

VIRUSNI HEPATITISI SKOZI ČAS

Prof. dr. Mojca Matičič, dr. med.

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKCL

Slavnostna akademija KIBVS: 11. november, 2025



VIRUSNI HEPATITISI

Globalno breme



DANES:

- 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 ↑

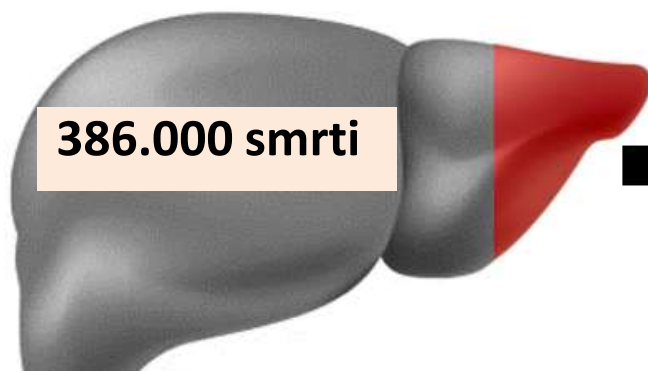
HBV / HCV in primarni jetrnocelični karcinom (HCC)

I. 2010

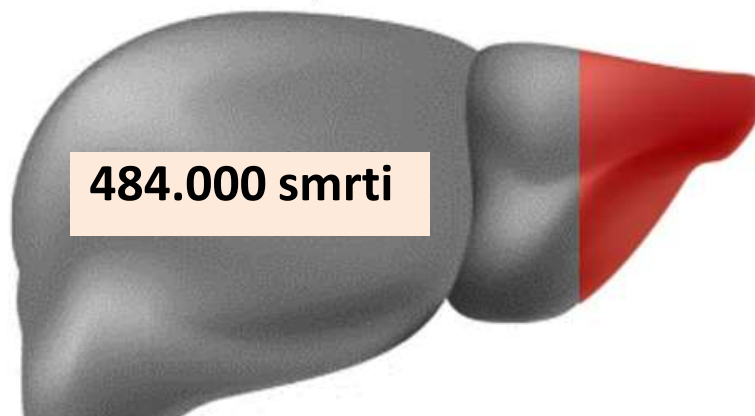
420.000 primerov HCC

I. 2021

529.000 primerov HCC



386.000 smrti



484.000 smrti

HCC:

- 6. najpogostejši rak
- 3. najpogostejši vzrok smrti zaradi raka
- Edini rak, katerega incidenca v zadnjih 10 letih narašča

RUMENICA

Prvi zapis: 3.000 let pr.n.št. (Sumerci)

- *Zapisi na glinenih tablicah*
- *Etiologija: zli Ahhazu napade domovanje človekove duše*



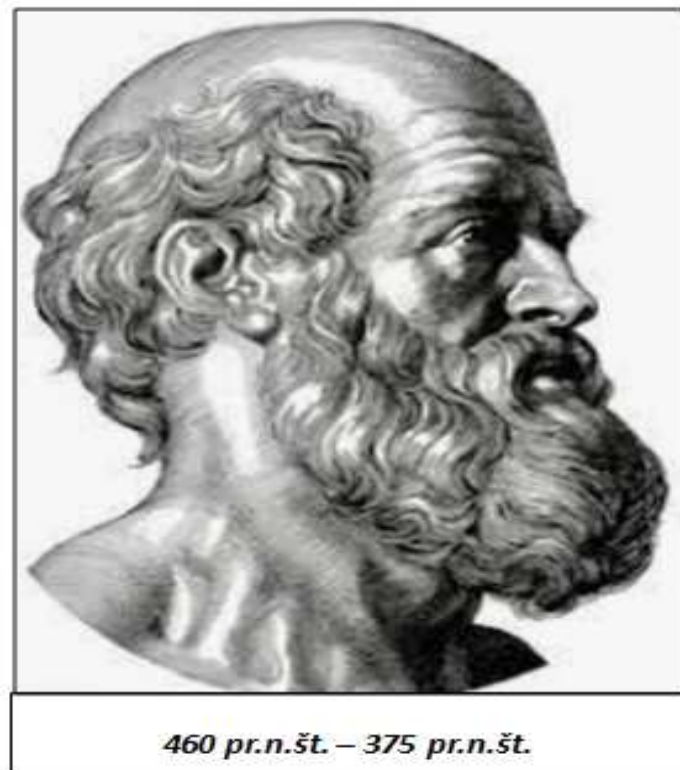
“IKTEROS”

HIPOKRAT

- “IKTEROS”: prvi opis “zlatenice” (**samostojna bolezen!**) - 400 let pr.n.št.
- Prvi povezal zlatenico z obolenjem jeter (le z opazovanjem, brez avtopsije!!!)

Corpus Hippocraticum

- **Vzrok:** humoralnega neravnovesja
- **5 vrst** „ikteros-a“
- **Diagnoza in prognoza temeljili na:**
 - barvi kože, seča, blata
 - bolnikovih navadah
 - letnem času, v katerem se pojavi
 - sočasnih boleznih
- **Zdravljenje:**
 - zelišča, dieta, puščanje krvi



- **Etiologija: ??**

Lurma A. Eine Icterusepidemie. Berl Klin Wochenser 1885; 22: 20-30.

Papavramidou N. Jaundice in the Hippocratic Corpus. J Gastrointestinal Surg 2007; doi:10.1007/S11605-007-0281-1

.....v naslednjih 2000 letih beležijo izbruhe.....

- Srednji vek
 - stigmatizacija zlateničnih: “nečisti”, **KUŽNI**
 - papež Zacharia sv. Bonifacij (l. 760): **IZOLACIJA**
- 18. stoletje
 - izbruhi zlatenice med **vojaškimi obleganji**
“jaunisse de camps”
 - l. 1799 - Saint Jean d'Acre
 - l. 1870 - Pariz
- 19. stoletje
 - **“kriegsicterus”**
 - izbruh zlatenice med ameriško državljansko **vojno**
52.000 vojakov
- 2. svetovna **vojna**
 - 16 milijonov bolnikov z zlatenico
4 milijonov nemških vojakov in civilistov
150.000 ameriških vojakov



..... in beležijo opažanja ob izbruhih....

- l. 1910: izbruh hepatitisa **po zdravljenju** sifilisa z **injekcijo arsfenamina**

→ **“Injekcijski hepatitis”**

- l. 1882: izbruh hepatitisa med pristaniškimi 191 delavci v Bremnu **po cepljenju** proti črnim kozam s **humanim serumom**
- l. 1937: izbruhi hepatitisa **po cepljenju** proti rumeni mrzlici z **okuženimi inštrumenti**
- l. 1942: izbruh hepatitisa **po cepljenju** vojakov proti rumeni mrzlici 42.000 simptomatskih primerov + 5x več brezsimptomnih (27.000 primerov v Ameriški mornarici!)

→ **“Po-vakcinski hepatitis”**



...začetek 20. stoletja...

DVE vrsti hepatitisa:

“INFEKCIJSKI HEPATITIS”:

prenesen fekalno-oralno

“SERUMSKI HEPATITIS”:

prenesen z inokulacijo okuženega seruma

...sredina 20. stoletja...

I. 1947: Mc Callum

- *Hepatitis A: epidemični*
- *Hepatitis B: serumski*

I. 1964: Krugman (Willow-Brookova šola)

- *Hepatitis A: oralni prenos (inkubacija 30-45 dni)*
- *Hepatitis B: parenteralni prenos (inkubacija 60-90 dni)*

MODERNA DOBA virusnega hepatitisa

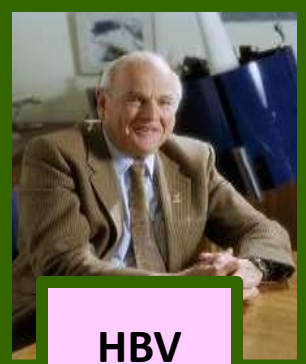


I. 1963:
HBsAg



Nobelova nagrada za medicino in fiziologijo I. 1976:
Baruch Blumberg

ODKRITJE virusov hepatitisa



HBV



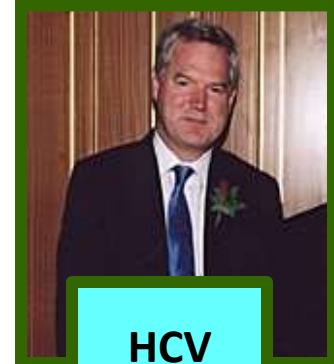
HAV



HDV



HEV



HCV

1965

1973

1977

1983

1989

Serologija, Imunodifuzija

KRI

Imunsko- elektronsko mikroskopiranje

BLATO

Serologija, Imunofluorescen čno barvanje

JETRA

Imunsko- elektronsko mikroskopiranje

BLATO

Molekularna metoda

JETRA

Blumberg B, et al. JAMA 1965; 200: 365-73. **Rizzetto M, et al.** Gut 1977; 18: 997-1003.

Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH. *Science* 1973; 200: 365–73.

Balayan MS, et al. Intervirology 1983; 20: 23-31.

Choo QI, et al *Science* 1989; 244: 359-62.

Discovery of the hepatitis C virus

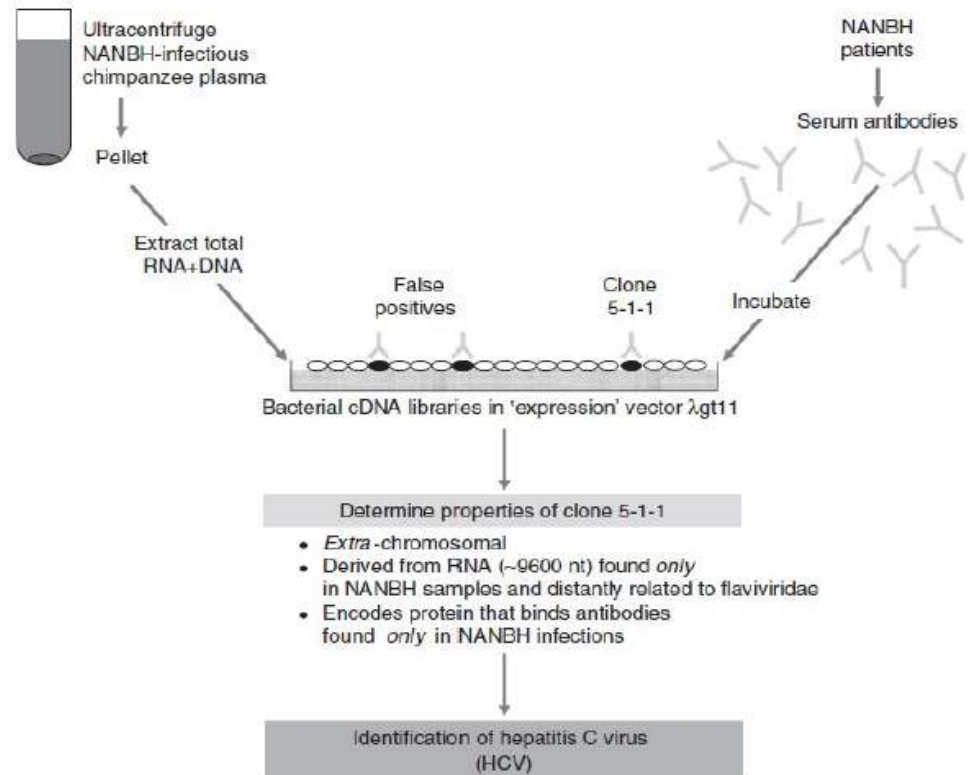


Isolation of a cDNA Clone Derived from a Blood-Borne Non-A, Non-B Viral Hepatitis Genome

QUI-LIM CHOO, GEORGE KUO, AMY J. WEINER, LACY R. OVERBY,
DANIEL W. BRADLEY, MICHAEL HOUGHTON



The HCV discovery team
(from left to right; M. Houghton,
Q-L Choo, G. Kuo and D. Bradley)



Zdravljenje hepatitisa B

IFN α

Lamivudin

Adefovir

Entekavir

Telbivudin

Tenofovir

PegIFN α

TDF

TAF

1981

1997

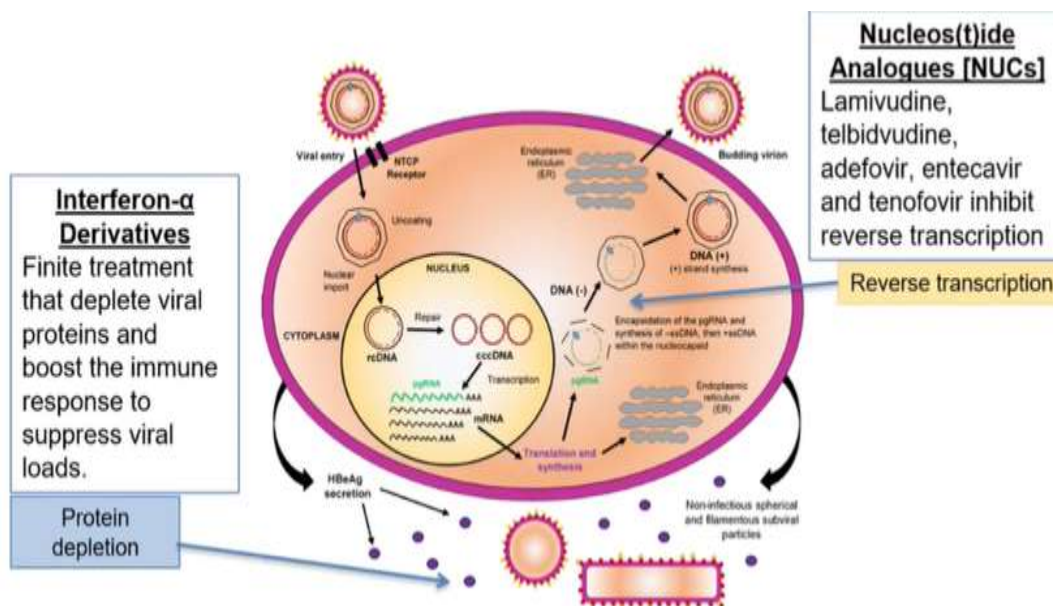
2002

2005

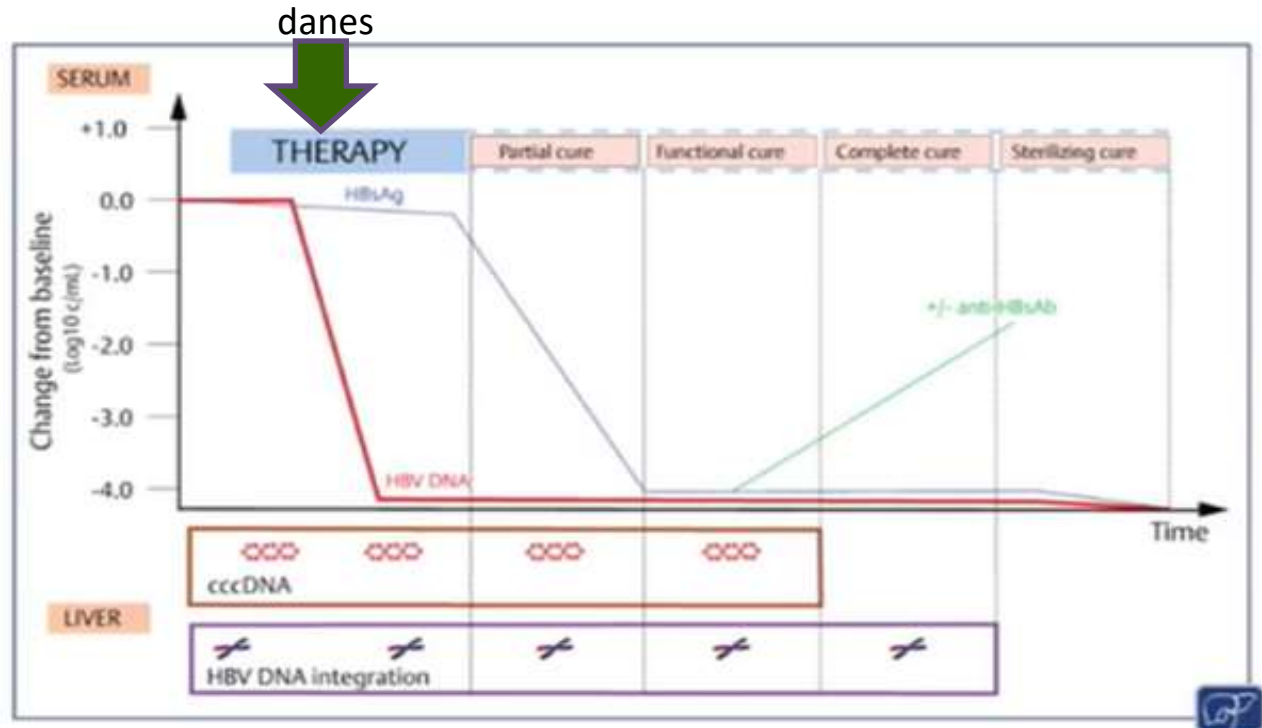
2006

2008

2016



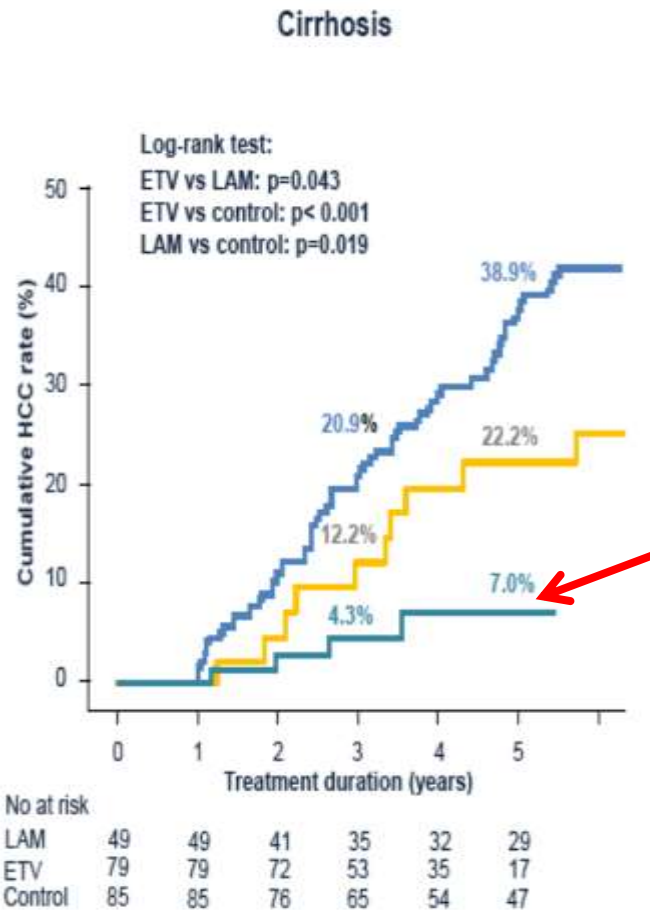
Izzivi zdravljenja hepatitisa B



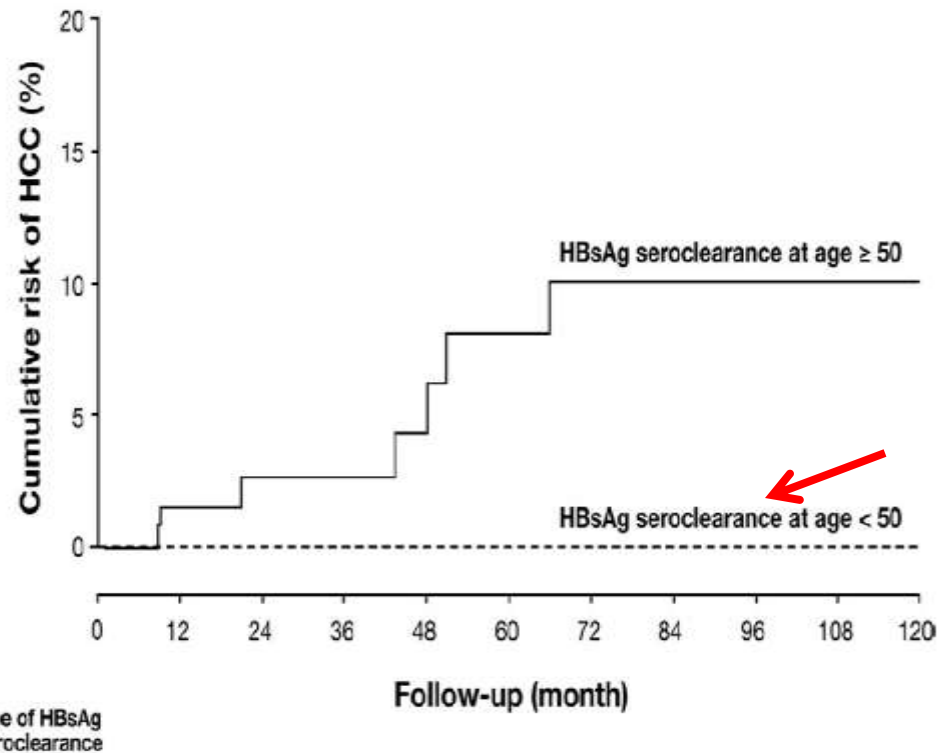
Vrsta ozdravitve	HBV DNK v serum	HBsAg	anti-HBs	cccDNA	Integrirana HBV DNK
Delna	-	+	-	+	+
Funkcionalna	-	-	±	+	+
Sterilizacijska	-	-	+	-	-

Tveganje za nastanek HCC

Vpliv zdravljenja hepatitisa B z NUC



Odstranitev HBV DNK iz krvi

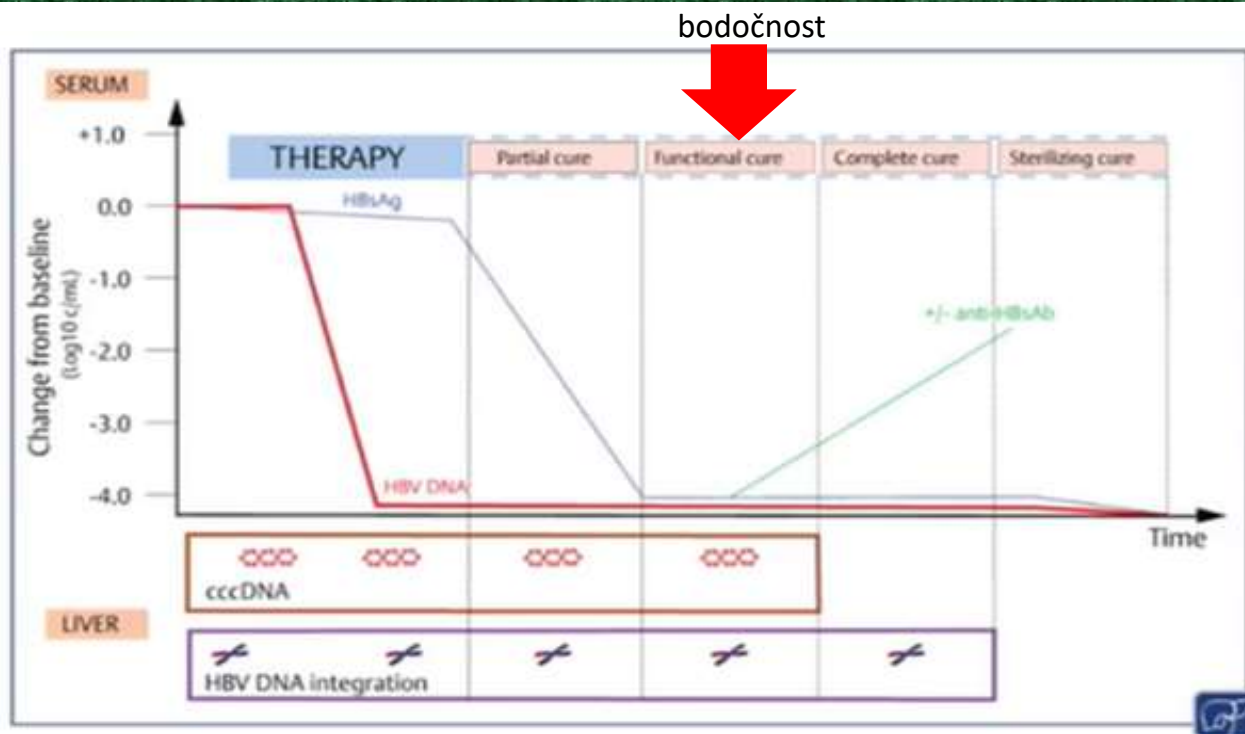


Age of HBsAg seroclearance												
No. of patients at risk	< 50	151	124	102	87	71	56	47	37	21	15	10
	≥ 50	147	120	86	63	51	46	38	31	24	18	12

Odstranitev HBV DNK in HBsAg iz krvi

Naslednji izziv zdravljenja hepatitisa B:

Funkcionalna ozdravitev

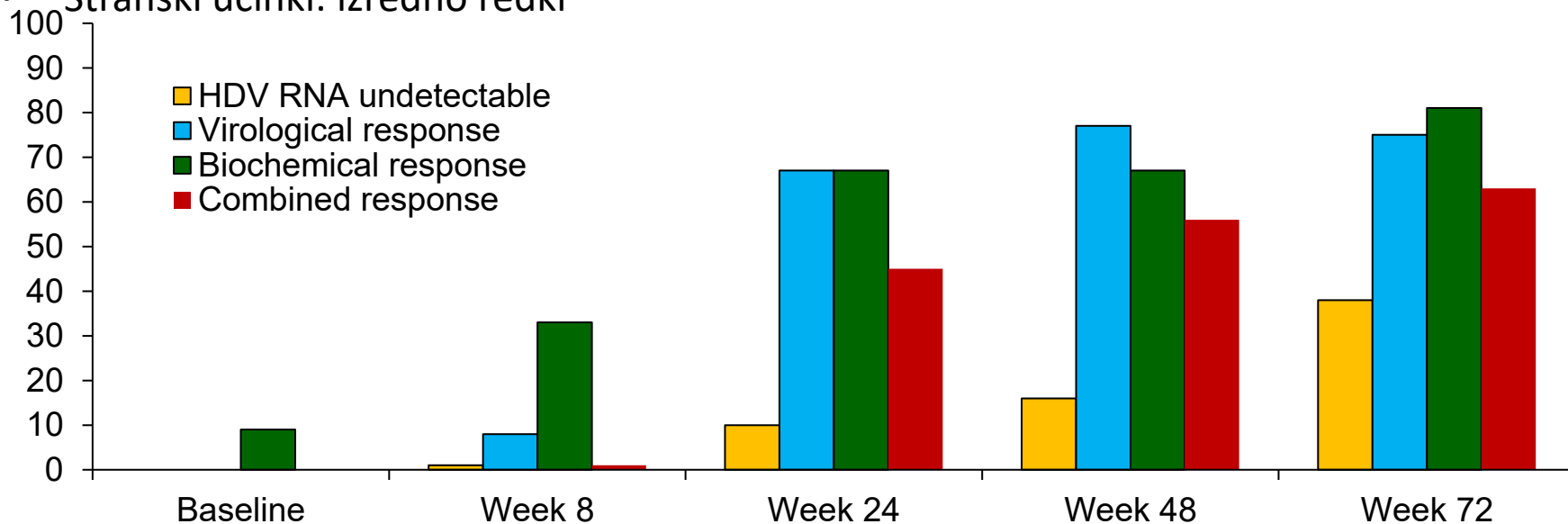


Vrsta ozdravitve	HBV DNK v serum	HBsAg	anti-HBs	cccDNA	Integrirana HBV DNK
Delna	-	+	-	+	+
Funkcionalna	-	-	±	+	+
Sterilizacijska	-	-	+	-	-

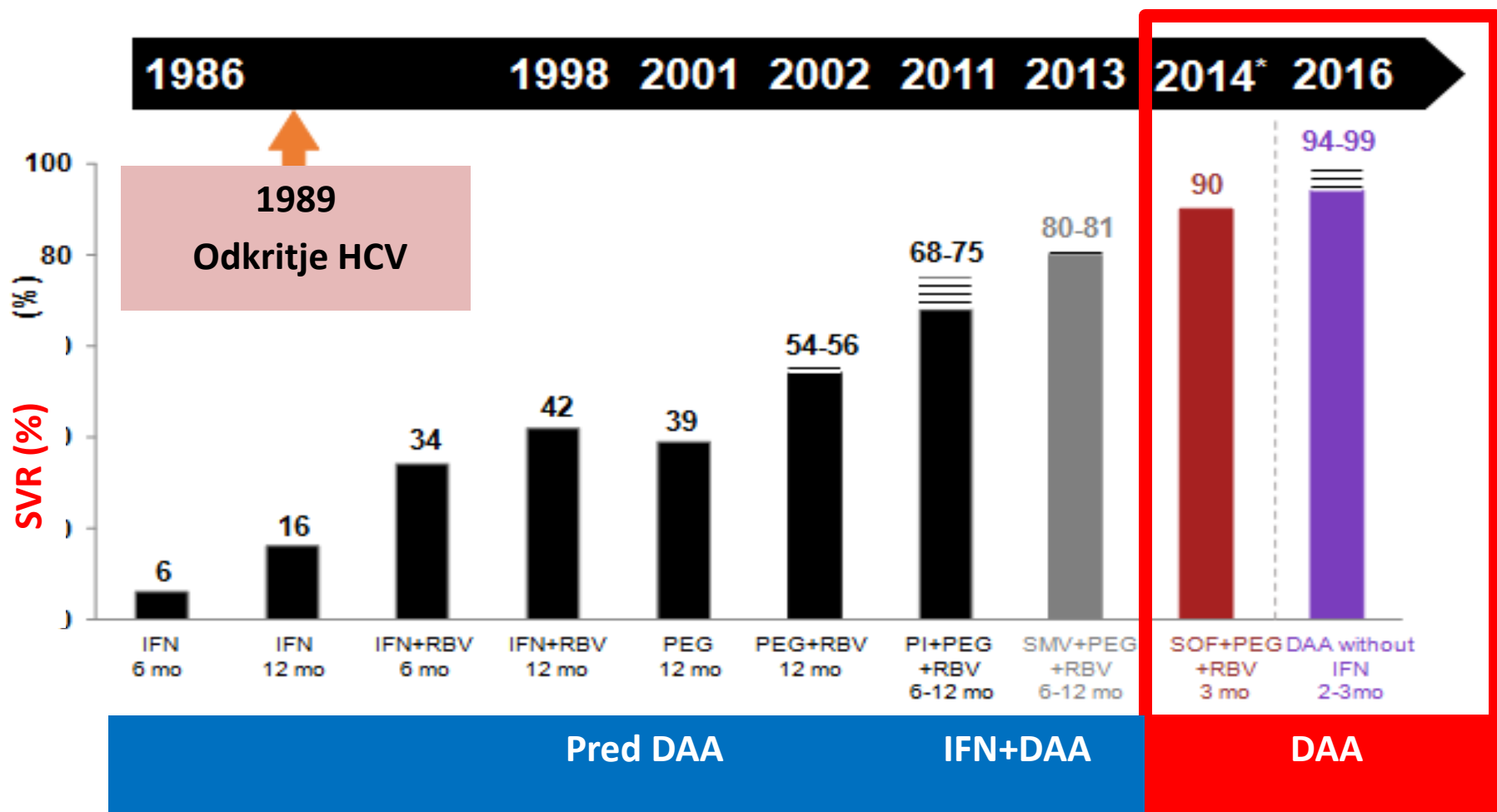
Zdravljenje hepatitisa D – od l. 2022!

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

- EMA odobrila julija 2023 za odrasle bolnike s kompenzirano boleznijo
- Odmerjanje: 2 mg/d podkožno (injekcija!)
- Režim zdravljenja: monoterapija ali kombinacija s PegIFN α
- Trajanje zdravljenja: še nedefinirano (študije tudi 72 tednov)
- Stranski učinki: izredno redki



Razvoj zdravljenja hepatitisa C



Strader DB, et al. *Hepatology* 2004;39:1147-71.. Jacobson I, et al. EASL 2013. Amsterdam. The Netherlands. Poster #1425.

Manns M, et al. EASL 2013. Amsterdam. The Netherlands. Oral #1413. Lawitz E, et al. APASL 2013. Singapore. Oral #LB-02.

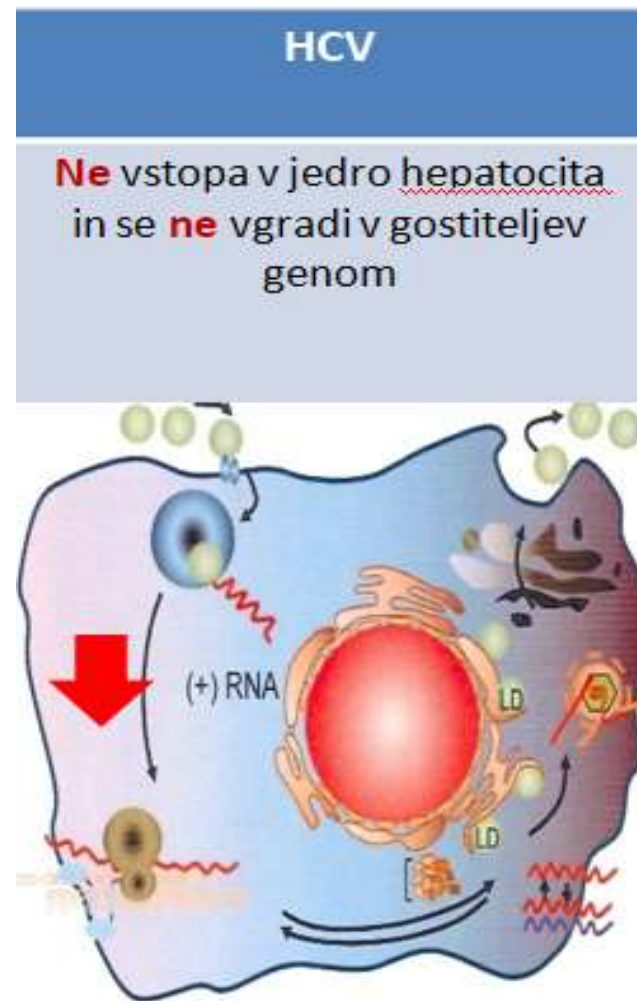
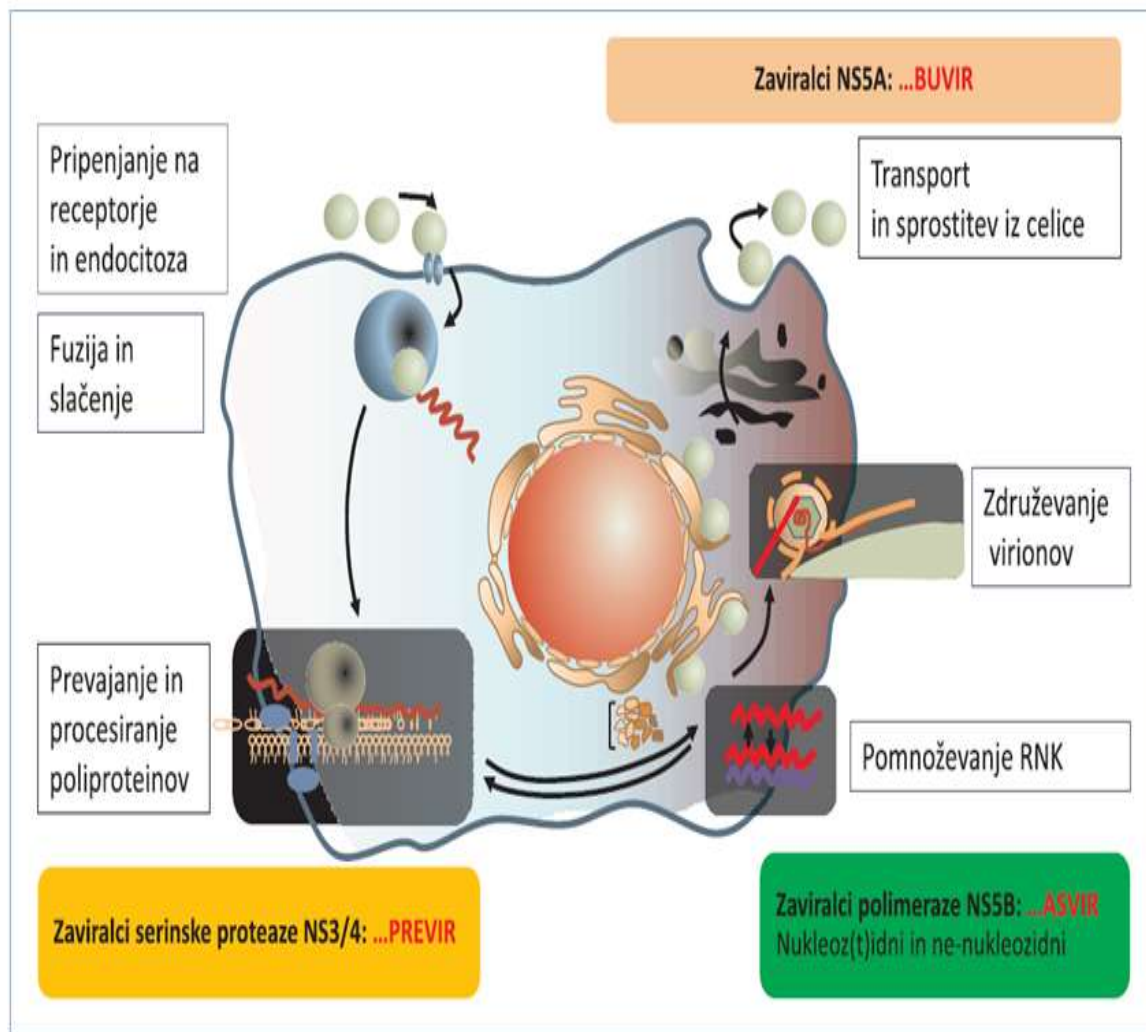
Afdhal N, et al. *N Engl J Med* 2014; 370: 1889-98. Kowdley K, et al. *N Engl J Med* 2014; 370: 1879-88.

Manns M, Maasoumy B. *Nature Perspect Gastroenterol Hepatol* 2022; 19: 533-50.

SVR=sustained viral response

DAA=direct acting antivirals

Tarče delovanja proti HCV neposredno delujočih zdravil (direct acting antivirals, DAA)

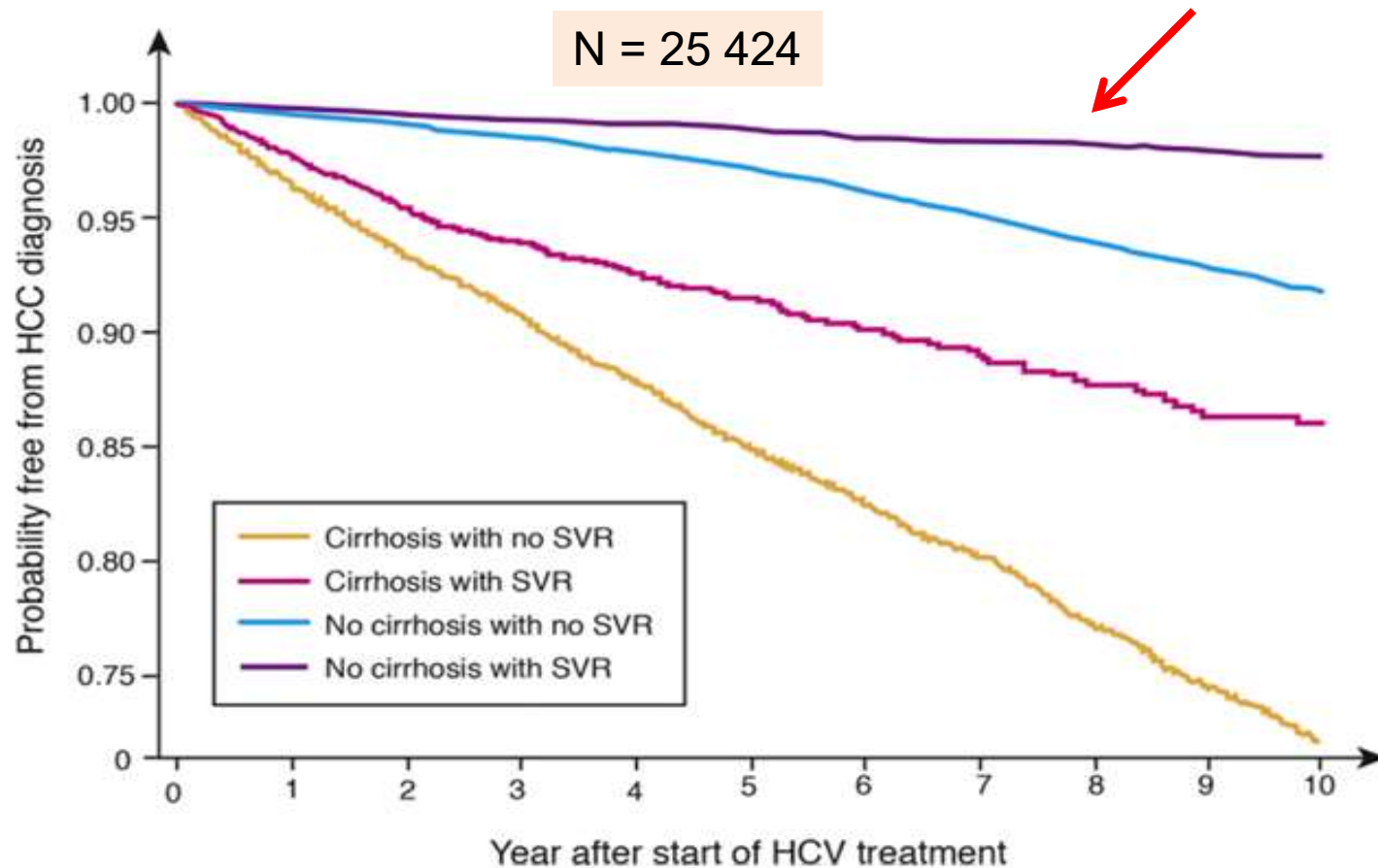


Tarče delovanja proti HCV neposredno delujočih zdravil (direct acting antivirals, DAA)



Tveganje za nastanek HCC

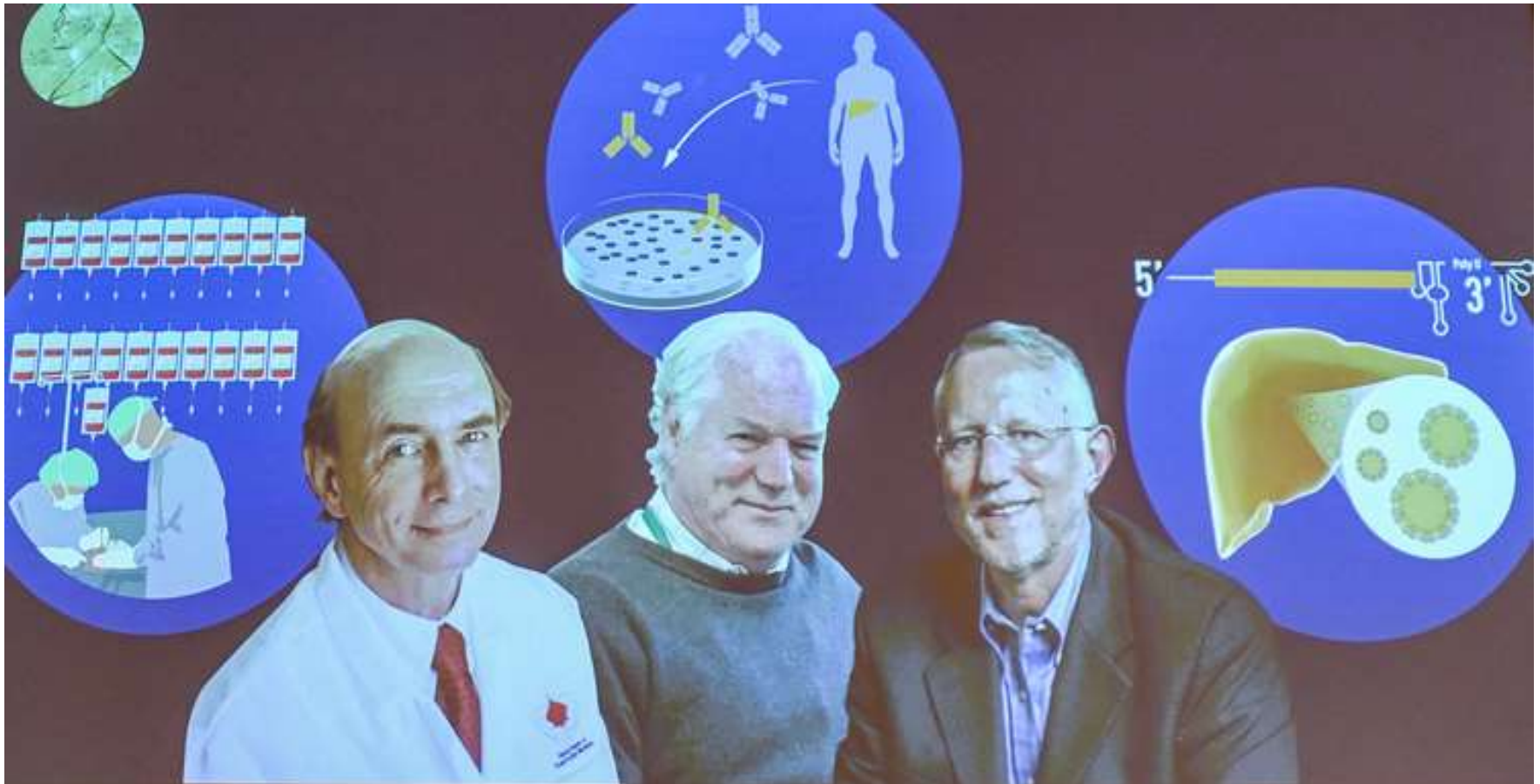
Vpliv zdravljenja hepatitisa C



Ozdravitev **zmanjša tveganje za HCC za 71%**

Hepatitis C

Odkritje virusa in razvoj kurativnega zdravila

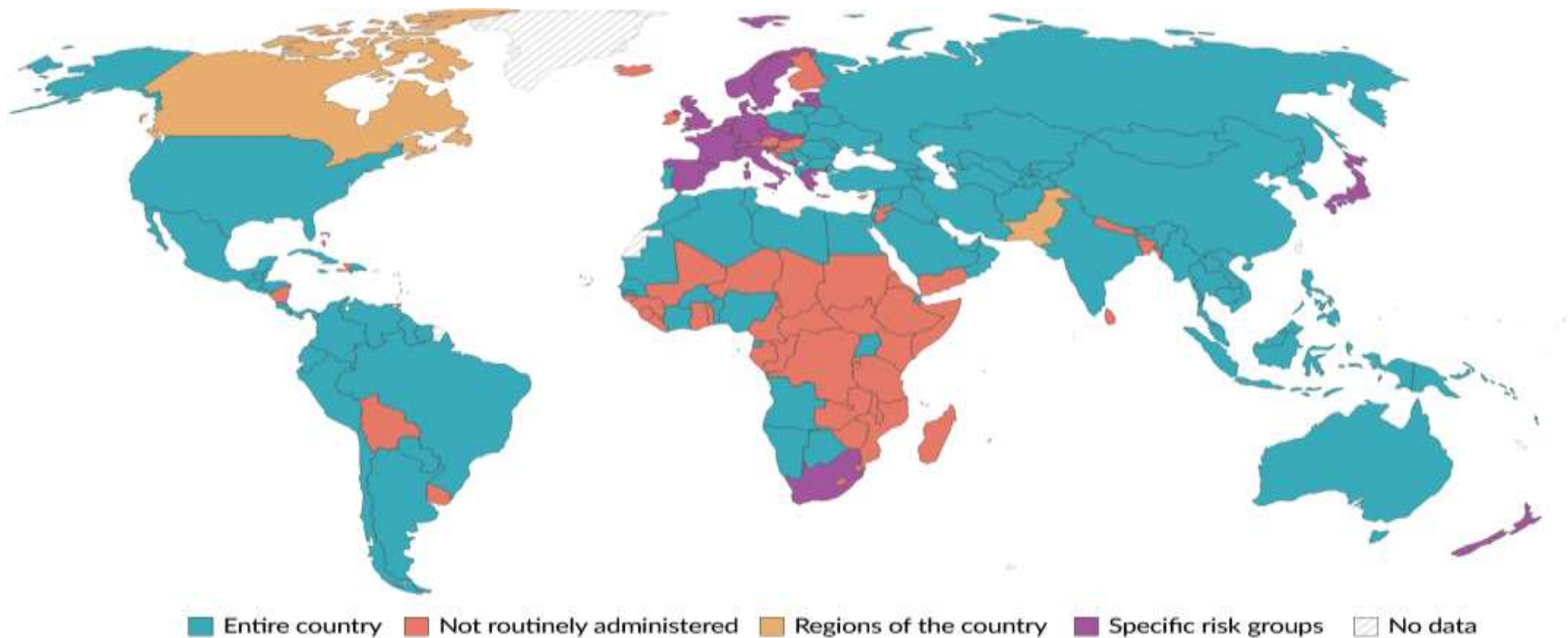


Nobelova nagrada za medicino in fiziologijo l. 2020:
Harvey Alter, Michel Houghton, Charles Rice

CEPLJENJE

CEPIVO PROTI HEPATITISU B

- Plazmatsko (1975-1976)
- Rekombinantno (1981)



SZO: Programi cepljenja proti hepatitisu B v svetu

CEPLJENJE

CEPIVO PROTI HEPATITISU A

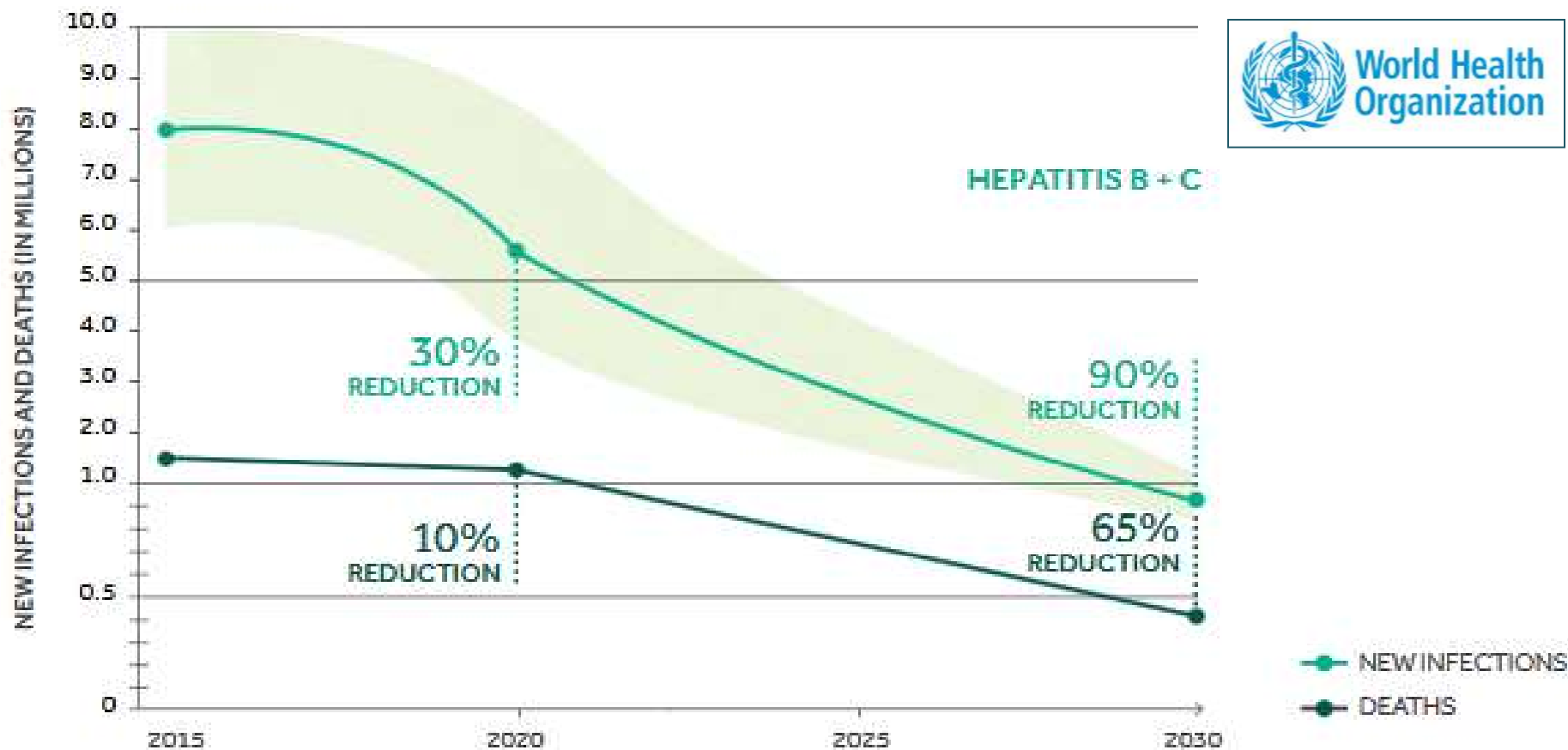
- Inaktiviran virus: Evropa - registrirano l. 1991
ZDA - registrirano l. 1995

CEPIVO PROTI HEPATITISU E

- Rekombinantno: Kitajska - registrirano l. 2011
Ostali svet - še ni v redni uporabi
J Sudan - uporabljeno med izbruhom l. 2022

Globalna strategija 2016-2030

Eliminacija virusnega hepatitisa



Preprečiti **7.1 milijonov smrti** do 2030

Evropa

Breme HBV in HCV DANES

L. 2023

Na novo okuženi / leto: **HBV 18 000**
HCV 126 000

Deleži cepljenih otrok proti hepatitisu B s 3. odmerkom v programih univerzalnega cepljenja



Evropa

PROBLEM obvladovanja okužb s HBV in HCV

HBV

Št. kronično okuženih:

10 mil



HBV :

Diagnosticirani: 16%

Zdravljeni: 2%

HCV

Št. kronično okuženih:

8.6 mil



HCV :

Diagnosticirani: 29%

Pozdravljeni: 9%

Evropa

PROBLEM obvladovanja okužb s HBV in HCV

HBV

Št. kronično okuženih:

10 mil

HBV :

Diagnosticirani: 16%

BREZSIMPTOMNI POTEK!!!

Diagnosticirani: 29%

Pozdravljeni: 9%

Evropa

PROBLEM obvladovanja okužb s HBV in HCV

HBV

Št. kronično okuženih:

10 mil

HBV :

Diagnosticirani: 16%

NUJNO poiskati okužene !!!!!

Diagnosticirani: 29%

Pozdravljeni: 9%

Kodeks EU za boj proti raku, 2025

12 CANCER-CAUSING INFECTIONS



Cancer-causing infections

- Vaccinate girls and boys against hepatitis B virus and human papillomavirus (HPV) at the age recommended in your country.
- Take part in testing and treatment for hepatitis B and C viruses, human immunodeficiency virus (HIV), and *Helicobacter pylori*, as recommended in your country.

Europe 
Beating
Cancer Plan



ECAC5

Revision and update of the European
Code against Cancer

**VIRUSNI HEPATITISI
SKOZI ČAS**

SLOVENIJA

KIBVS

Hepatitis B skozi čas

TESTIRANJE

- L. 1968: **prvo testiranje** bolnikov in krvodajalcev na HBsAg v Jugoslaviji (prof. Janko Lešničar)
- Po l. 1970: **rutinsko testiranje krvodajalcev** v Sloveniji na HBsAg (E. Glaser, F. Fazarinc, M. Hočevar)
- Razvoj raziskovalne dejavnosti na področju hepatitisa B: obolevnost, prekuženost, potek (prof. Janko Lešničar, prof. Gorazd Lešničar)

CEPLJENJE

- L. 1983: začetek **cepljenja zdravstvenih delavcev** proti hepatitisu B v Sloveniji
po l. 1986 cepljenje z rekombinantnim cepivom!
- Cepljenje proti hepatitisu B priporočeno tudi **za druge skupine**
- L. 1998: cepljenje proti hepatitisu B vključeno v **obvezni program cepljenja otrok** (starih 6 let)

KIBVS

Hepatitis B skozi čas



Prof. dr. Vladimir Brinovec Dr. Marko Suhač

DMS:

Boža Piano

Metka Prevc

Vanda Grilc

KIBVS, Oddelek IV



Hepatitis B skozi čas

ZDRAVLJENJE

- Konec 80-ih let: sodobnejši pristop k obravnavi hepatitisa B
(KIBVS: prof. Vladimir Brinovec, dr. Marko Suhač)
- L. 1999: **prvo zdravilo** proti hepatitisu B
lamivudine; sledijo še ostala
- L. 2008: klinčne **smernice zdravljenja** hepatitisa B
- L. 2008: klinične smernice **kemoprofilakse raktivacije hepatitisa B** pri bolnikih na ISZ
- L. 2010: ustanovitev **prve ambulante za kemoprofilakso** hepatitisa B pri bolnikih na ISZ **na KIBVS**



Hepatitis C skozi čas

Populacija	Prevalenca HCV RNK %	Testirani N	Leto
Hemofiliki	26.7%	374	1992
Hemodializirani	1.1%	1343	1995
Krvodajalci	0.025%	1,4 mill	1993-2000

Začetek testiranja darovane krvi: 1. 2. 1993

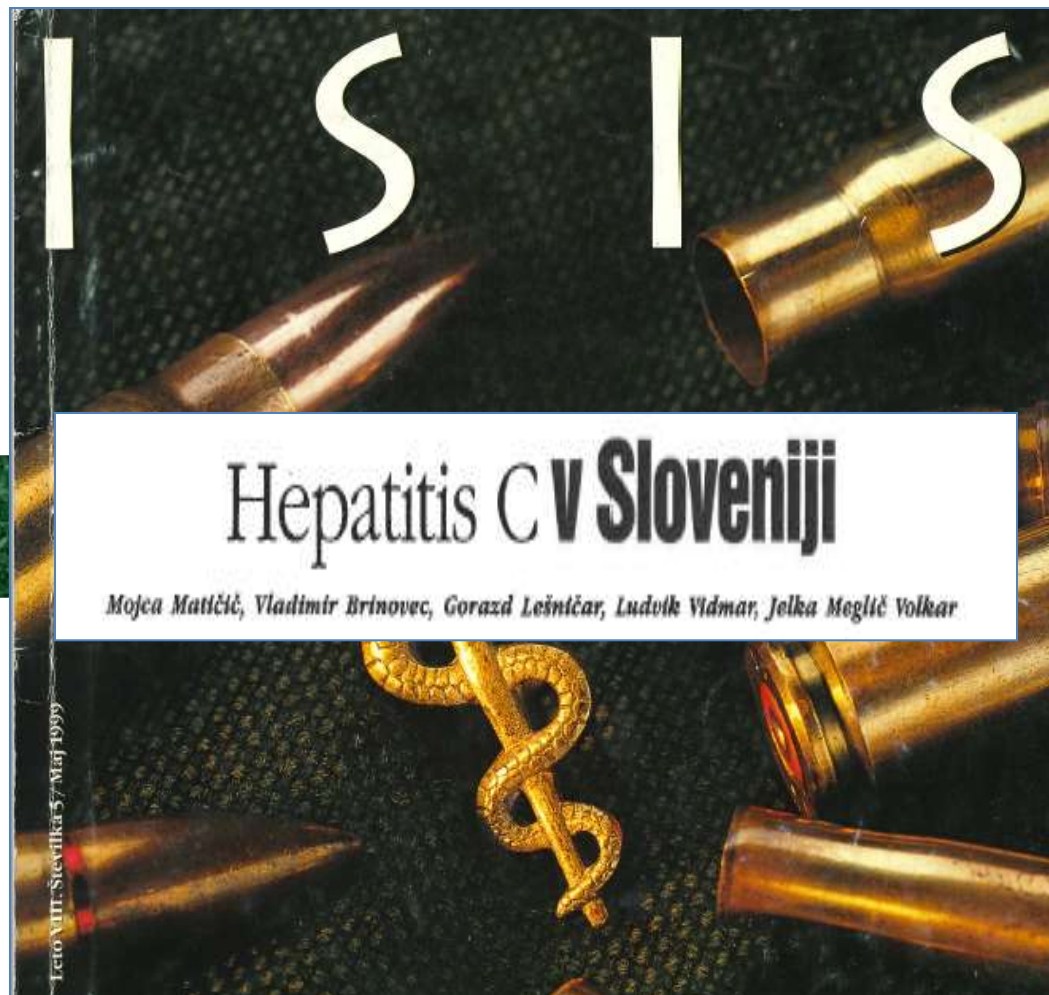
SLOVENIJA

Hepatitis C skozi čas

Ekspertna
skupina za
obravnavo
virusnih
hepatitisov

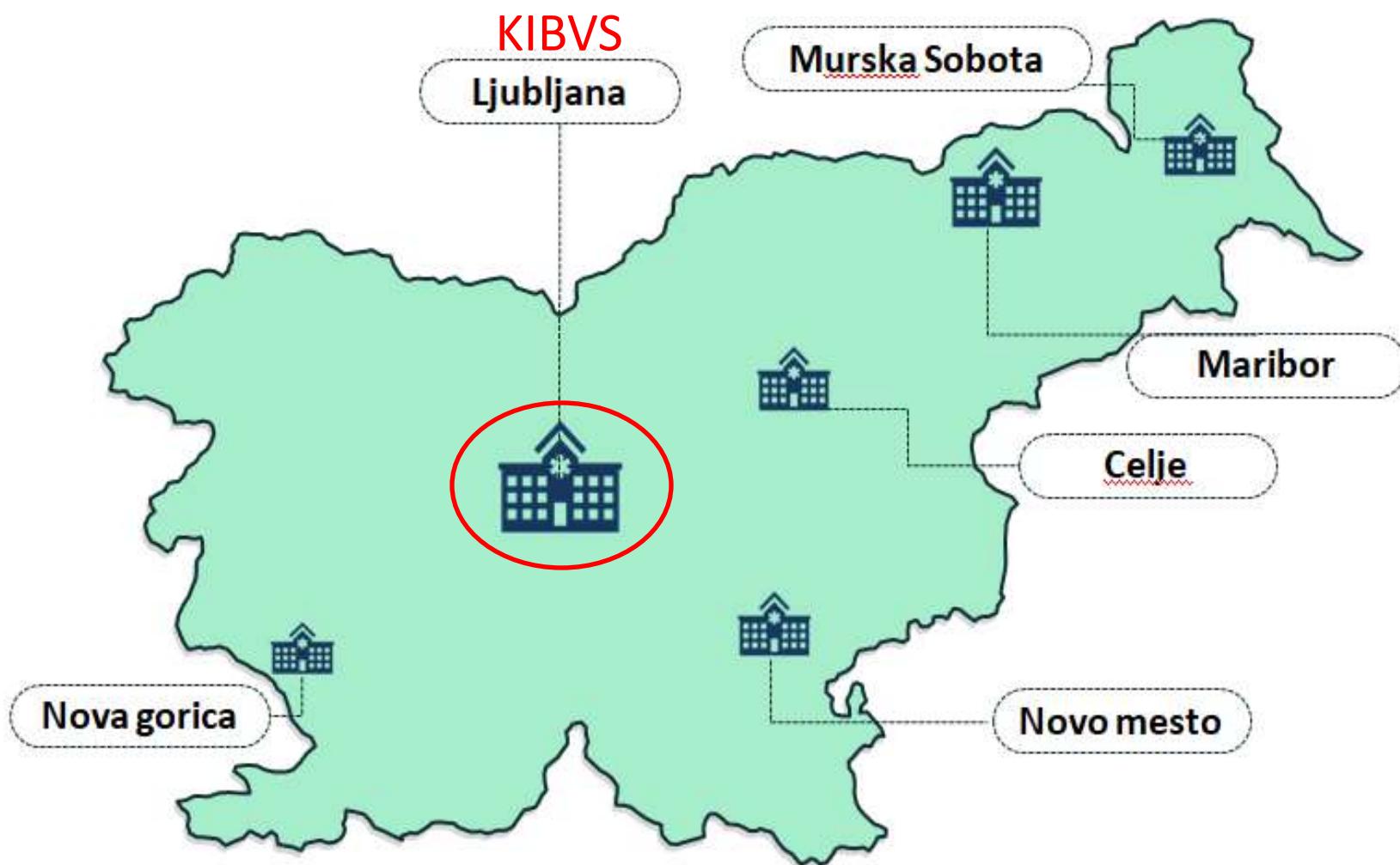
1997

Nacionalna
strategija
obvladovanja
hepatitisa C



SLOVENIJA

Centri infekcijskih oddelkov za obravnavo bolnikov z virusnim hepatitisom



Interdisciplinarno sodelovanje

Razširjena ekspertna skupina za virusne hepatitise, I. 2015

KIBVS UKCL:

Mojca Matičič
Jelka Meglič Volkar
Mojca Rajter
Janja Prah
Tadeja Kotar
Jerneja Videčnik Zorman
Sergeja Gregorčič
Maša Klešnik
Darja Vidmar Vovko
Jasna Černoša
Zala Pirnat
Katarina Vincek
Viktor Čeč
Ludvik Vidmar
Breda Zakotnik
Bernarda Bajec
Blanka Zelnikar

Lekarna UKCL:

Vesna Bizjak

KOGE UKCL:

Matjaž Hafner
Mojca Ribnikar
Srečko Štepec
Katja Novak
Rado Janša

UKC Mb:

Zvonko Baklan
Ksenija Ekart

SB Celje:

Gorazd Lešničar
Tanja Selič Kurinčič
Irena Milotič

SB Novo mesto:

Tatjana Remec
Anica Kurent

SB Murska Sobota:

Emil Pal

SB Nova Gorica:

Vesna Kovačič

IMI MF UL:

Mario Poljak
Katja Seme
Ekipa laboratorija za HIV
in virusne hepatitise

KDV UKCL:

Vesna Tlaker Žuntar

Inšt. za patologijo MF UL:

Vera Ferlan Marolt
Boštjan Luzar

NIJZ:

Maja Sočan
Alenka Kraigher
Irena Klavs

NVO:

Marko Korenjak
Eli Zamernik

CZOD, Psihiatrična kl:

Andrej Kastelic
Nuša Šegrec
Mirjana Delič

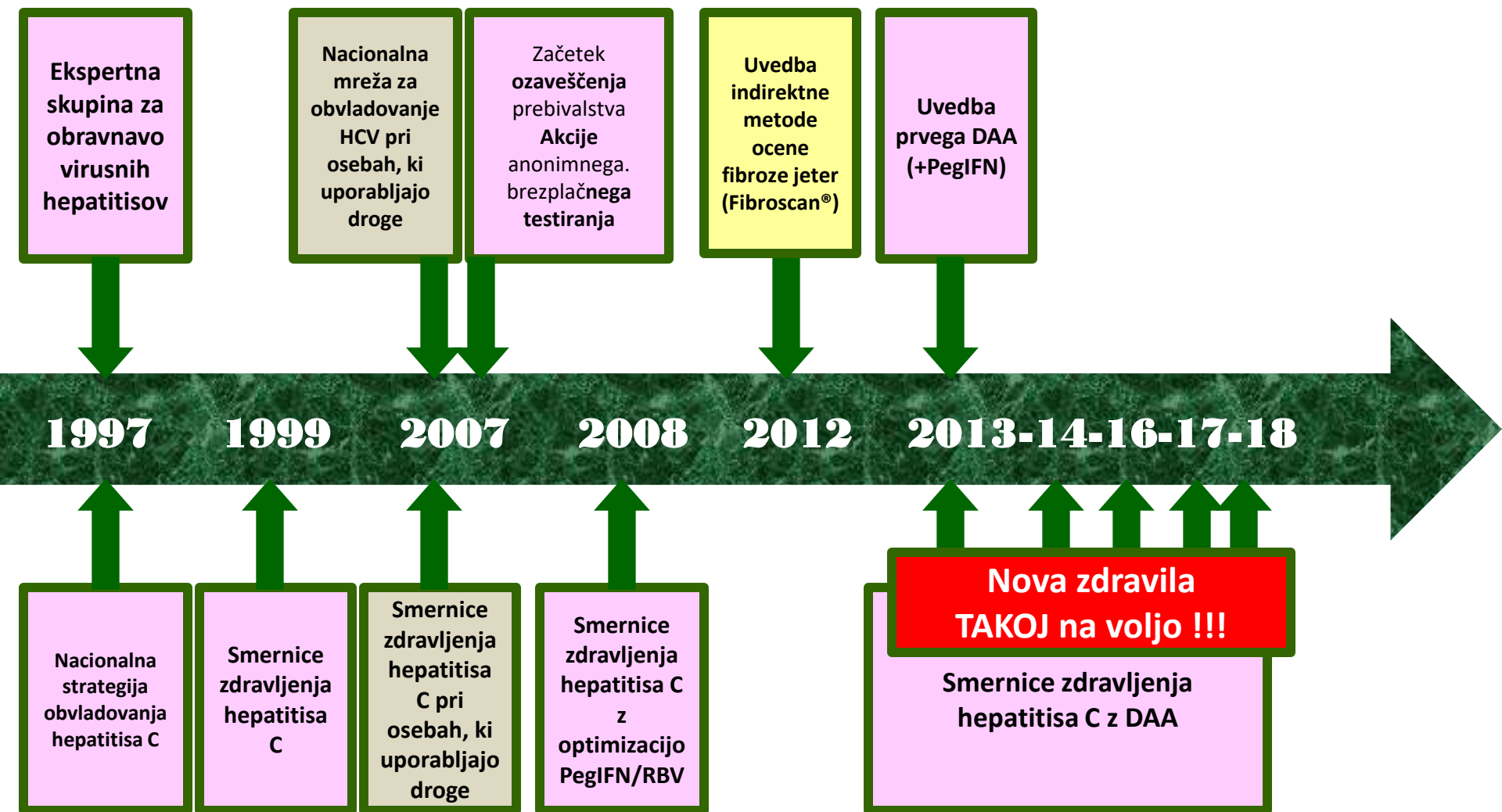
CPZOPD:

Milan Krek
Jelka Mišigoj Krek
Jasna Čuk
Aleksandra Todorovič
Tamara Fras
Evgen Kajin
Branka Čelan Lucu[†]
Ekipa vseh CPZOPD
v Sloveniji

Psihiatrična klinika Lj:

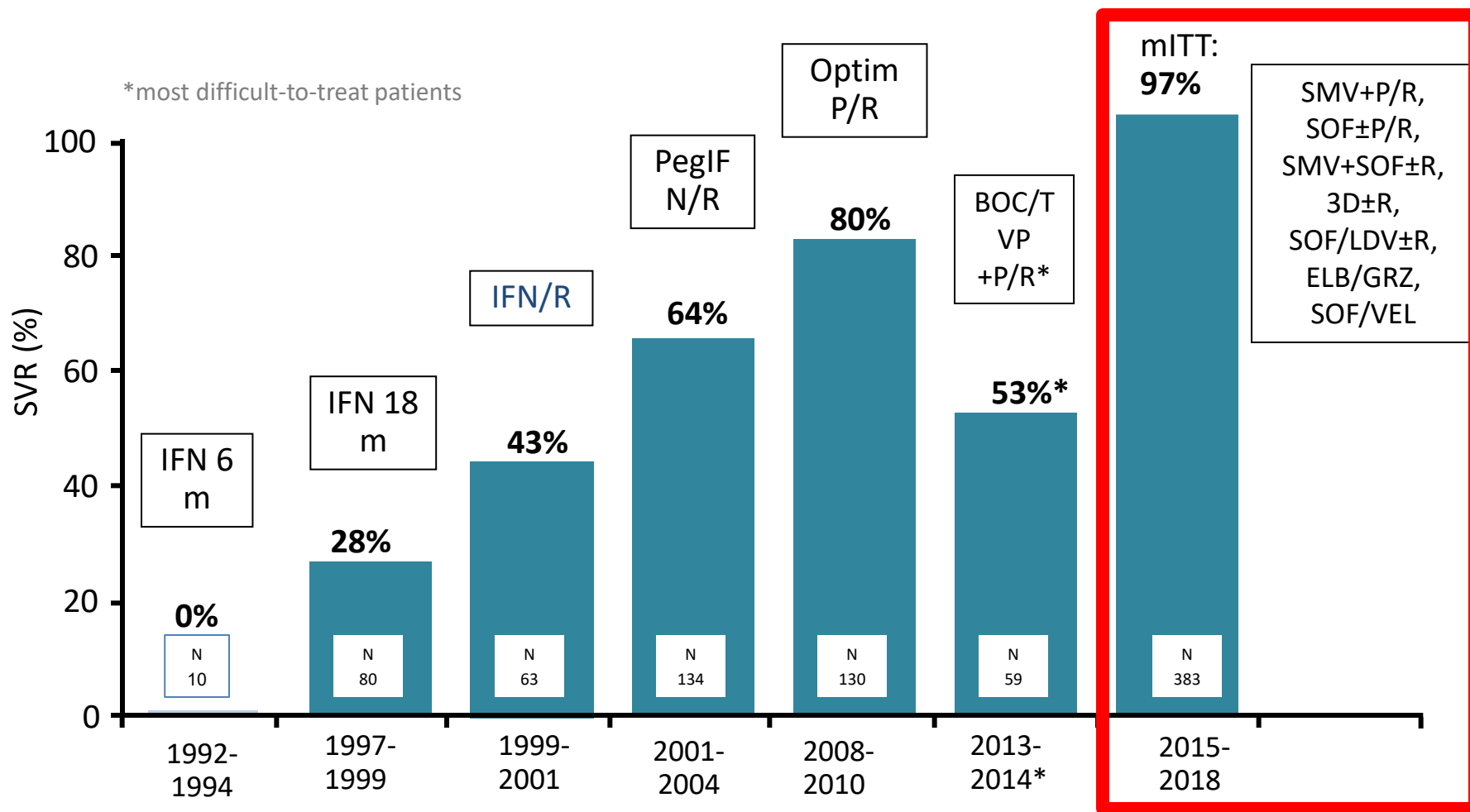
Nike Novak

Hepatitis C skozi čas



SLOVENIJA 1992-2018

Uspeh zdravljenja hepatitisa C (SVR) glede na trenutno priporočena zdravila

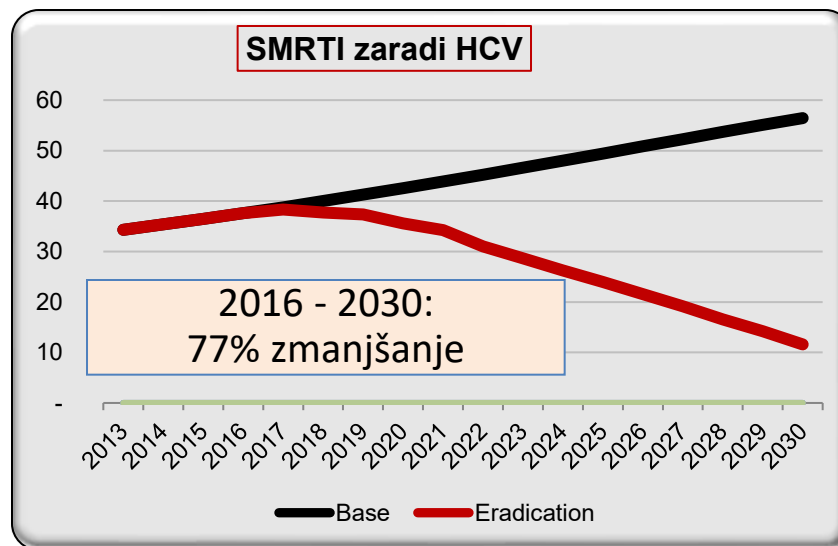
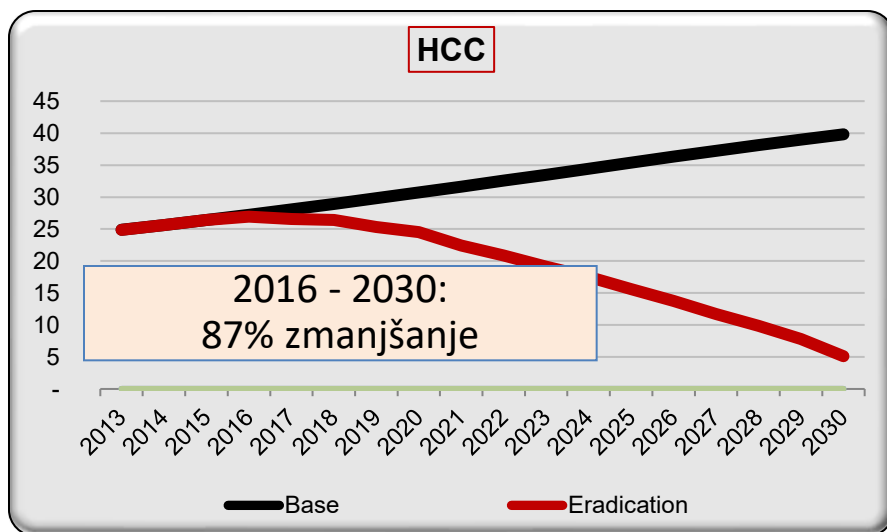
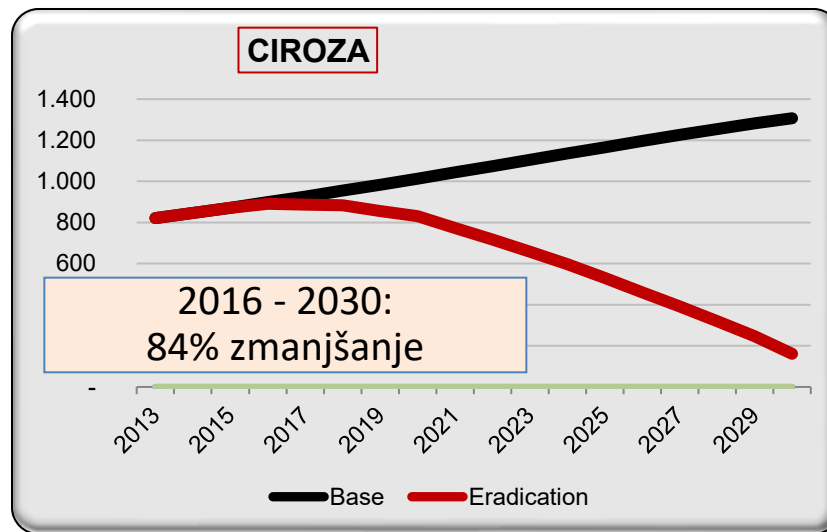
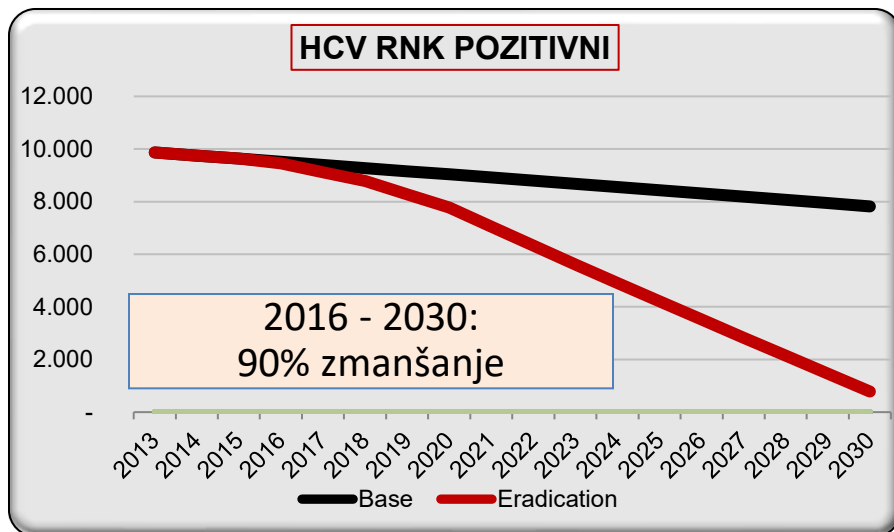


Lesnicar G et al. ECCMID 1995.
Brinovec V et al. Hepatogastroenterology 2002.
Brinovec V et al. Hepatogastroenterology 2004.
Maticic M, et al. 3rd CEE Viral Hep Co-infect HIV. Ljubljana 2017. Poster.

Maticic M, Selič-Kurinčič T, et al. Suchtmed 2013; 15: 245.
Selič-Kurincic T, et al. Intervirology 2013.
Maticic M, Biasizzo H, Starasinic N, et al. SEEC 2014.
Maticic M, Pirnat Z, et al. et al. EASL/ILC. Vienna April, 2019.

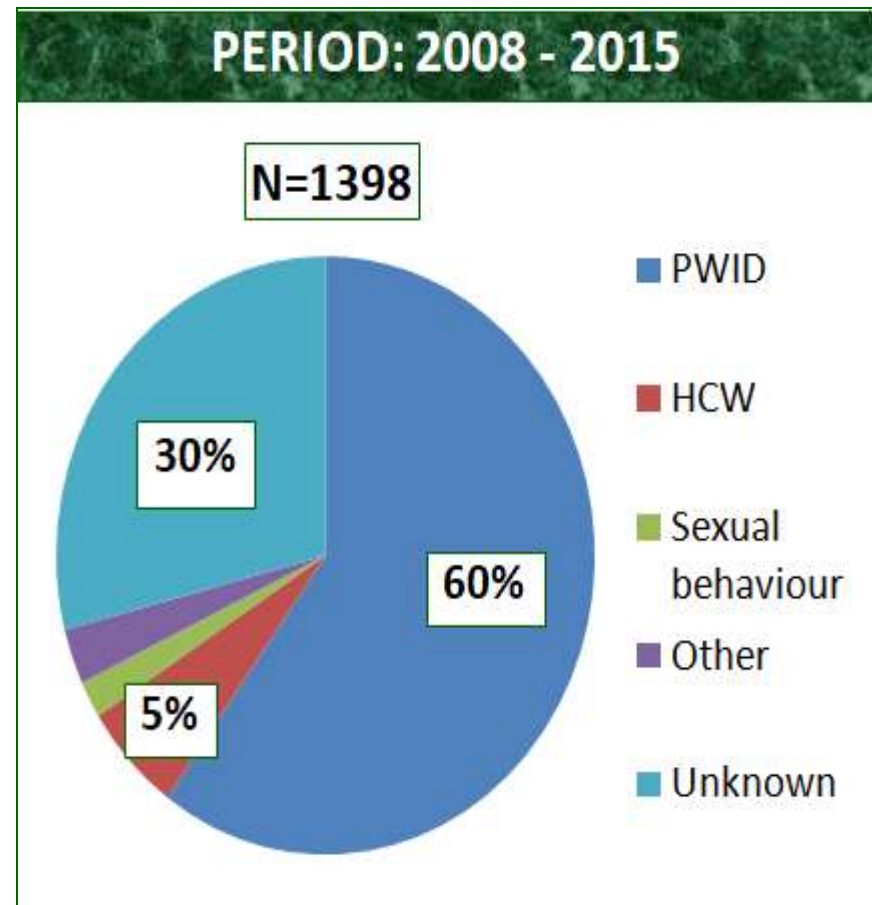
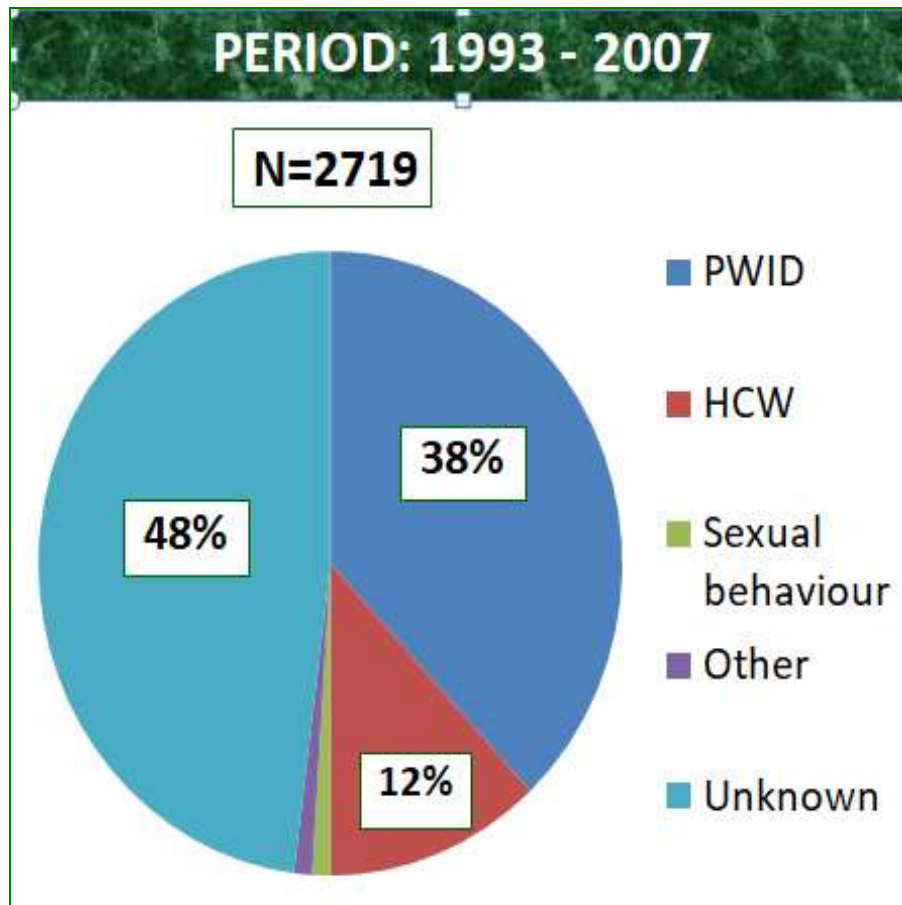
PROJEKCIJA ELIMINACIJE HCV V SLOVENIJI

Z dodatnimi ukrepi: zdravljenje z DAA, ↑dg in ↑th

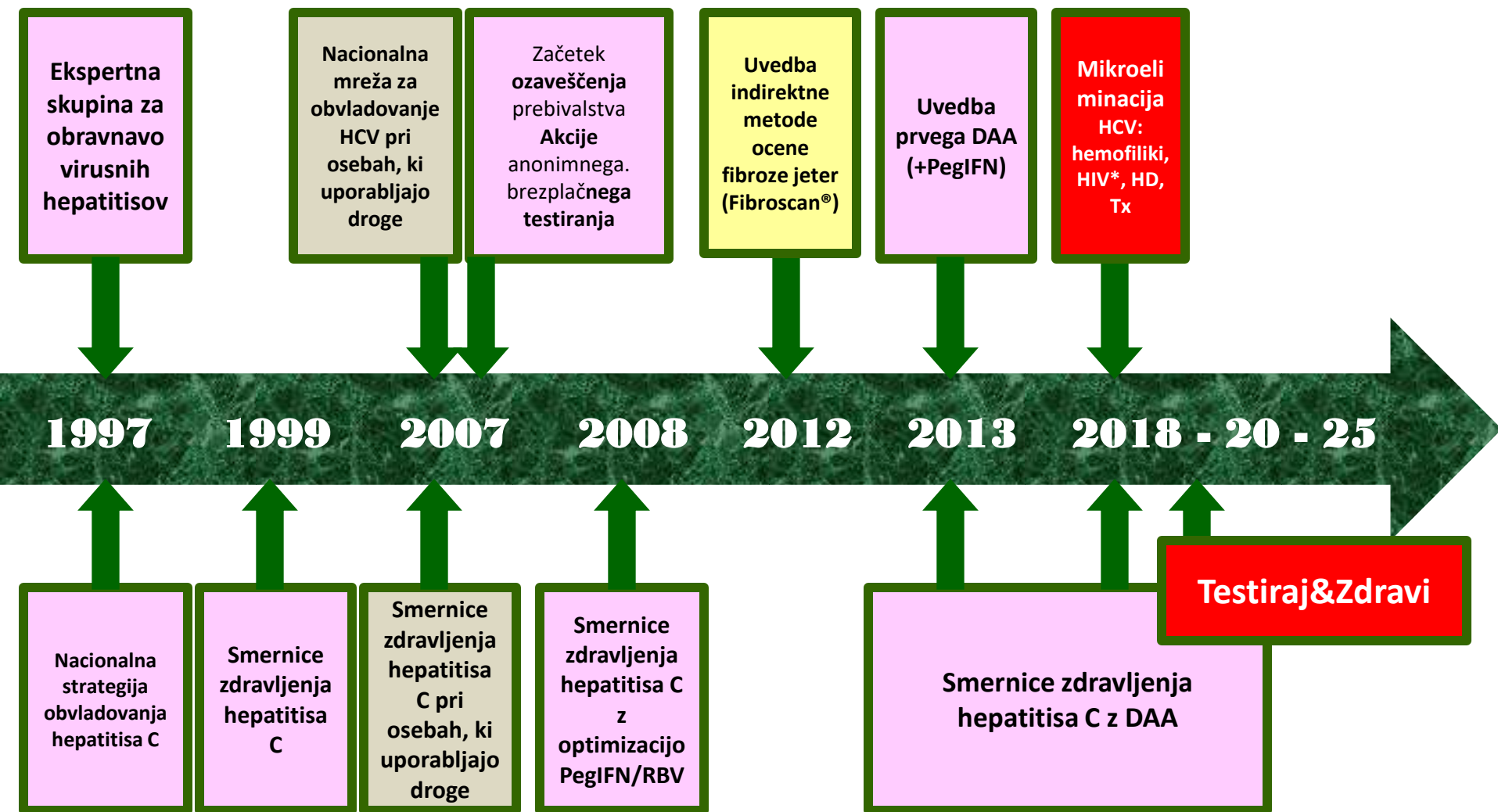


Dinamika bremena okužbe s HCV

HCV RNK-pozitivne osebe glede na dejavnike tveganja



Hepatitis C skozi čas



SLOVENIJA 2017-2019

Mikro-eliminacija hepatitisa C

HCV mikro-eliminacija zaključena



Hemofiliki

**L. 2018
PRVI V SVETU**



Hemodializirani

**L. 2018
PRVI V SVETU**

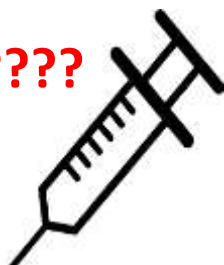


**Bolniki s Tx organov
in PKMC**



**HIV/HCV
sookuženi**

??????



OID=osebe, ki si injicirajo droge

??????



Splošna populacija

HEP-Y

Spletna aplikacija za prepoznavanje in informiranje o hepatitisih

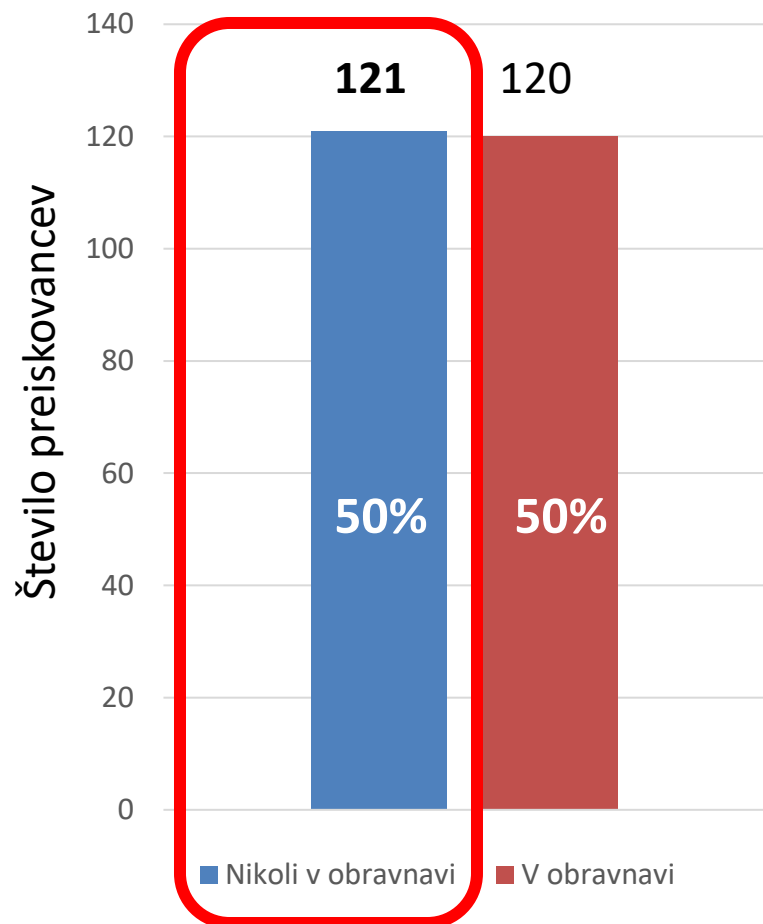
Ali ste okuženi z virusom hepatitisa?

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

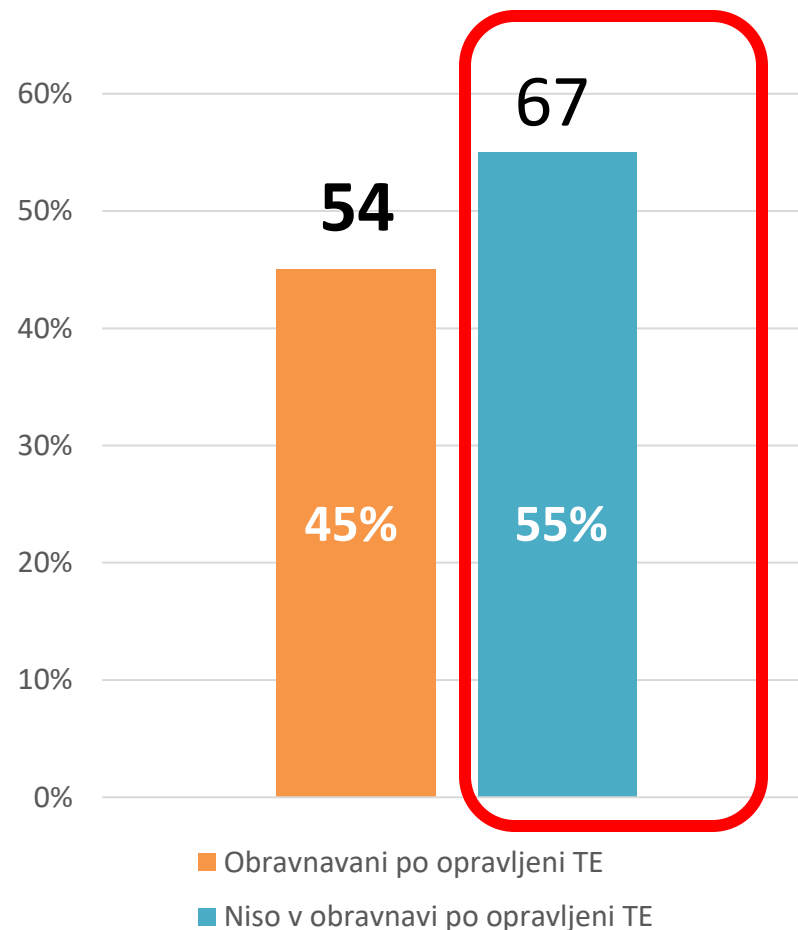
SLOVENIJA - Mreža CPZOPD

Obravnava HCV RNK-pozitivnih OID

Leto 2016/17:
OBRAVNAVA PRI INFEKTOLOGU (N=241)



Leto 2019:
OBRAVNAVA PRI INFEKTOLOGU (N=121)



OID=osebe, ki si injicirajo droge

Klešnik M et al. 2018/2019 Še neobjavljeni podatki.

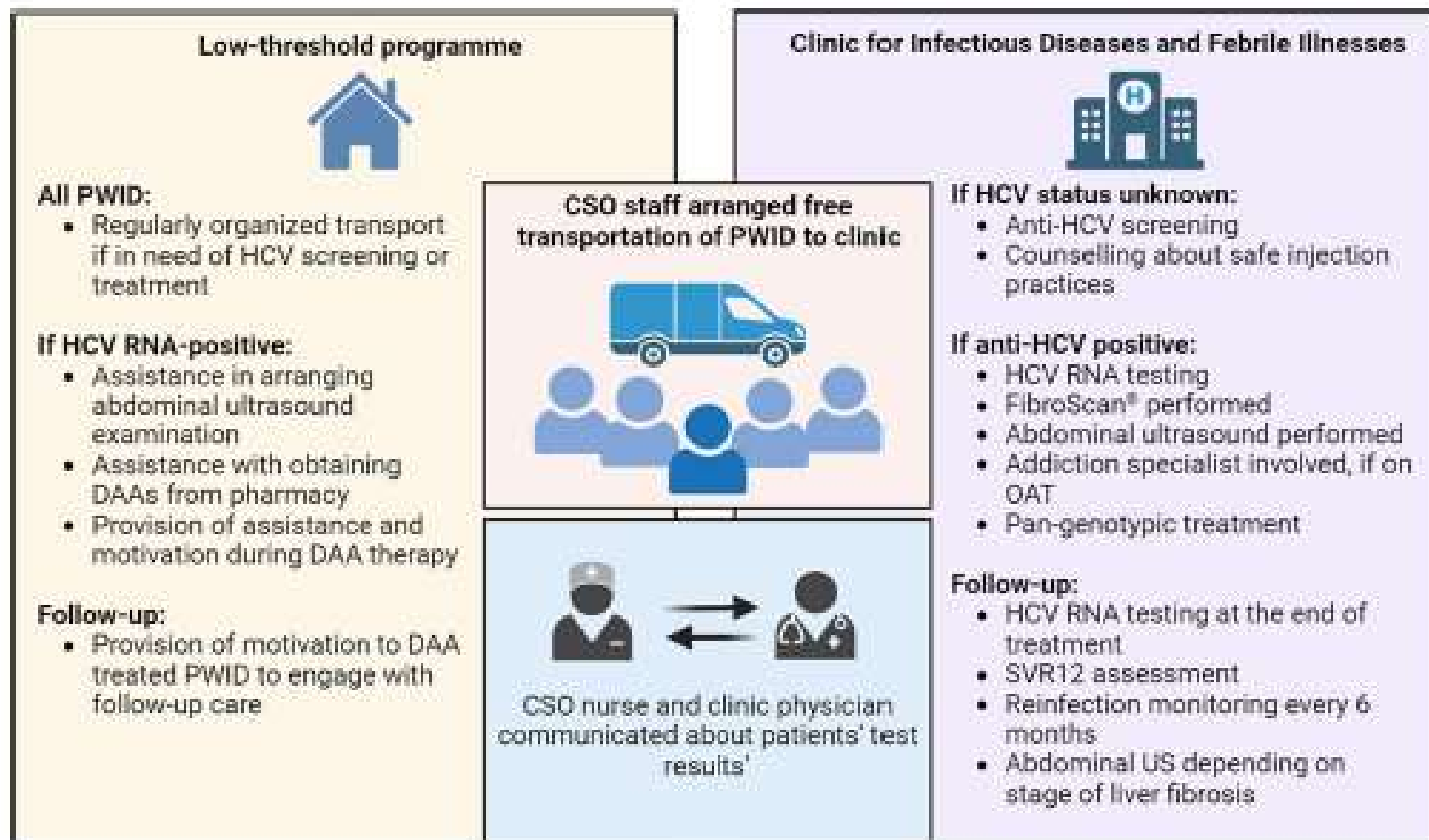


KIBVS: na terenu v NIZKOPRAŽNIH PRIGRAMIH (testiranje, Fibroscan®)



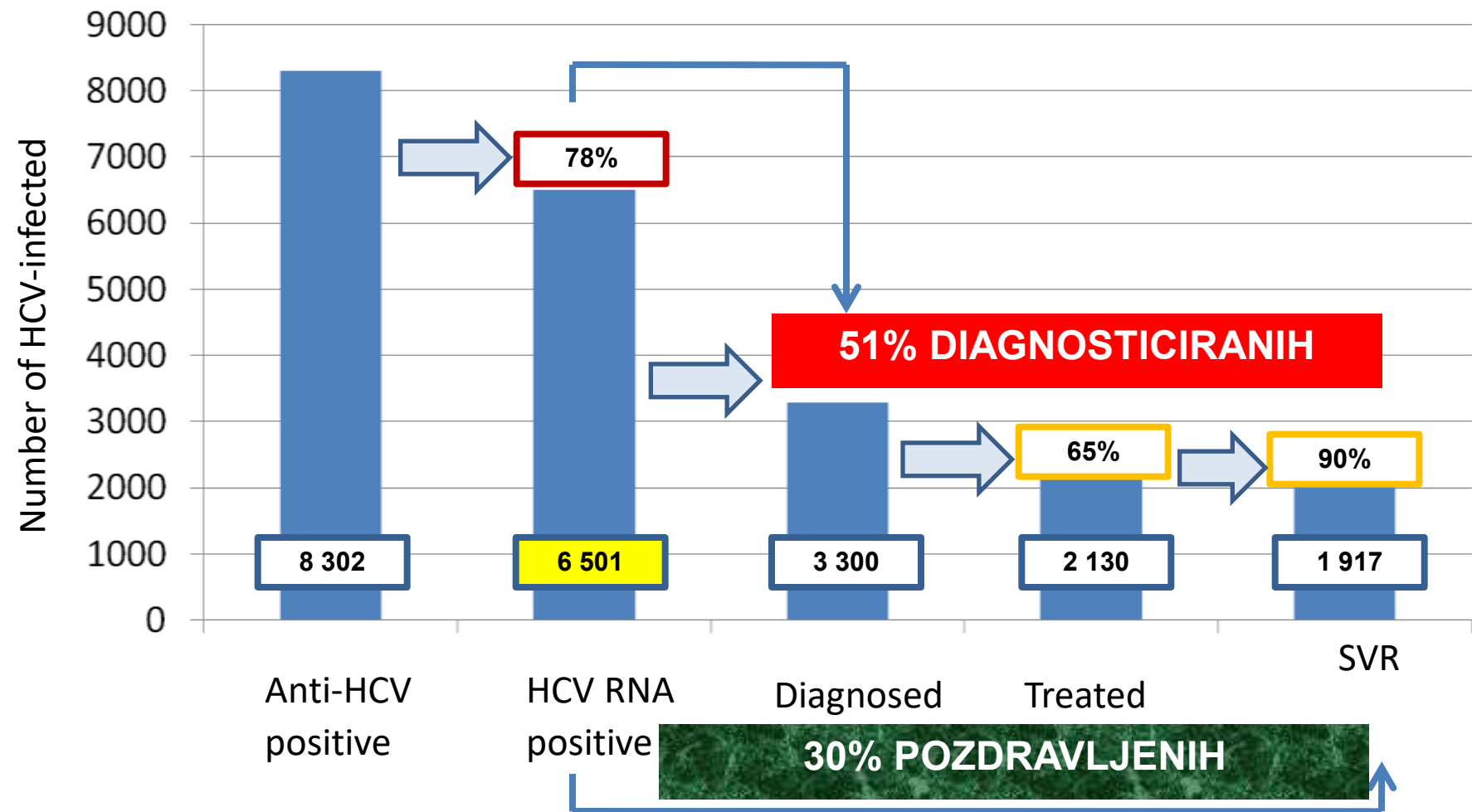
Model obravnave hepatitisa C

KIBVS + Nizkopražni program SVIT Koper (2017-2022)

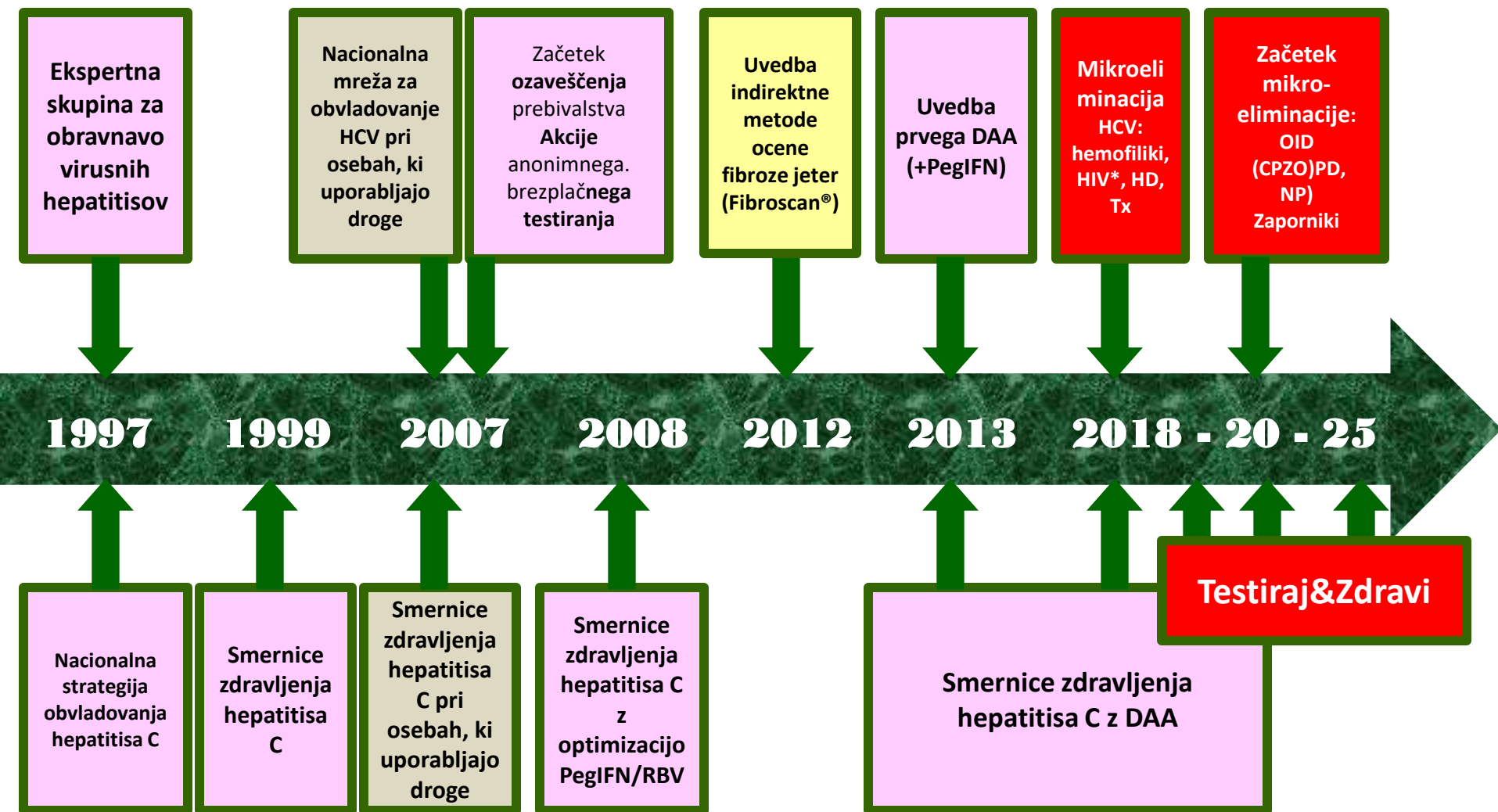


SLOVENIJA 2018

BREME HCV-pozitivnih



Hepatitis C skozi čas



SLOVENIJA 2000-2023

Breme okužbe s HCV

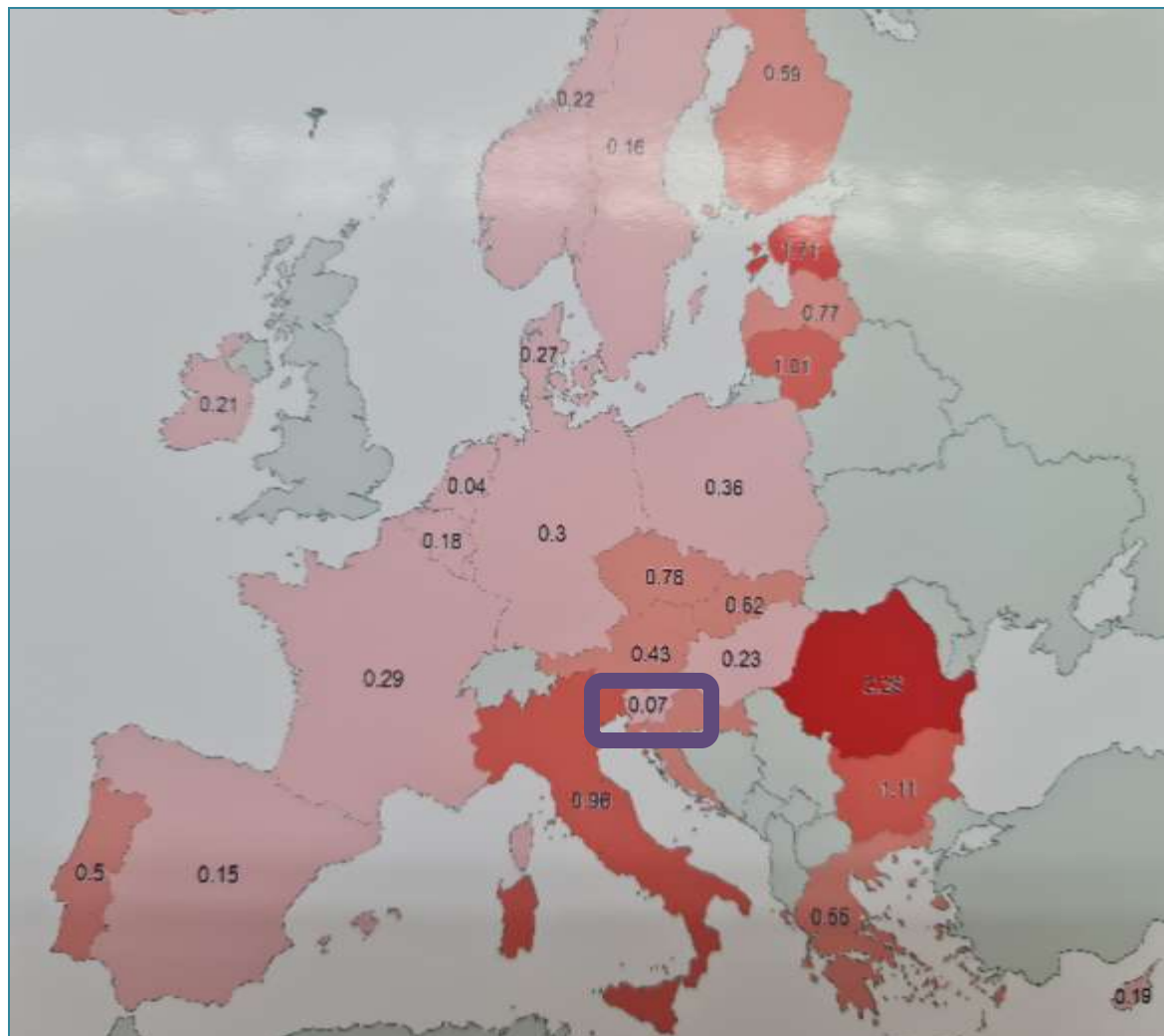
HCV RNA
prevalenca
l. 2010

0.3%



HCV RNA
prevalenca
l. 2023

0.07%



SLOVENIJA

Breme okužbe s HCV

HCV RNA
prevalenca
l. 2010

0.3%

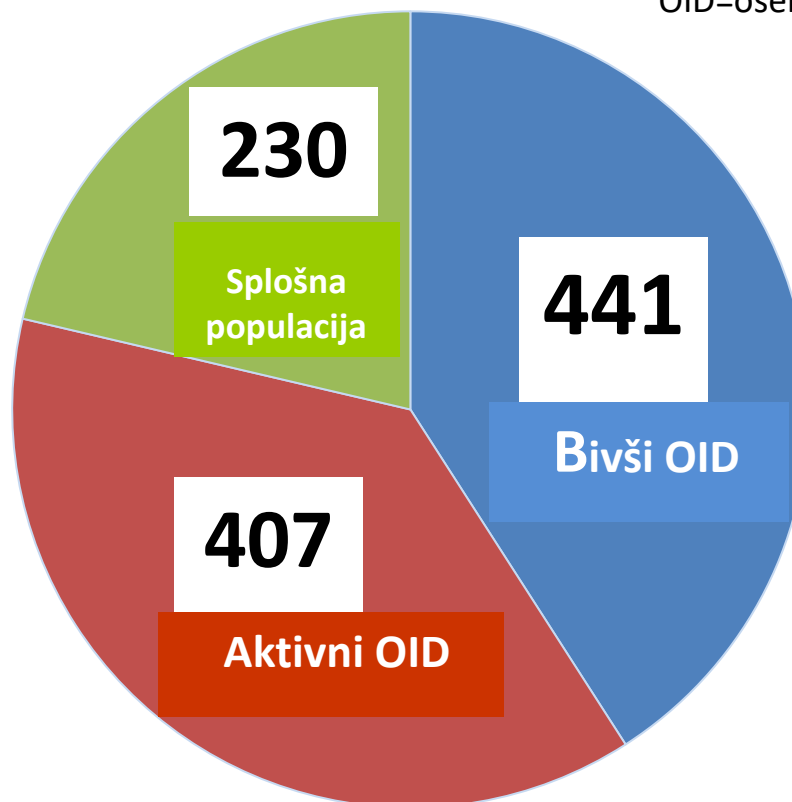


HCV RNA
prevalenca
l. 2023

0.07%

L. 2023: HCV RNA-pozitivni

N = 1 078

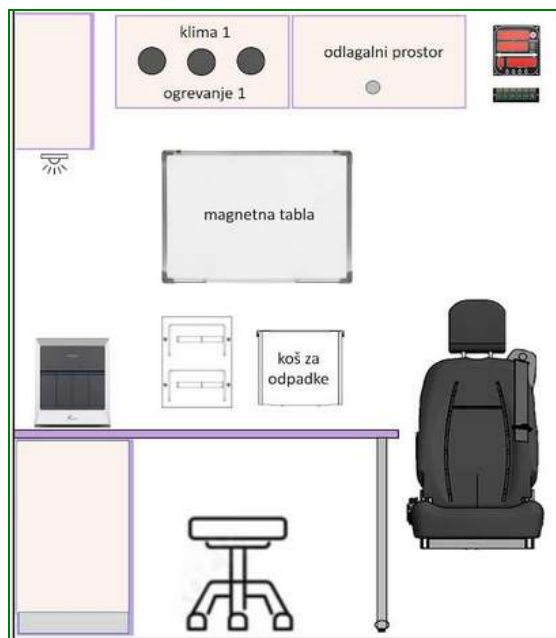


OID=osebe, ki si injicirajo droge

Uvedba mobilne enote za obravnavo HCV med OID v nizkopražnih programih

Zunajbolnišnična oskrba v skupnosti

- Testiranje (presejalno + PCR)
- Preiskava stadija fibroze v jetrih (Fibroscan®)
- Uvedba / spremljanje zdravljenja



Transplantacija ledvice

Bolnik s kronično ledvično odpovedjo, HCV-negativen (2023)

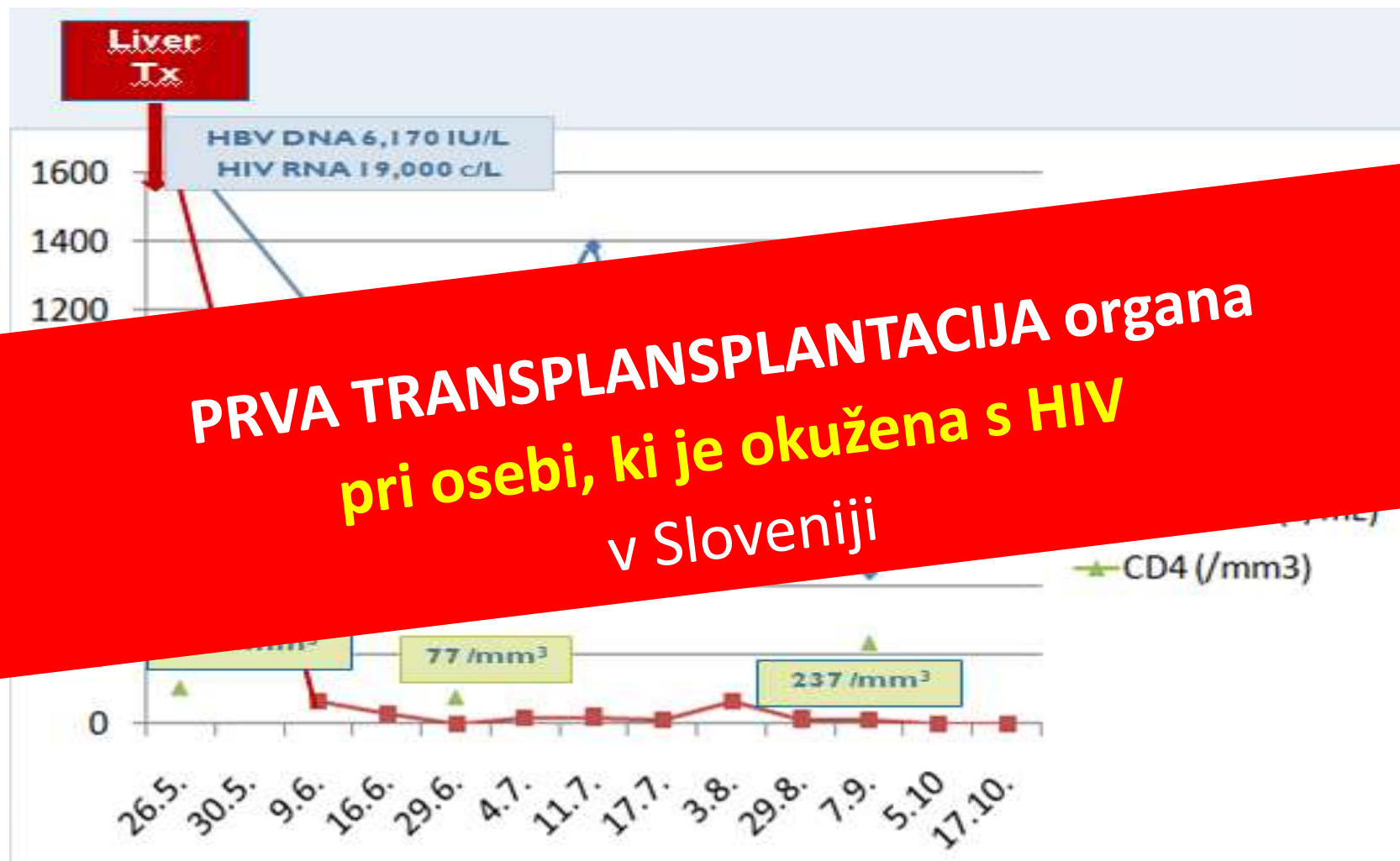
- Moški, 30 let
- KLB: HD 12 let
- HBV, HCV, HIV: negativen
- Neugoden genotip

**PRVA TRANSPLANTACIJA organa
HCV RNA-pozitivnega darovalca
HCV-negativnemu prejemniku
v Sloveniji**

- HCV RNA nizko pozotovno, anti-HCV negativno
- 16. maj: HCV RNA negativen
- Pogoste kontrole: HCV RNA negativen
- Profilaksa: 12 tednov → ukinitev → HCV RNA negativen

Transplantacija jeter

Bolnik z akutno okužbo s HIV in HBV (fulminantni hepatitis) (2023)



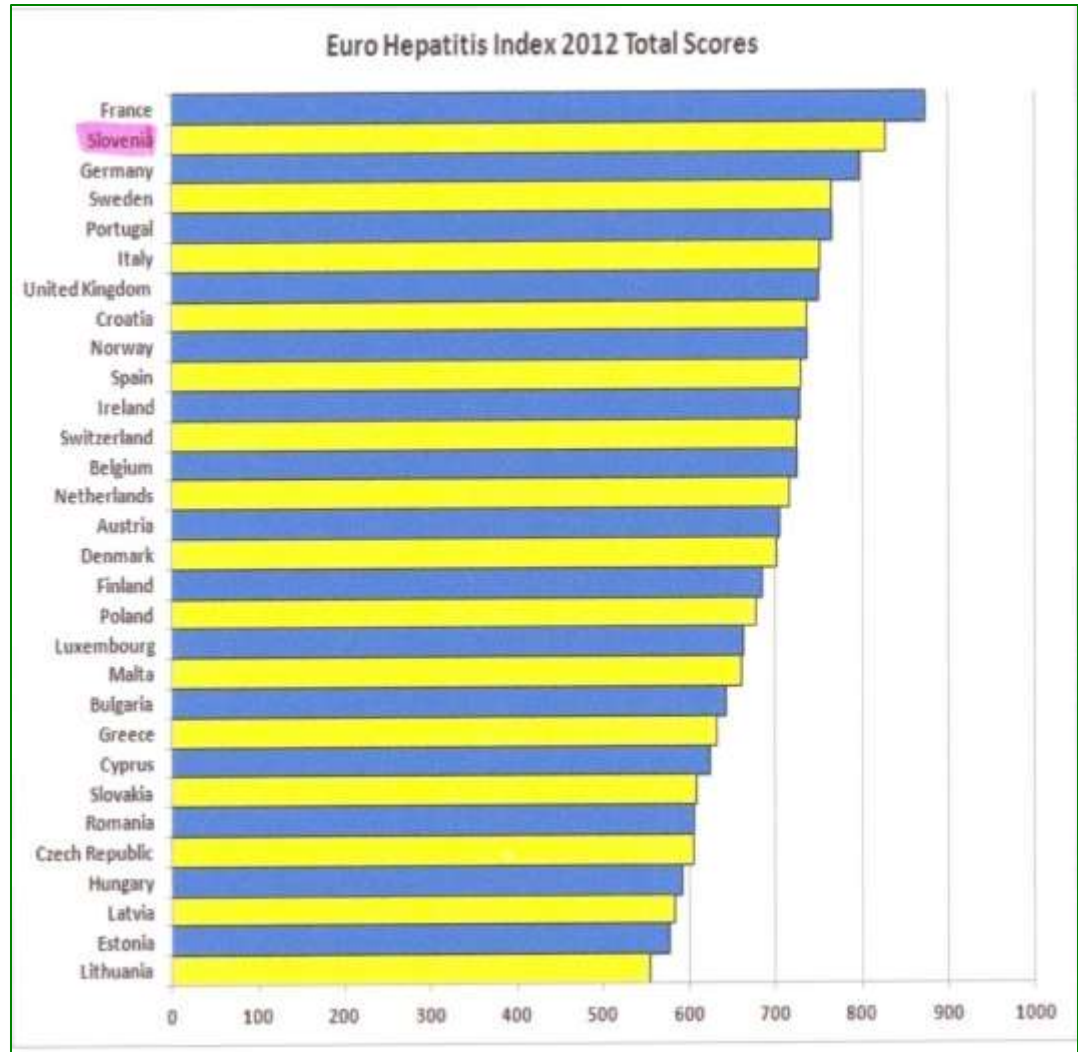
Obravnava virusnih hepatitisov

EU leta 2012 -

Health Consumer
Power House

EURO-HEP Indeks:

2. mesto

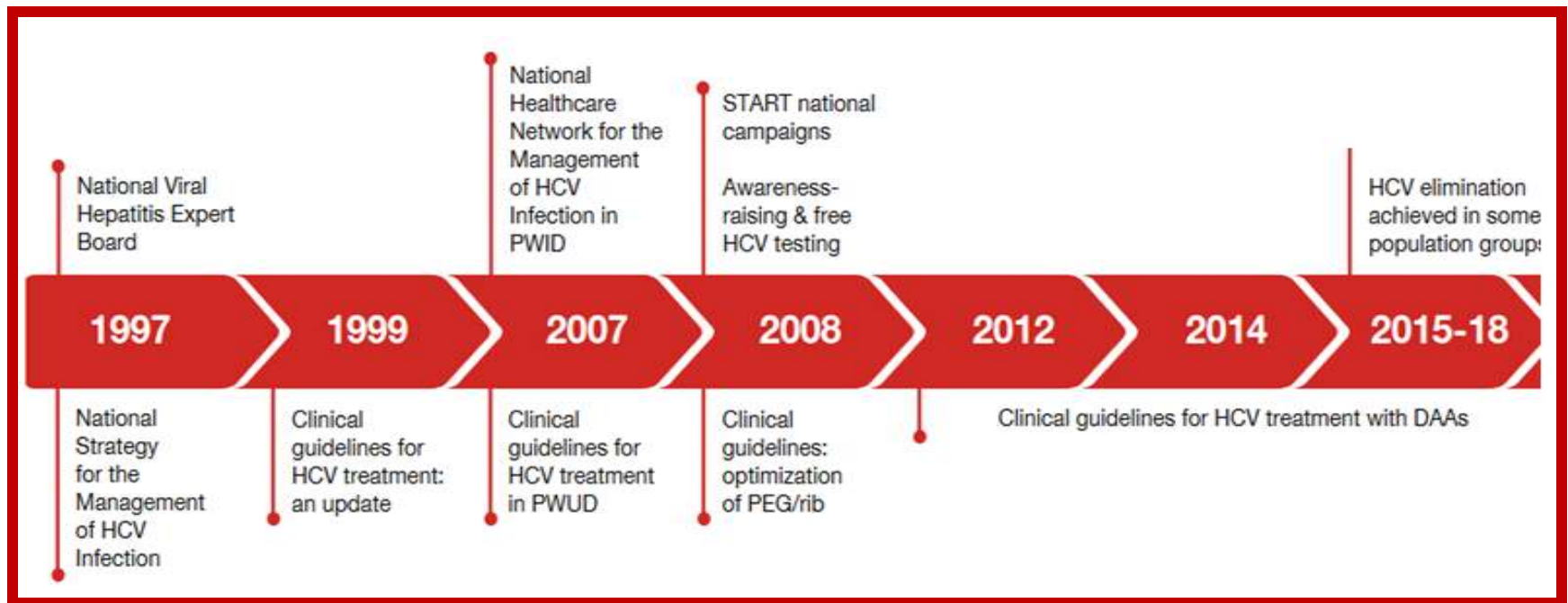


SLOVENIJA

Obravnava virusnih hepatitisov

SZO - leta 2020

**SLOVENIJA: Primer dobre prakse obravnave VH –
NA POTI K ELIMINACIJI HCV do leta 2030**



KIBVS

Virusni hepatitis: ZNANSTVENO-RAZISKOVALNA DEJAVNOST

JOURNAL OF
Periodontology



Detection of Hepatitis C Virus RNA From Gingival Crevicular Fluid and Its Relation to Virus Presence in Saliva

Dr. Mojca Matičičr, Mario Poljak, Barbara Kramar, Katja Seme, Vladimir Brinovec, Jelka Meglič-Volkar, Branko Zakotnik, Uroš Skalerič

First published: 01 January 2001 | <https://doi.org/10.1902/jop.2001.72.1.11> | Citations: 48

Virusni hepatitis: ZNANSTVENO-RAZISKOVALNA DEJAVNOST

Černoša et al. *Harm Reduction Journal* (2025) 22:16
<https://doi.org/10.1186/s12954-025-01164-5>

Harm Reduction Journal

RESEARCH

Open Access



Addressing viral hepatitis C reinfections in a low-threshold programme for people who inject drugs in Slovenia

Jasna Černoša^{1,7*}, Jelka Meglič Volkar¹, Mario Poljak², Maja Pohar Perme³, Jeffrey Victor Lazarus^{4,5,6} and Mojca Maticič^{1,7}

A national multi-centre programme for treatment of hepatitis C with direct-acting antiviral drugs in Slovenia

Mojca Maticic

MD, PhD[†];

Virusni hepatitis na KIBVS: 40 let

VČERAJ DANES JUTRI



Prof. dr. Vladimir Brinovec,

Dr. Marko Suhač

HEPATITIS DREAM-TEAM

Mojca Matičič
Janja Prah
Mojca Rajter
Tadeja Kotar
Jerneja Videčnik
Sergeja Gregorčič
Maša Klešnik
Darja Vidmar Vovko
Jasna Černoša Perdih
Zala Završan
Črt Loboda
Janina Tamše
Katarina Vincek
(Jelka Meglič Volkar)

Bernarda Bajec
Tadeja Englaro Özben
Adna Dizdarević

Katja Kalan



Oddelek IV

Ali bo UI nadomestila infektologe?

ChatGPT

Hi Mojca, What's on your mind?



Ask anything...

+

Is AI going to replace infectologists?



Help me write



Create images

Pro



Code



Analyze image

Pro



Get advice



Summarize link

Pro



Process doc

Pro



Analyze data

Pro



Brainstorm

Ali bo UI nadomestila infektologe?

ODGOVOR *ChatGPT*:

“UI ne bo nadomestila infektologov – jih bo pa **naredila močnejše.**”

“**Najuspešnejši** bodoči infektologi bodo tisti, ki bodo razumeli in nadzorovali UI ter **sodelovali s sistemi UI.**”

HVALA

