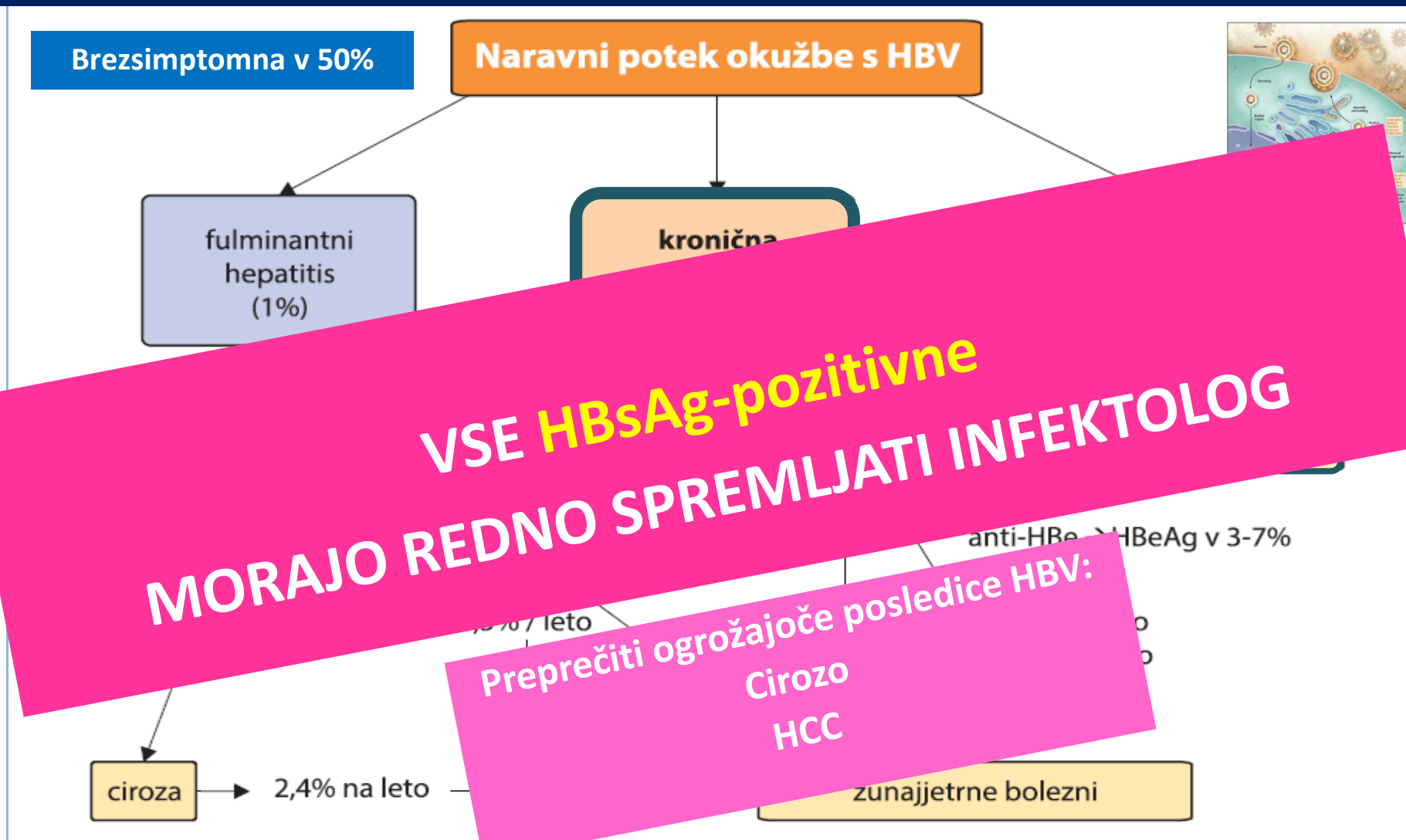
ZDRAVLJENJE: NI ozdravljiv, je obvladljiv

- prepreči ogrožajoče zaplete
- prepreči reaktivacijo HBV

Naravni potek akutne okužbe s HBV pri odraslem



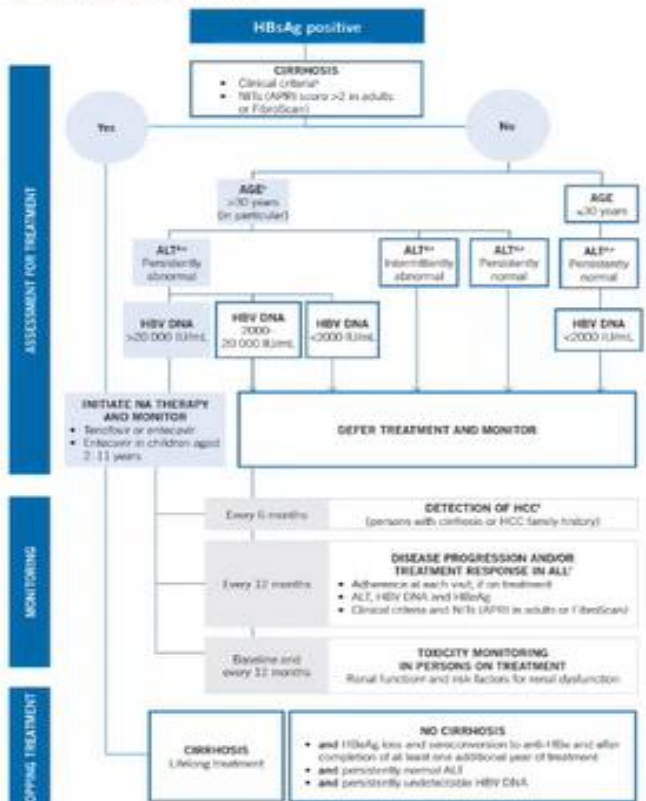
Naravni potek akutne okužbe s HBV pri odraslem



Smernice zdravljenja hepatitisa B

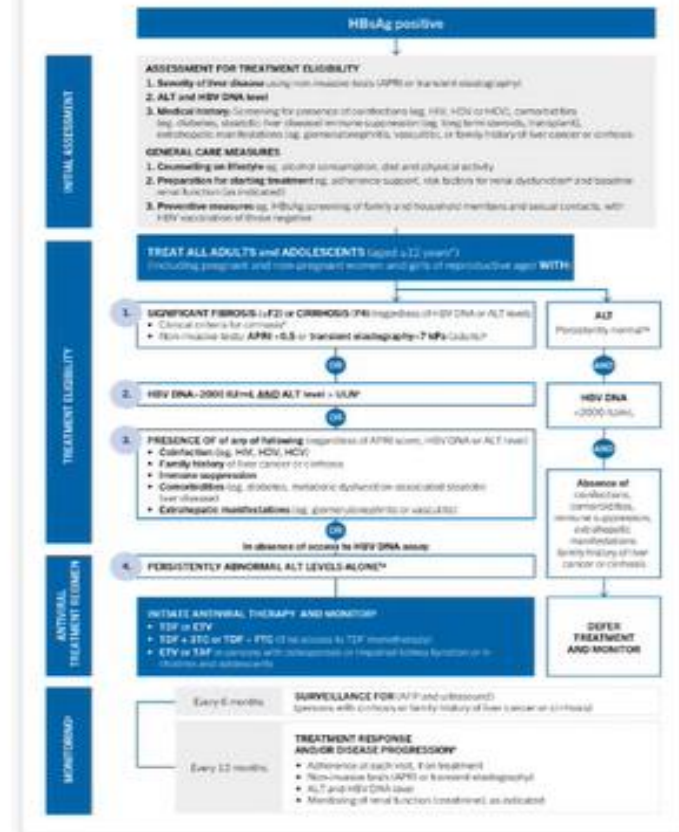
2015

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*

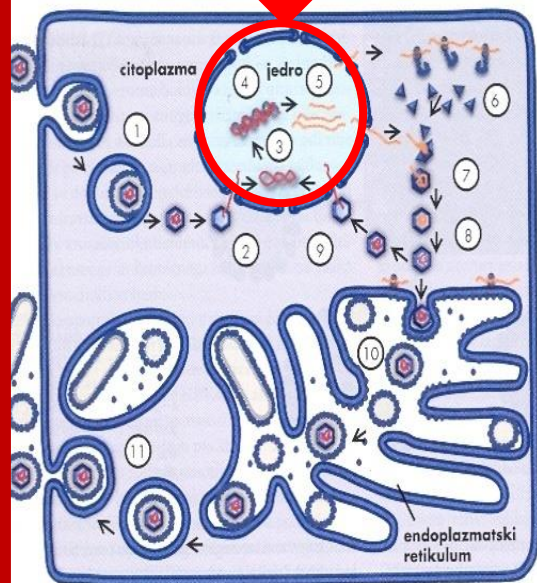


UČINKOVITOST protivirusnih zdravil

Pomnoževalni krog HCV, HBV, HIV

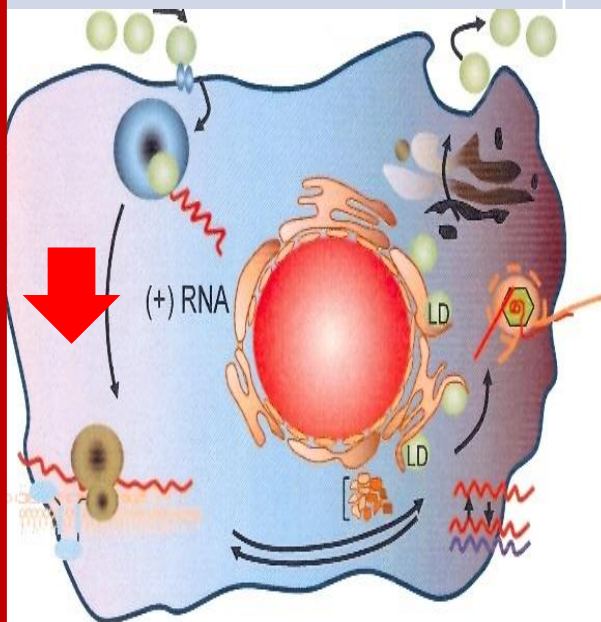
HBV

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



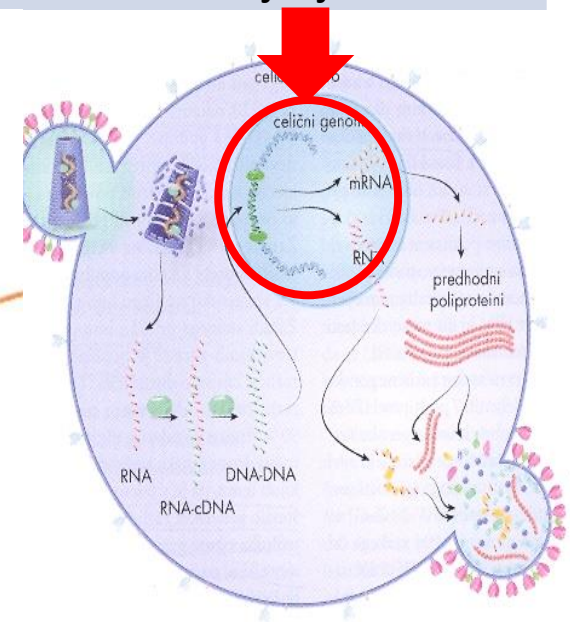
HCV

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

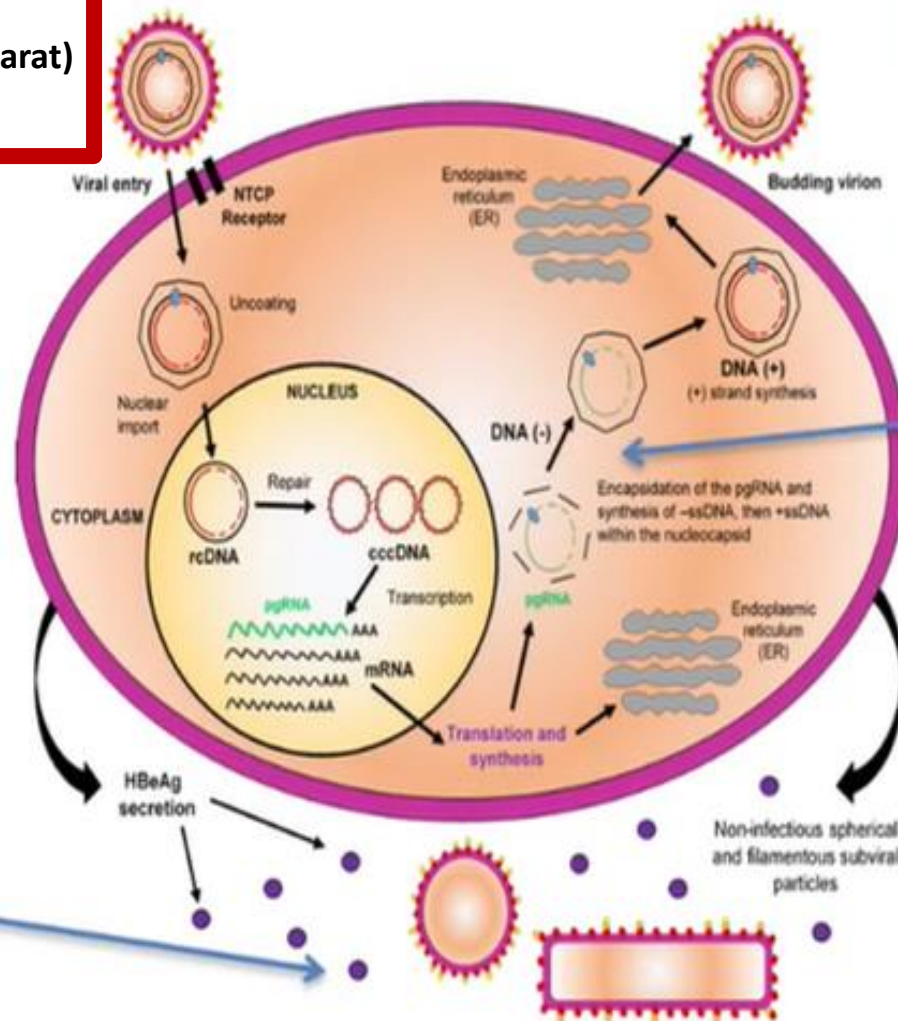
**Nucleos(t)ide
Analogues [NUCs]**

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

**Interferon- α
Derivatives**

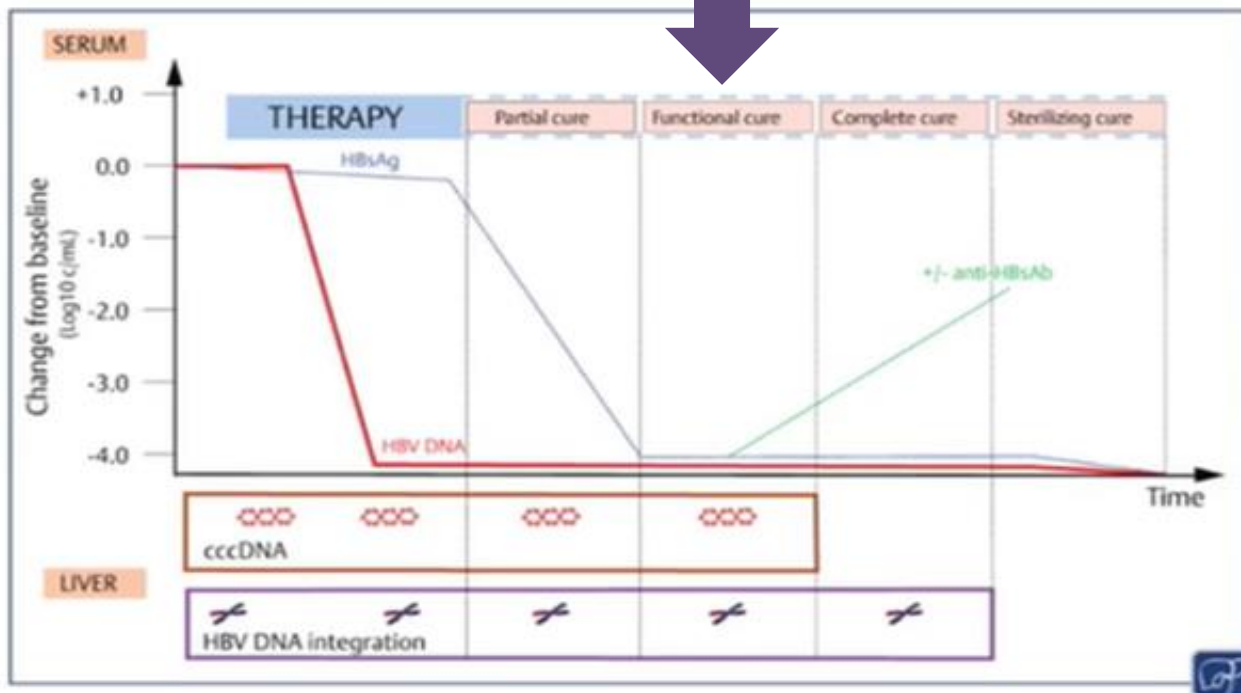
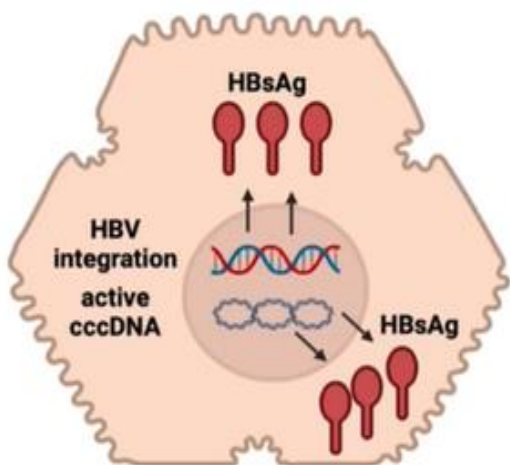
Finite treatment
that deplete viral
proteins and
boost the immune
response to
suppress viral
loads.

Protein
depletion



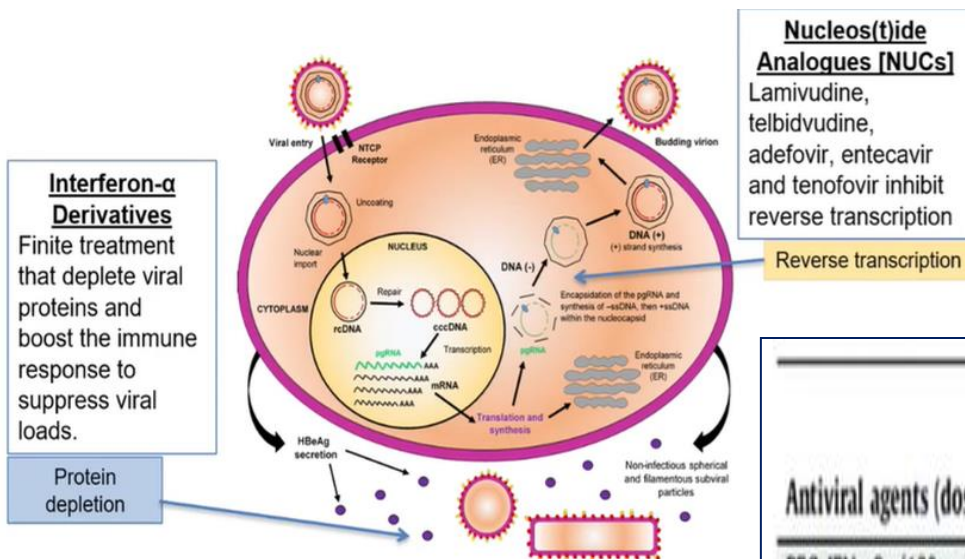
Reverse transcription

Učinkovitost zdravljenja hepatitisa B



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

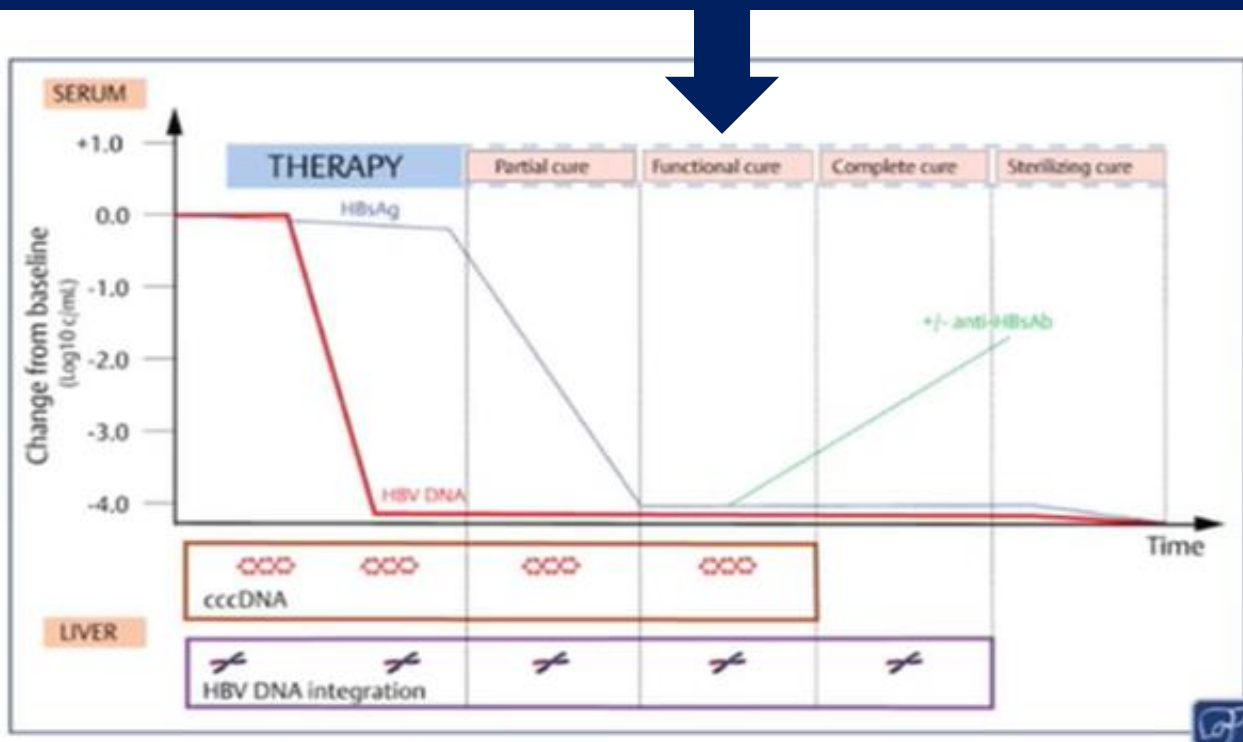
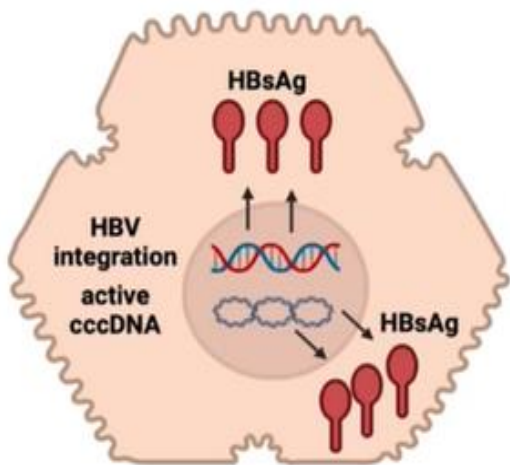
Učinkovitost zdravljenja hepatitisa B (odstranitev HBsAg)



Antiviral agents (dose)	HBsAg seroclearance (%)	
	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)

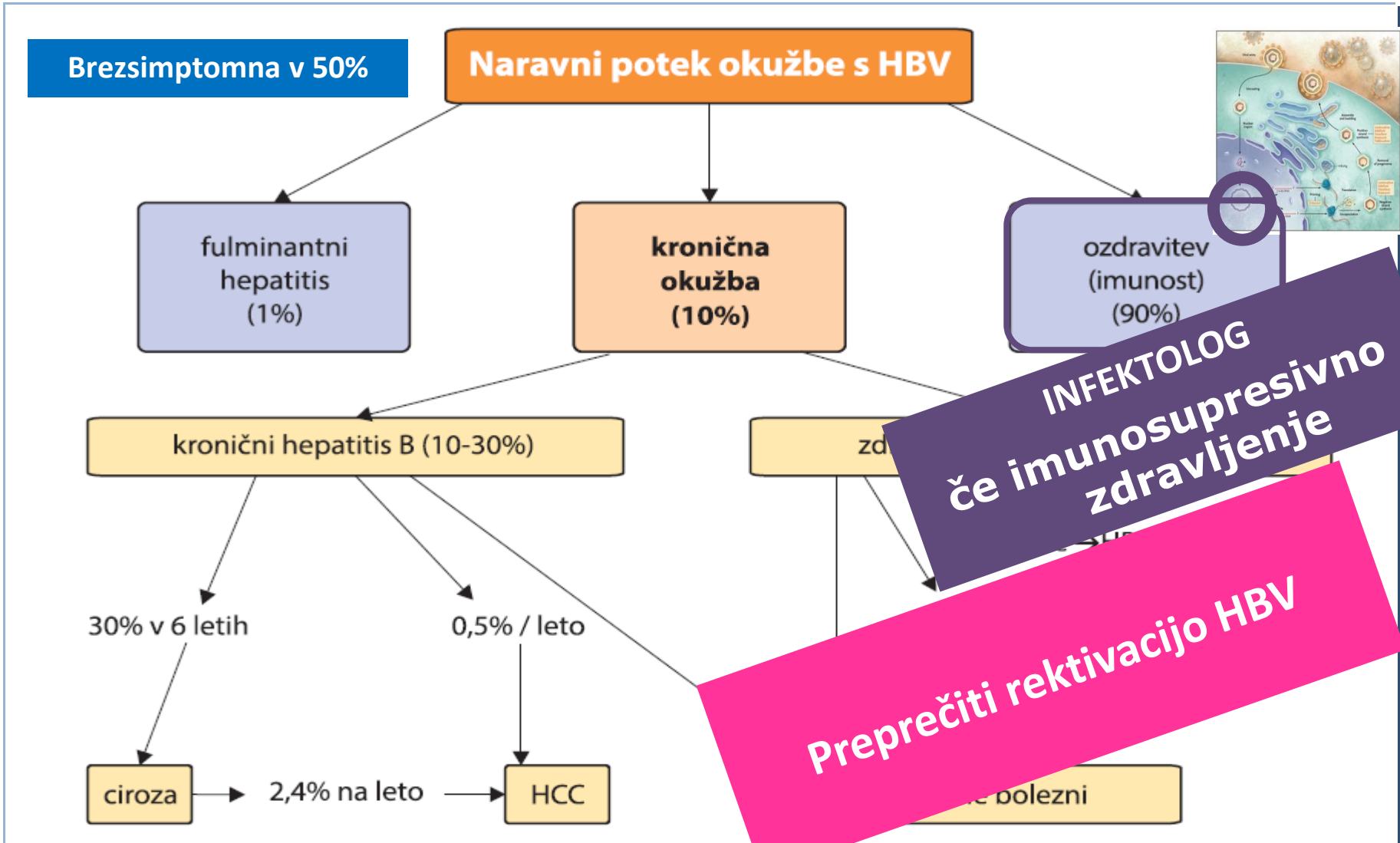
Naslednji izziv zdravljenja hepatitisa B:

Funkcionalna ozdravitev



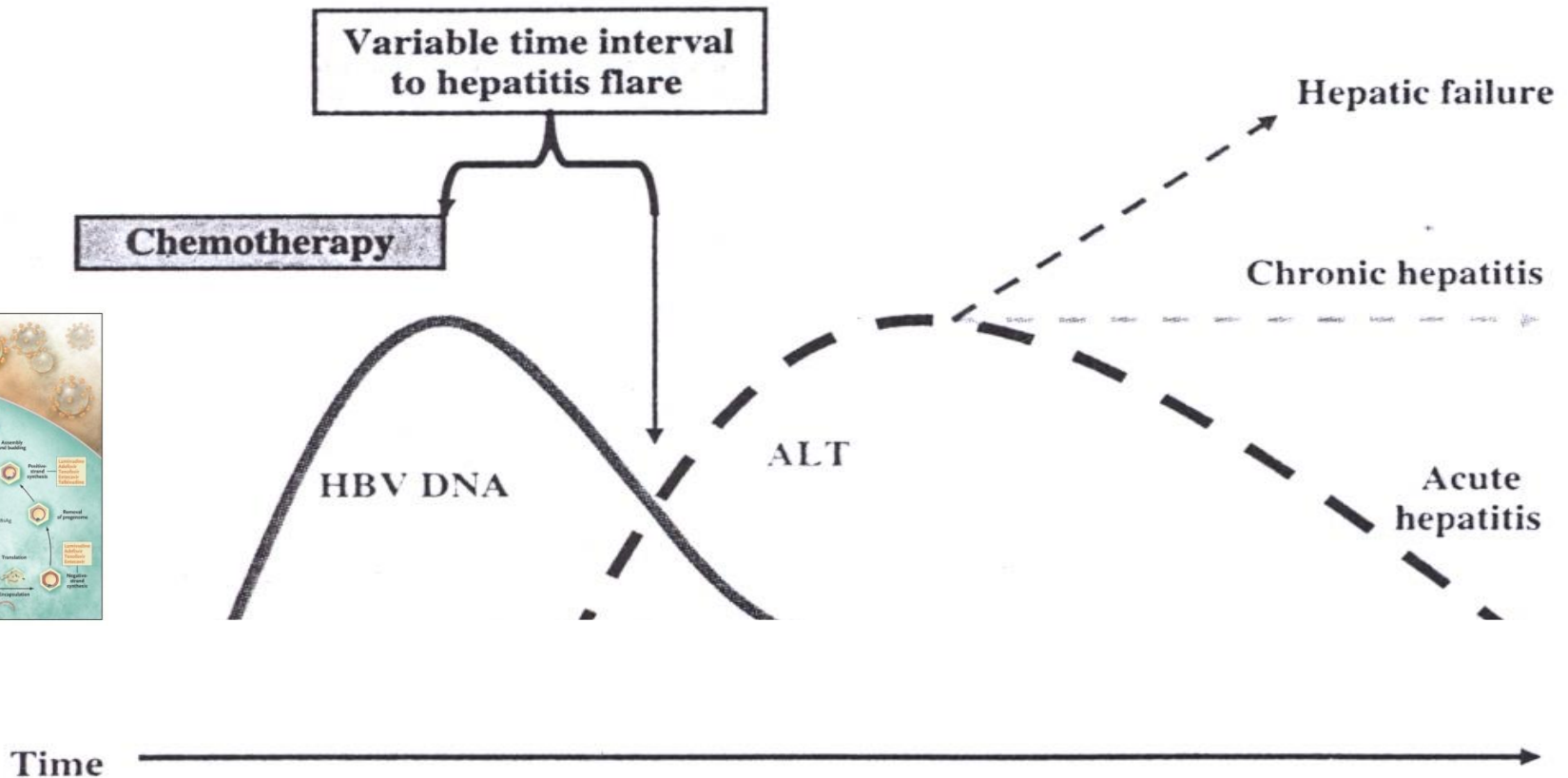
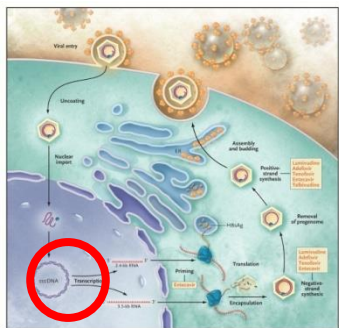
Vrsta ozdravitve	HBV DNK v serum	HBsAg	anti-HBs	cccDNA	Integrirana HBV DNK
Delna	-	+	-	+	+
Funkcionalna	-	-	±	+	+
Sterilizacijska	-	-	+	-	-

Okužba s HBV je najpogosteje spolno prenesena



Preprečevanje reaktivacije hepatitisa B

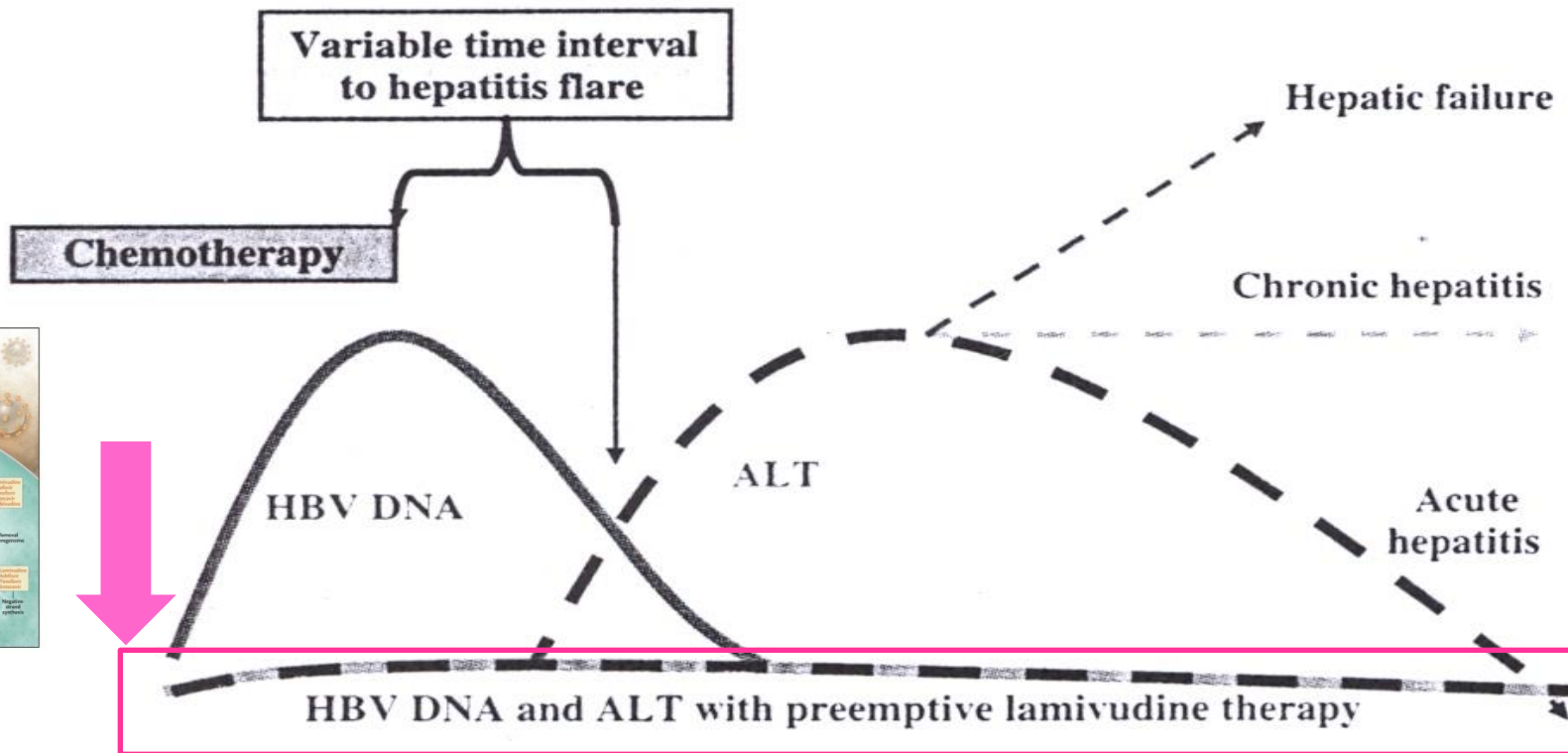
pri bolnikih na imunosupresivnem zdravljenju



Preprečevanje reaktivacije hepatitisa B

pri bolnikih na imunosupresivnem zdravljenju

Uvedba kemoprofilakse



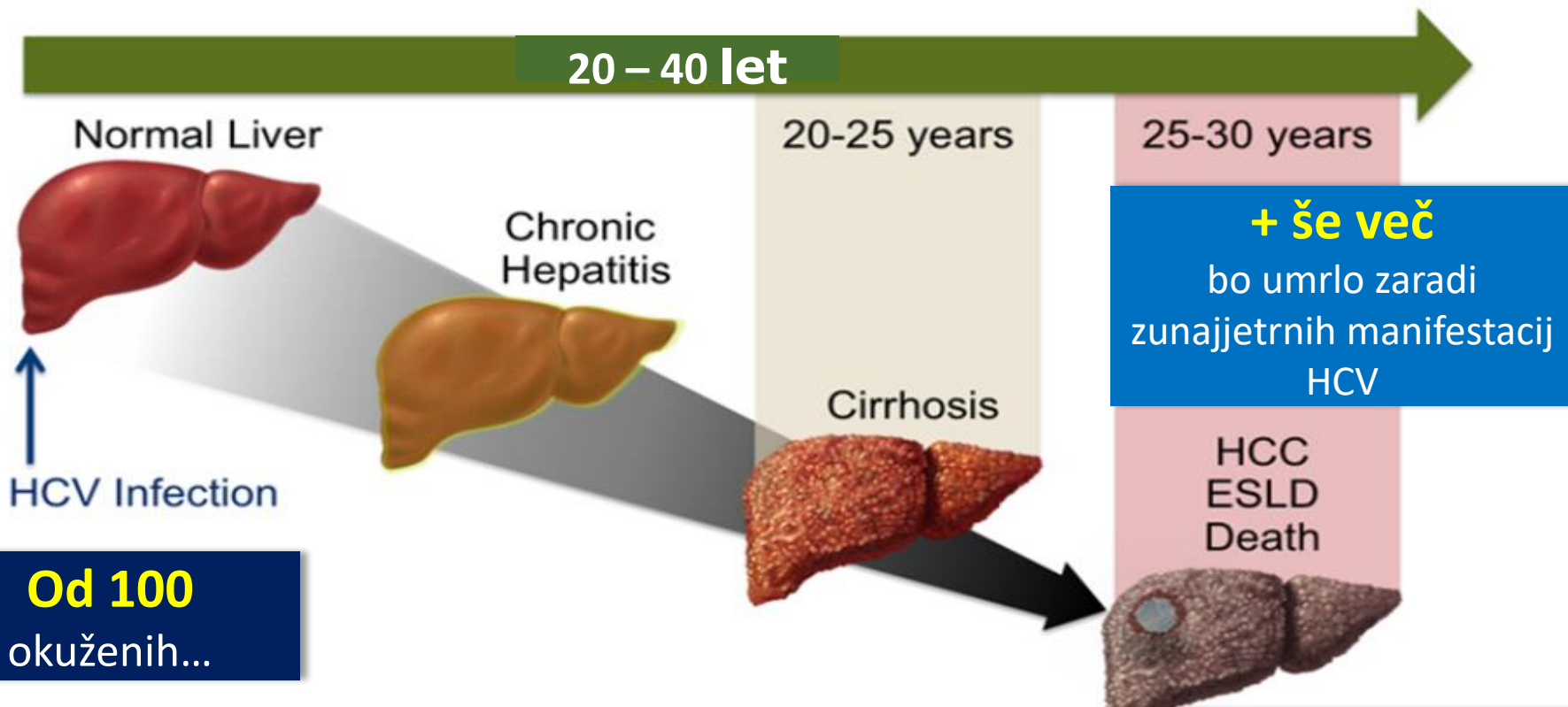
Kemoprofilakso dajemo VSAJ še **12-18 mesecev po zaključku ISZ**

Hepatitis C

ZDRAVLJENJE: OZDRAVLJIV !!!

HEPATITIS C

Naravni potek okužbe



Od 100
okuženih...

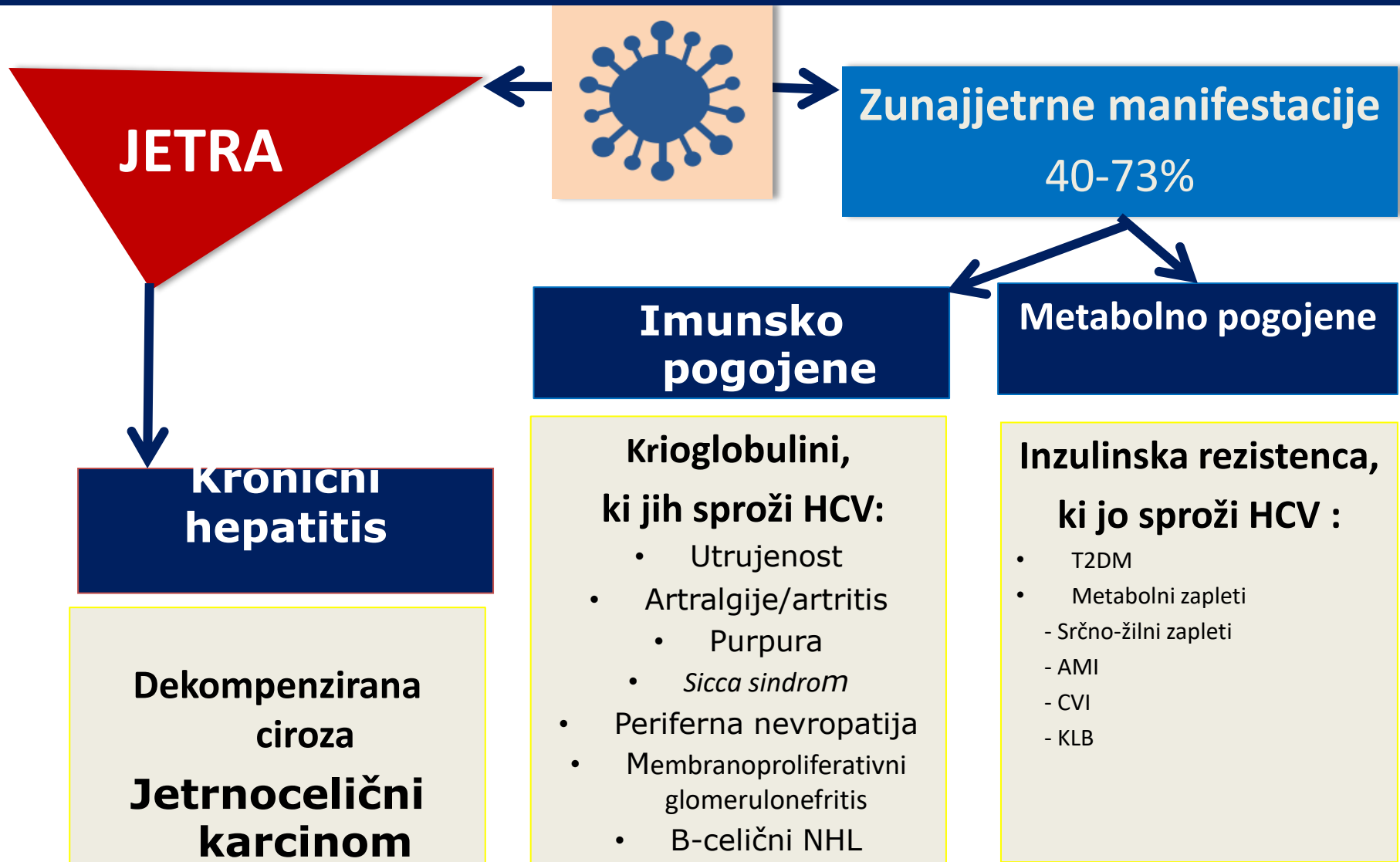
75-80
bo razvilo
kronično okužbo...

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



VSAKA oseba, z novo-odkrito okužbo s HCV:
Uvedba zdravljenja !!!

Strategija: **Test & Treat**

• ciroza
Jetrcelični karcinom

- Splenomegalija
- Sicca sindrom
- Periferna nevropatija
- Membranoproliferativni glomerulonefritis
- B-celični NHL

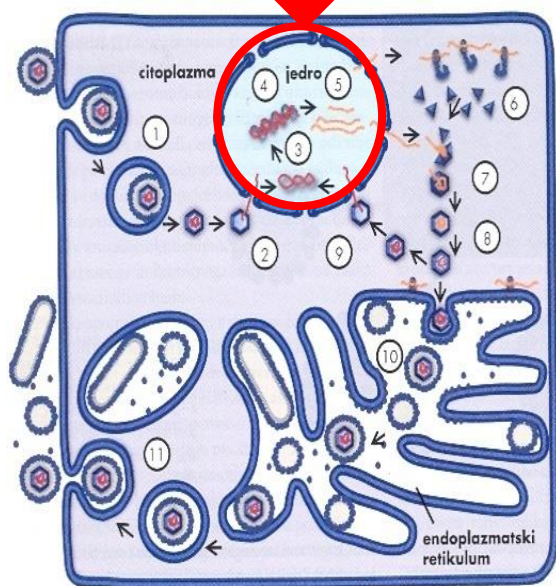
- Metabolni zapleti
- Srčno-žilni zapleti
- AMI
- CVI
- KLB

UČINKOVITOST protivirusnih zdravil

Pomnoževalni krog HCV, HBV, HIV

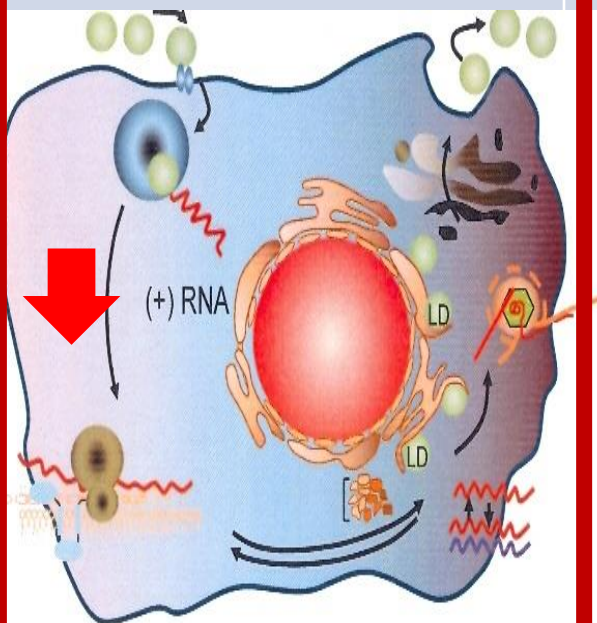
HBV

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



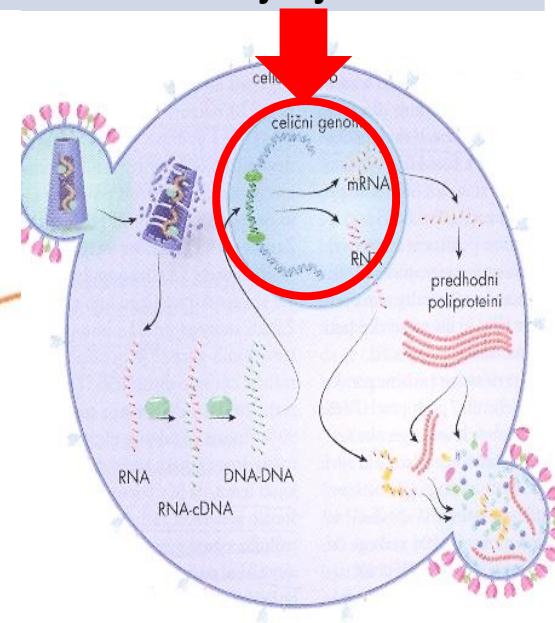
HCV

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



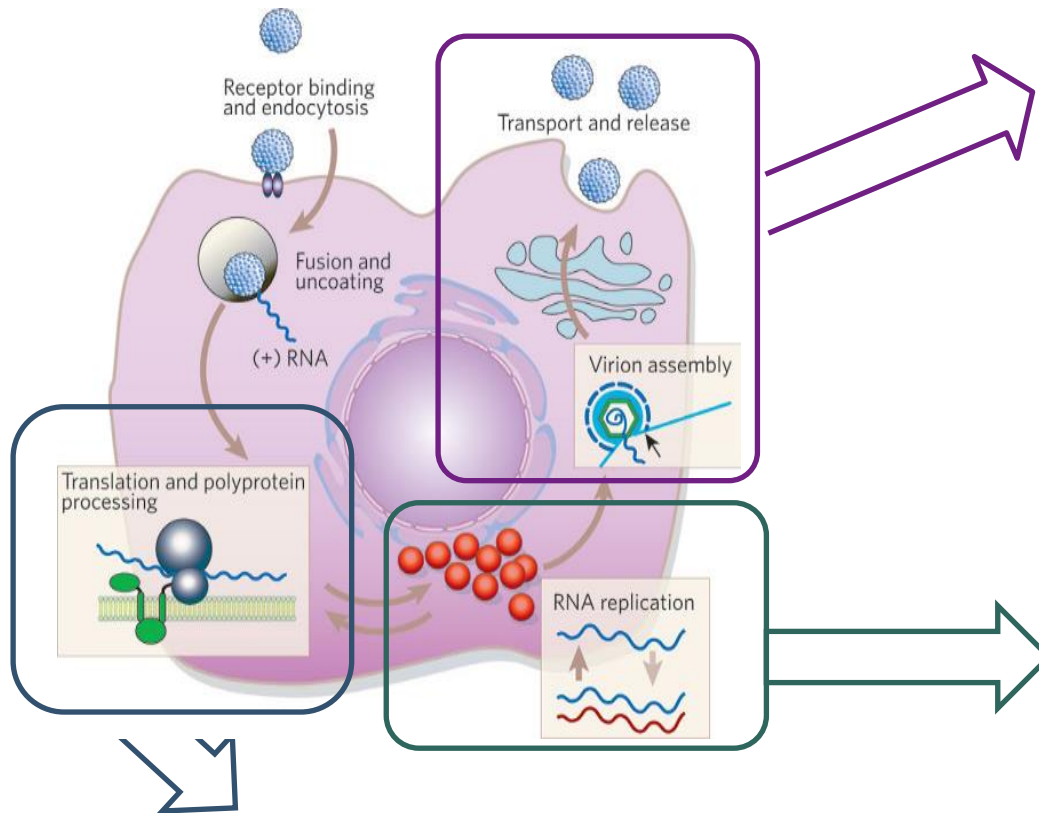
HIV

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)*

Zaviralci proteaze NS3/4A

Voxilaprevir (VOX)

Simeprevir (SMV)

Narlaprevir (NAR)

Asunaprevir (ASV)

Grazoprevir (GZR)

Glecaprevir (GLE)

Paritaprevir (PTV)

Sodobno zdravljenje hepatitisa C:

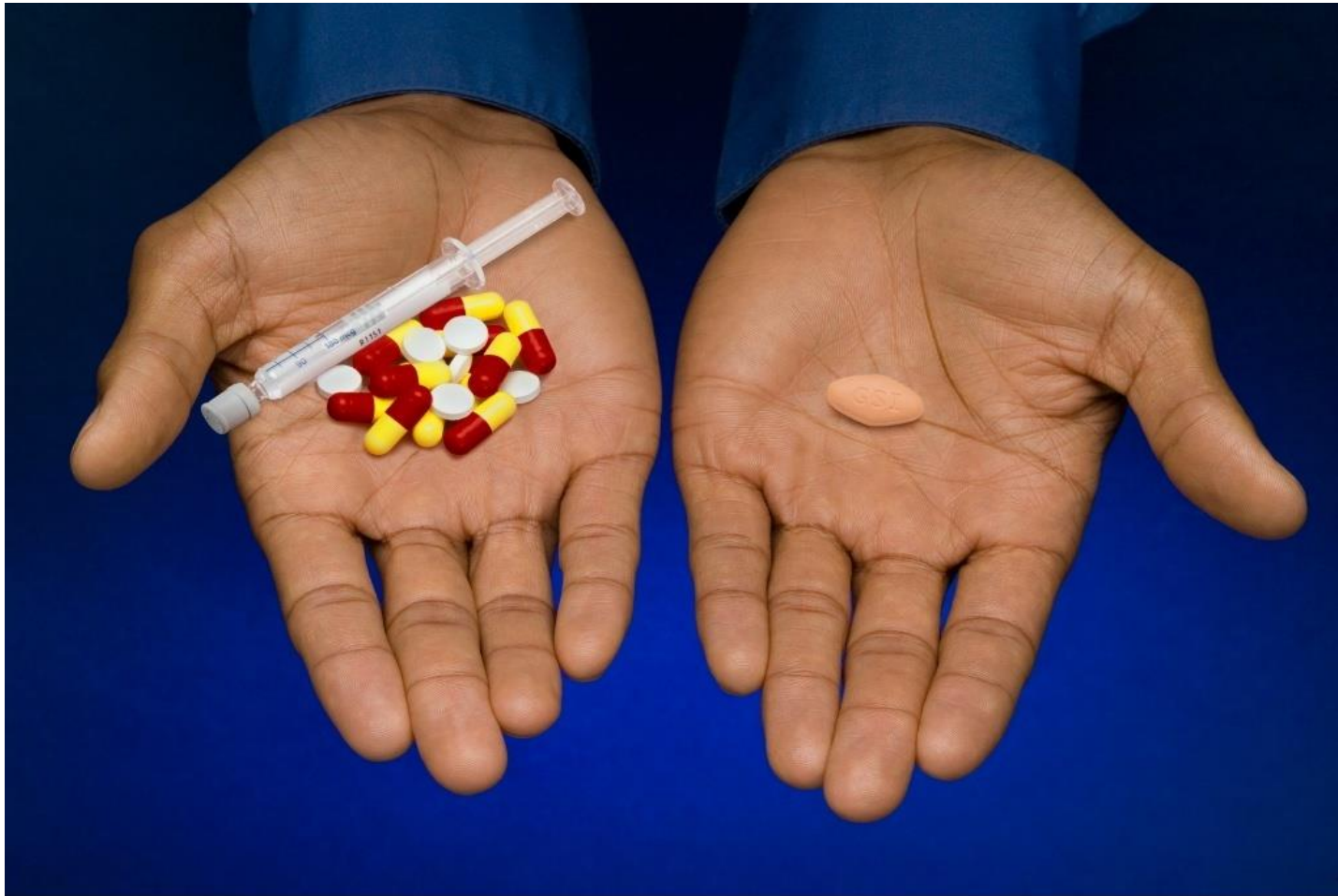
OZDRAVITEV

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

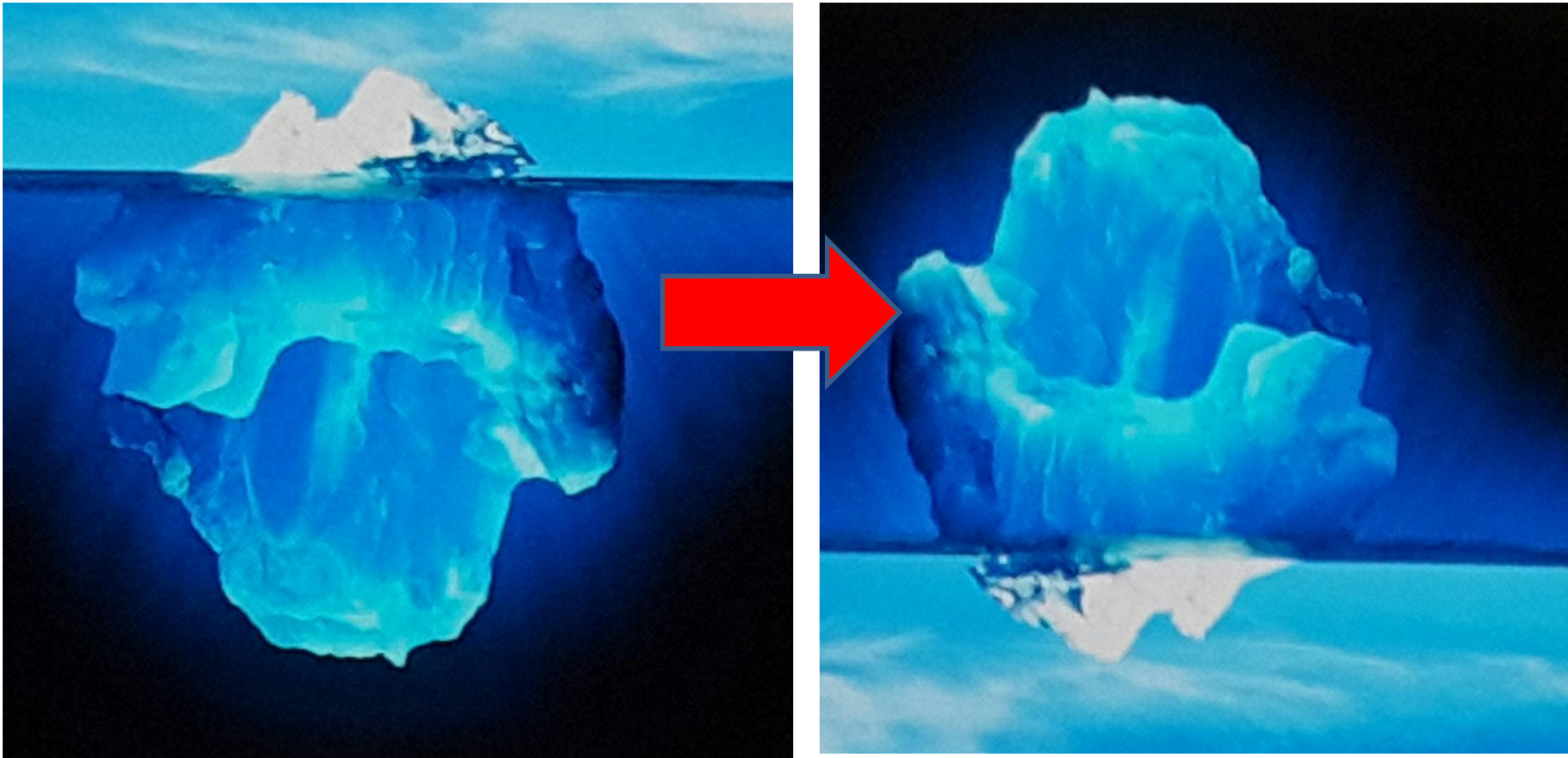


2000-2013

2014→

HBV, HCV, HIV: Brezsíptomna 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

ALI
IN

SIMPTOMI

- 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

LABORATORIJSKI KAZALCI

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

Testirati
na
anti-HCV

DEJAVNIKI TVEGANJA

SIMPTOMI

ZNAKI

LABORATORIJSKI KAZALCI

ZUNAJJETRNI KLINIČNI SINDROMI

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)? | <input type="radio"/> DA | <input type="radio"/> NE |
| Ali ste kdaj intravensko uživali droge? | <input type="radio"/> DA | <input type="radio"/> NE |
| Ali ste kdaj njuhali kokain? | <input type="radio"/> DA | <input type="radio"/> NE |
| Ali ste se kdaj po naključju zbadli z odvrženo injekcijsko iglo? | <input type="radio"/> DA | <input type="radio"/> NE |
| Ali ste bili kdaj na neprofesionalni tetovaži, prebadanju kože ("piercing") ali na neprofesionalni akupunkturi? | <input type="radio"/> DA | <input type="radio"/> NE |
| Ali imate hemofilijo? | <input type="radio"/> DA | <input type="radio"/> NE |
| Ali ste kdaj prejeli hemodializo? | <input type="radio"/> DA | <input type="radio"/> NE |
| Ali ste okuženi z virusom hepatitisa B ali z virusom HIV? | <input type="radio"/> DA | <input type="radio"/> NE |
| Ali ste kdaj imeli katero od spolno prenosljivih okužb? | <input type="radio"/> DA | <input type="radio"/> NE |
| Ali je vaš spolni partner ali kdo izmed družinskih članov ali članov skupnega gospodinjstva okužen z virusom hepatitisa C? | <input type="radio"/> DA | <input type="radio"/> NE |
| Ali ste imeli kdaj nezaščiten spolni stik z osebo, ki bi bila lahko okužena z virusom hepatitisa C? | <input type="radio"/> DA | <input type="radio"/> NE |
| Ali ste kdaj souporabljali osebni pribor (zobna ščetka, britvice, manikirni pribor, ipd.) z osebo, ki bi lahko bila okužena z virusom hepatitisa C? | <input type="radio"/> DA | <input type="radio"/> 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? | <input type="radio"/> DA | <input type="radio"/> NE |
| Ali imate nepojasnjeno nenormalne krvne teste za oceno delovanja jeter (ALT)? | <input type="radio"/> DA | <input type="radio"/> 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>