

Actualització pràctica en Hepatitis B i Delta pel metge de família

Juan M.Mendive. Metge de família

CAP La Mina. Sant Adrià de Besòs.

Grup Digestiu CAMFiC

Pensem en la Hepatitis B?

- Quan pensem en la hepatitis?
- Amb quins pacients?
- Què fem?

Evitar estereotips i estigmes

- Pensem en conductes de risc igual en tots els pacients pel seu aspecte ?



Sobre la Hepatitis B (i)

- L'hepatitis B és una infecció hepàtica potencialment mortal causada pel virus de l'hepatitis B (VHB).
- Representa un problema important de salut a escala mundial.
- Es pot cronificar i comporta un alt risc de mort per cirrosi i hepatocarcinoma

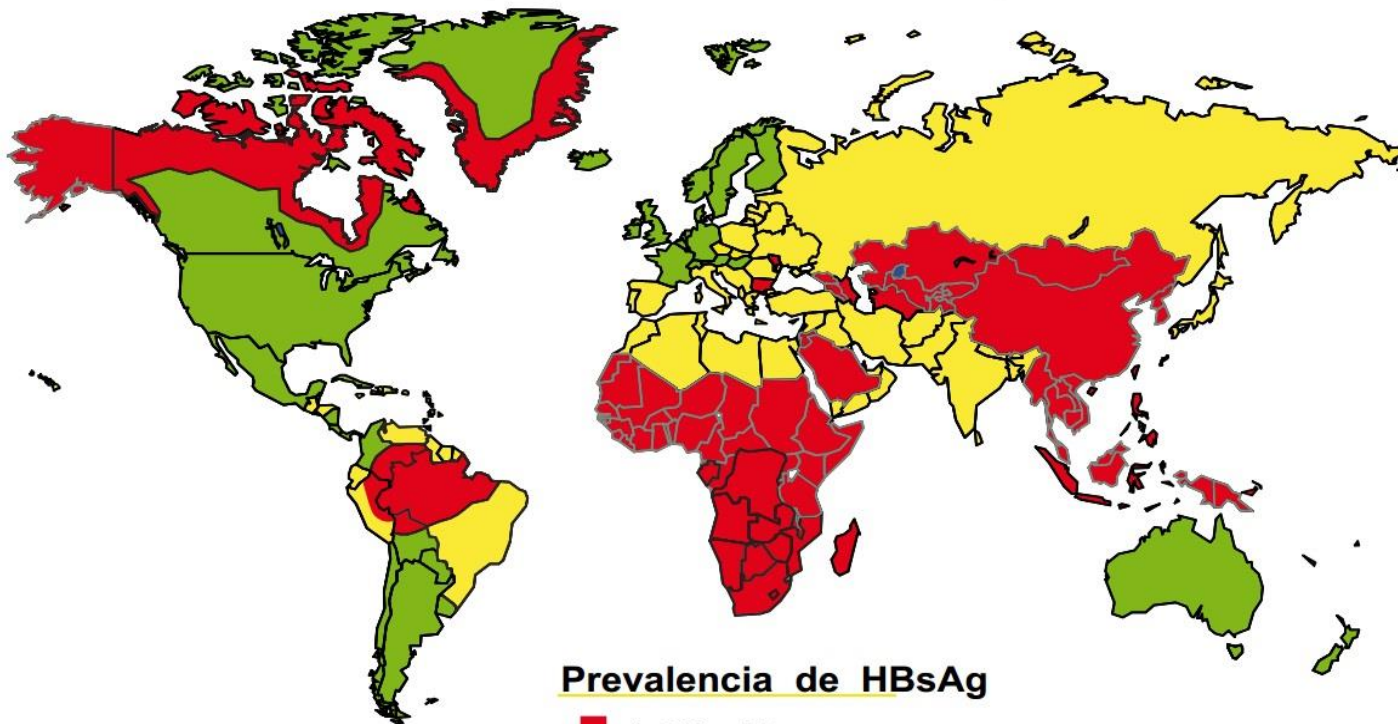
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>

Sobre la Hepatitis B (ii)

- Hi ha una vacuna segura i eficaç que confereix una protecció del 98% al 100% contra la malaltia.
- Prevenir la infecció pel virus de l'hepatitis B permet evitar les complicacions que es poden derivar de la malaltia, com la cronificació i el càncer hepàtic.

<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>

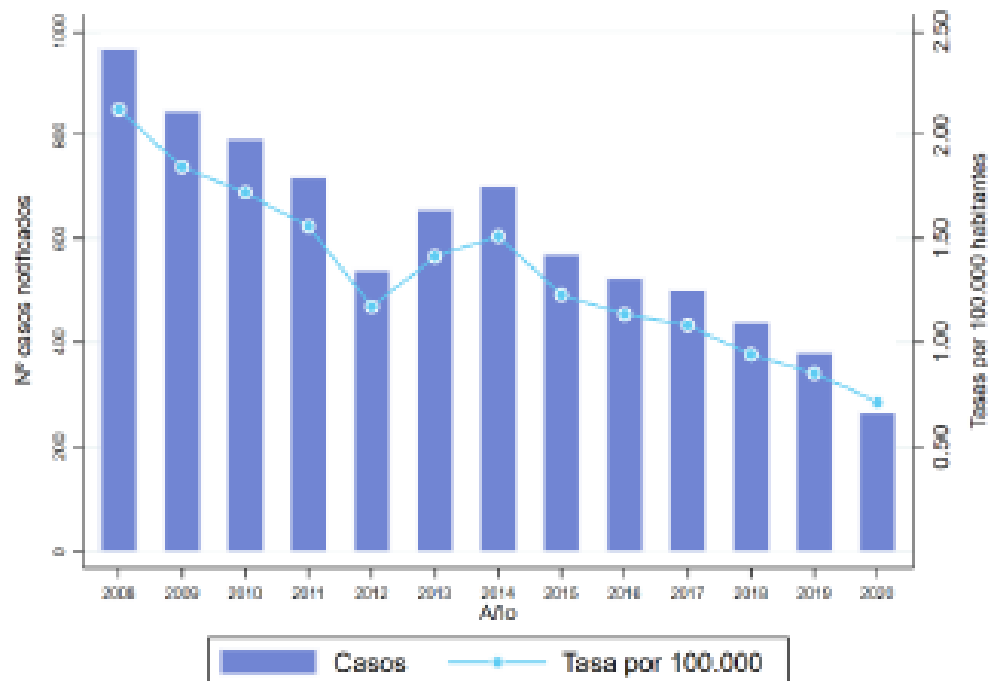
Distribución geográfica de la infección crónica por HVB



Prevalencia de HBsAg

- $\geq 8\%$ - Alta
- 2-7% - Intermedia
- $< 2\%$ - Baja

Número de casos y tasas por 100.000 habitantes de hepatitis B. España, 2008-2020



Fuente: Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO). Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

**Taula 9.2: Declaració de microorganismes al Sistema de Notificació
Microbiològica de Catalunya (SNMC). Setmanes 21 a 24**

Entitat	Microorganisme	Selecció Número (%)	Acumulat 2020 Número (%)	Acumulat 2021 Número (%)
Enteritis	Adenovirus	19 (4,33%)	103 (4,02%)	97 (3,56%)
	Salmonella no tifòdica	59 (13,44%)	436 (17,00%)	332 (12,19%)
	Shigella	1 (0,23%)	3 (0,12%)	5 (0,18%)
	Shigella flexneri	0 (0,00%)	25 (0,97%)	23 (0,84%)
	Shigella sonnei	5 (1,14%)	15 (0,58%)	5 (0,18%)
	Campylobacter	5 (1,14%)	52 (2,03%)	35 (1,28%)
	Campylobacter coli	34 (7,74%)	155 (6,04%)	215 (7,89%)
	Campylobacter jejuni	255 (58,09%)	1.243 (48,46%)	1.602 (58,81%)
	Yersinia	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
	Yersinia enterocolitica	12 (2,73%)	30 (1,17%)	74 (2,72%)
	Yersinia pseudotuberculosis	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
	Escherichia coli enterotoxigènica	1 (0,23%)	7 (0,27%)	3 (0,11%)
	Rotavirus	13 (2,96%)	183 (7,13%)	71 (2,61%)
	Cryptosporidium spp	1 (0,23%)	13 (0,51%)	14 (0,51%)
Giardia lamblia	34 (7,74%)	300 (11,70%)	248 (9,10%)	
	Total	439 (100%)	2.565 (100%)	2.724 (100%)
Altres malalties infeccioses	Meningococ	0 (0,00%)	1 (0,15%)	0 (0,00%)
	Meningococ grup B	0 (0,00%)	1 (0,15%)	0 (0,00%)
	Meningococ grup C	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
	Haemophilus influenzae	0 (0,00%)	5 (0,76%)	3 (1,29%)
	Haemophilus influenzae serotipus b	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
	Pneumococ	0 (0,00%)	18 (2,74%)	8 (3,45%)
	Brucella	0 (0,00%)	1 (0,15%)	2 (0,86%)
	Rickettsia conorii	1 (2,70%)	15 (2,28%)	5 (2,16%)
	Virus hepatitis A	2 (5,41%)	12 (1,83%)	11 (6,02%)
	Virus hepatitis B	1 (2,70%)	14 (2,13%)	11 (4,74%)
	Virus xarampió	1 (2,70%)	59 (8,98%)	4 (1,72%)
	Virus rubèola	3 (8,11%)	2 (0,30%)	5 (2,16%)
	Plasmodium	1 (2,70%)	5 (0,76%)	10 (4,31%)

12 Documents de Vigilància Epidemiològica

**Protocol de prevenció
i control de l'hepatitis B**

<https://scientiasalut.gencat.cat/handle/11351/1456>

Transmissió del VHB (i)

- A les zones d'alta endimicitat, la transmissió es produeix més freqüentment de la mare al nen durant el part (transmissió perinatal) o de manera horitzontal (per exposició a sang infectada), en particular de nens infectats a nens sans durant els primers cinc anys de vida.
- La cronificació és comuna als lactants infectats a través de la seva mare i als menors de 5 anys.

<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>

Transmissió del VHB (ii)

- La transmissió es pot produir també a través de punxades, tatuatges, perforacions i exposició a sang o líquids corporals infectats com la saliva, el semen i el flux vaginal i menstrual.
- El virus també es pot transmetre en reutilitzar agulles, xeringues o objectes tallants contaminats en entorns de salut, o en consumir drogues injectables.
- La transmissió sexual és més freqüent en persones no vacunades que tenen diverses parelles sexuals.

<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>

Risc de contagi pel VHB

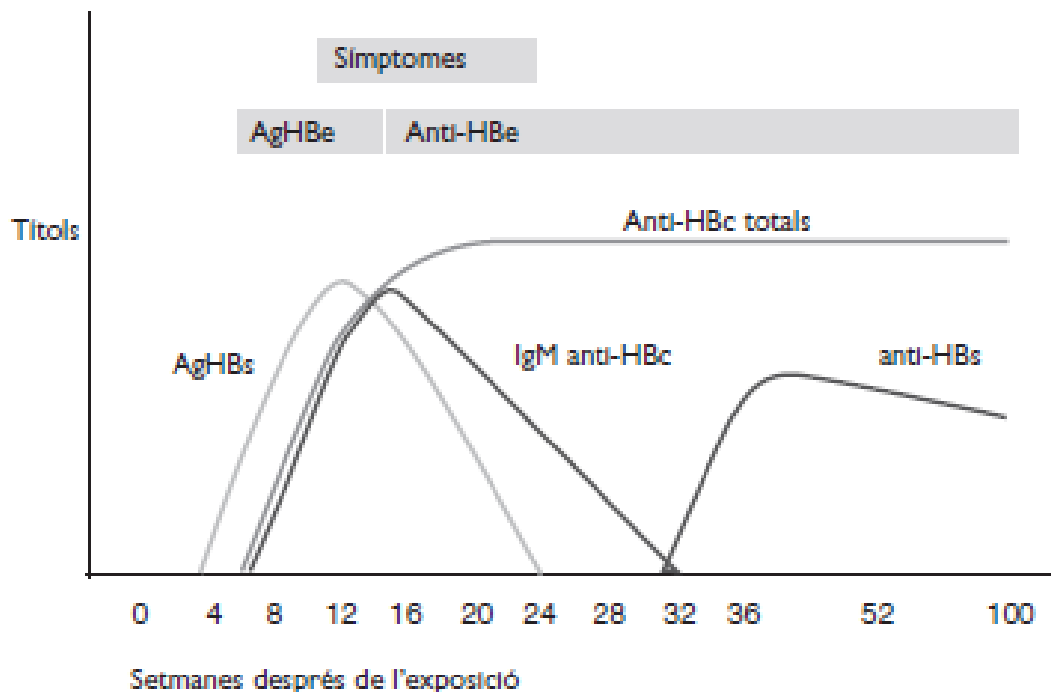
- Immigrants de regions d'alta prevalença i connivents
- Professionals sexuals
- HSH
- UDVP

-
- Transfusions sang i hemoderivats *
 - Hemodiàlisi*
 - Transmissió vertical *

* Molt baix al nostre àmbit

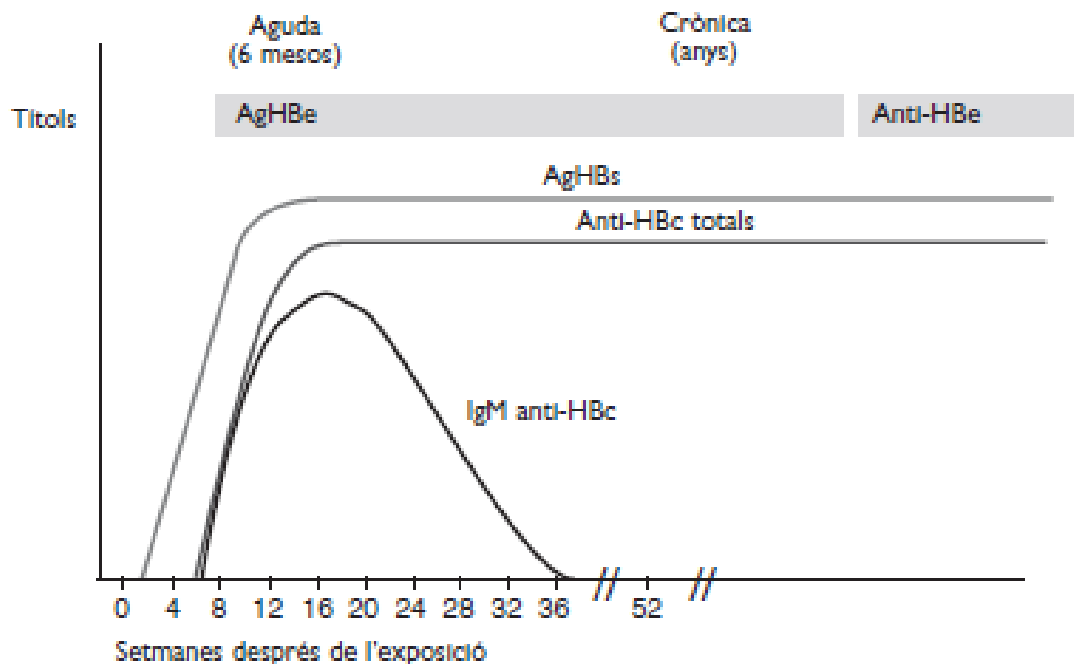
Seqüència de marcadors de la Hepatitis B aguda

Font: lloc web dels CDC <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/slideset>



Seqüència de marcadors de la Hepatitis B crònica

Font: lloc web dels CDC <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/slideset>



Marcadors de la Hepatitis B i significat clínic

Estadi de la infecció	VHB DNA	AgHBs	AgHBe	Anti-HBc		Anti-HBe	Anti-HBs
				Total	IgM		
Incubació primerenca	+	-	-	-	-	-	-
Incubació tardana	+	+	+ o -	-	-	-	-
Infecció aguda	+	+	+	+	+	-	-
Infecció aguda AgHBs neg	?	-	-	+	+	-	-
Infecció crònica	+	+	+	+++	+ o -	-	-
Portadors AgHBs sans	-	+	-	+++	+ o -	+	-
Infecció recent	+ o -	-	-	++	+	+	+ o ++
Infecció passada	-	-	-	+	-	-	+ o -
Resposta a la vacunació	-	-	-	-	-	-	+

Calendari de vacunacions sistemàtiques 2022



	Diftèria Tètanus Tosferina	Poliomielitis	Malaltia per <i>Haemophilus influenzae</i> b	Hepatitis B	Malaltia per meningococ	Hepatitis A	Xarampió Rubeòla Parodititis	Infecció pel virus del papil·loma humà	Varicel·la	Grip	Malaltia per pneumococ	Herpes zòster
2 mesos		Hexavalent			Contra el meningococ B						Contra el pneumococ conjugada	
4 mesos		Hexavalent			Contra el meningococ C conjugada	Contra el meningococ B					Contra el pneumococ conjugada	
11 mesos		Hexavalent									Contra el pneumococ conjugada	
12 mesos					Contra el meningococ C conjugada	Contra el meningococ B		Triple virica				
15 mesos						Contra l'hepatitis A			Contra la varicel·la			
3 anys							Triple virica		Contra la varicel·la			
6 anys	DTPa-PI ¹					Contra l'hepatitis A						
11-12 anys					Contra el meningococ conjugada tetravalent ²	Contra l'hepatitis A ³		Contra el virus del papil·loma humà ⁴	Contra la varicel·la ⁵			
14 anys	Td											
Embarassades	dTpa ⁵									Contra la grip		
40 anys	Td											
A partir de 60 anys												
65 anys	Td									Contra la grip cada any	Contra el pneumococ conjugada ⁶	Contra l'herpes zòster
80 anys												Contra l'herpes zòster

1. S'ha d'administrar la vacuna DTPa-PI als 6 anys d'edat als infants vacunats amb vacuna hexavalent als 2, 4 i 11 mesos. Els vacunats amb la pauta anterior, als 2, 4, 6 i 18 mesos rebran una dosi de dTpa.

2. Contra el meningococ conjugada tetravalent (MACWY): Es vacunaran els adolescents d'11-12 anys d'edat que no hagin rebut cap dosi de la vacuna MACWY des dels 10 anys d'edat.

També es vacunaran, durant els propers dos anys, els nois i noies de 14 anys als centres educatius i es farà repesca fins als 18 anys d'edat als centres de salut.

3. Vacuna contra l'hepatitis A (HA) i vacuna contra la varicel·la (VJ): Només es vacunaran als 11-12 anys els infants no vacunats o parcialment vacunats (la pauta vacunal consta de dues dosis).

4. Vacuna contra el virus del papil·loma humà (VPH): Es vacunaran les noies i els nois amb dues dosis.

5. S'ha d'administrar la vacuna dTpa a les embarassades, en cada embaràs, al més aviat possible a partir de la setmana 27 de gestació.

6. Vacuna contra el pneumococ conjugada: La vacuna recomanada als 65 anys és la vacuna contra el pneumococ conjugada 20 valent (Pn20).

- Del total de persones infectades pel VHB, 2,7 milions de persones (al voltant de l'1%) han contret també el VIH.
- En canvi, la prevalença mundial de la infecció pel VHB entre les persones amb el VIH és del 7,4%.
- Des del 2015, l'OMS recomana **tractar totes les persones a qui s'hagi diagnosticat una infecció pel VIH**, independentment de la fase de la malaltia. El tenofovir, que s'inclou als tractaments combinats de primera elecció recomanats per tractar la infecció pel VIH, també és eficaç contra el VHB

<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>

Hepatitis B Management: Guidance for the Primary Care Provider

Last updated February 25, 2020

The purpose of this document is to provide simplified, up-to-date, and readily accessible guidance for primary care medical providers related to the prevention, diagnosis, and management of hepatitis B virus (HBV) infection, including hepatocellular carcinoma surveillance.

HBV Primary Care Workgroup

HBV GUIDANCE CO-CHAIRS

Amy S. Tang, MD

Karla Thornton, MD, MPH

<https://www.hepb.org/blog/new-resource-guide-hepatitis-b-management-primary-care-providers-2/>

1. Give a plan for follow-up care. Patients will need regular (minimum every 6 months) follow-up and monitoring for disease progression.
2. Educate and counsel on the long-term implications of chronic HBV infection (e.g., cirrhosis and hepatocellular carcinoma).
3. Advise patient to inform all current and future medical providers of their HBsAg-positive status, especially if they ever need treatment for cancer or any immunologic condition such as rheumatoid arthritis or other immune disorders.
4. Counsel to avoid or limit alcohol use.
5. Advise to optimize body weight and address metabolic complications, including control of diabetes and dyslipidemia (to prevent concurrent development of metabolic syndrome and fatty liver).
6. Provide education on how to prevent transmission of HBV to others.

Persons with chronic HBV:

- Should:**
- > Verify that sexual contacts, household contacts, family members, or injection partners are screened and vaccinated
 - > Cover open cuts and scratches
 - > Clean blood spills with diluted bleach (1:10)
 - > Use condoms to prevent HBV transmission during sexual intercourse with partners who are susceptible to HBV infection.

- Should NOT:**
- > Share toothbrushes, razors, nail clippers, or earrings
 - > Share injection equipment
 - > Share glucose testing equipment
 - > Donate blood, organs, or sperm

- Can:**
- > Participate in all activities, including contact sports
 - > Share food and utensils, or kiss others
 - > Pursue educational or career opportunities without limitations, including work as a health care professional
-

Management of the HBsAg(+) Patient¹

Cirrhosis	HBV DNA (IU/mL)	ALT (U/L)	Management
YES	Any	Any	<ul style="list-style-type: none"> > TREAT with antiviral medication (page 6) > Monitor HBV DNA and ALT every 6 months > Refer to specialist for screening endoscopy and, if needed, for other cirrhosis-related complications > HCC surveillance, including in persons who become HBsAg(-) (page 2) > All patients with decompensated cirrhosis² should be promptly referred to a hepatologist
NO	>2,000	Elevated ³	<ul style="list-style-type: none"> > TREAT with antiviral medication (page 6) > Monitor HBV DNA and ALT every 6 months > Monitor HBeAg and anti-HBe every 6 months in patients who are HBeAg+ at time of treatment initiation to evaluate for seroconversion from HBeAg(+)/anti-HBe(-) to HBeAg(-)/anti-HBe(+) > Check HBsAg annually if/when HBeAg negative
		Normal	<ul style="list-style-type: none"> > Monitor HBV DNA and ALT every 6 months > Liver fibrosis assessment every 2 to 3 years
	≤2,000	Elevated ³	<ul style="list-style-type: none"> > Evaluate other etiologies for elevated ALT > Monitor HBV DNA and ALT every 6 months
		Normal	<ul style="list-style-type: none"> > Monitor HBV DNA and ALT every 6 months and HBsAg every 1 year for seroclearance

¹ In contrast to other HBV guidelines that have incorporated HBeAg status into treatment initiation decisions for non-cirrhotic HBsAg(+) patients, this guidance for primary care providers uses only HBV DNA and ALT to determine initial treatment indication in non-cirrhotic HBsAg(+) patients.

² Patients should be considered to have decompensated cirrhosis and promptly referred to a hepatologist if any of the following are present: jaundice, ascites, variceal hemorrhage, hepatic encephalopathy, or a Child-Turcotte-Pugh (CTP) score ≥7 (see *Hepatitis B Online CTP calculator*).

³ Elevated ALT defined as >25 U/L in females and >35 U/L in males that is persistent for at least 3 to 6 months.

Preferred Antiviral Treatment of the HBsAg(+) Patient



Drug	Adult dose	Pregnancy category ¹	Side effects	Monitoring on treatment
Entecavir <i>Baraclude</i>	Standard: 0.5 mg by mouth daily	Formerly FDA category C	Headache, fatigue, dizziness, nausea reported in ≥3%	Adjust dose with CrCl <50 mL/min
	Decompensated liver disease: 1 mg by mouth daily Take 2 hours before or after food	Limited pregnancy exposure, pregnancy exposure registry available Insufficient human data to assess risk of major birth defects No adverse effects observed in animal studies	Post-marketing surveillance include infrequent reports of: > lactic acidosis > severe hepatomegaly	Avoid in pregnant patients Avoid in patients with prior exposure to lamivudine or known lamivudine resistance Lactic acid levels if clinical concern
Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) <i>Viread</i>	300 mg by mouth daily	Formerly FDA category B	Nausea (9%)	Adjust dose with CrCl <50 mL/min
	Take without regard to food	Pregnancy exposure registry available Extensive data from pregnant women with HIV or HBV infections indicate no increase in pregnancy complications or major birth defects	Post-marketing surveillance include infrequent reports of: > nephropathy > Fanconi syndrome > osteomalacia > lactic acidosis	Serum creatinine at baseline; if at risk for renal impairment, serum creatinine and phosphorus, and urine glucose and protein at least annually Consider bone density study at baseline and during treatment in persons with history of fracture or risks for osteopenia Lactic acid levels if clinical concern
Tenofovir alafenamide (TAF) <i>Vemlidy</i>	25 mg by mouth daily	No human data in pregnancy	Headache (12%)	Avoid with CrCl <15 mL/min if not receiving hemodialysis
	Take with food	No adverse effects observed in animal studies	Lactic acidosis/severe hepatomegaly with steatosis is a warning for tenofovir AF due to rare reports with use of tenofovir DF	Dose after HD in those on HD If at risk for renal impairment, serum creatinine and phosphorus, and urine glucose and protein as clinically indicated. Lactic acid levels if clinical concern

¹ In 2015, the US FDA replaced the pregnancy risk designation by letters A, B, C, D, and X with more specific language on pregnancy and lactation. This new labeling is being phased in gradually and, to date, only tenofovir alafenamide includes these additional data.

² Decompensated liver disease defined as Child-Turcotte-Pugh (CTP) ≥7 (see [Hepatitis B Online CTP calculator](#)).





pharmaceuticals



Review

Recent Advances in Hepatitis B Treatment

Georgia-Myrto Prifti ¹, Dimitrios Moianos ¹, Erofilii Giannakopoulou ¹, Vasiliki Pardali ¹, John E. Tavis ²
and Grigoris Zoidis ^{1,*}

Pharmaceuticals **2021**, *14*, 417. <https://doi.org/10.3390/ph14050417>

Noves estratègies terapèutiques : potencial efecte de farmacs com ezetimiba, ibersartan o ciclosporina A , inhibint la entrada del VHB al hepatocit.

Altres actualitzacions maneig VHB

- OMS 2015 i 2020 . Maneig hepatitis B i polítiques globals
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
- EASL. European Association for the Study of the Liver . 2017 i 2018. Maneig hepatitis B i tractament de la hepatopatia descompensada i cirrosi.
<https://read.qxmd.com/read/28427875/easl-2017-clinical-practice-guidelines-on-the-management-of-hepatitis-b-virus-infection>
- AASLD 2016 i 2018. American Association for the Study of the Liver Diseases. Prevenció i tractament de la hepatitis B.
<https://read.qxmd.com/read/29405329/update-on-prevention-diagnosis-and-treatment-of-chronic-hepatitis-b-aasld-2018-hepatitis-b-guidance>

Care for Patients With Hepatitis D Virus Infection

Expert Guidance for Primary Care Clinicians

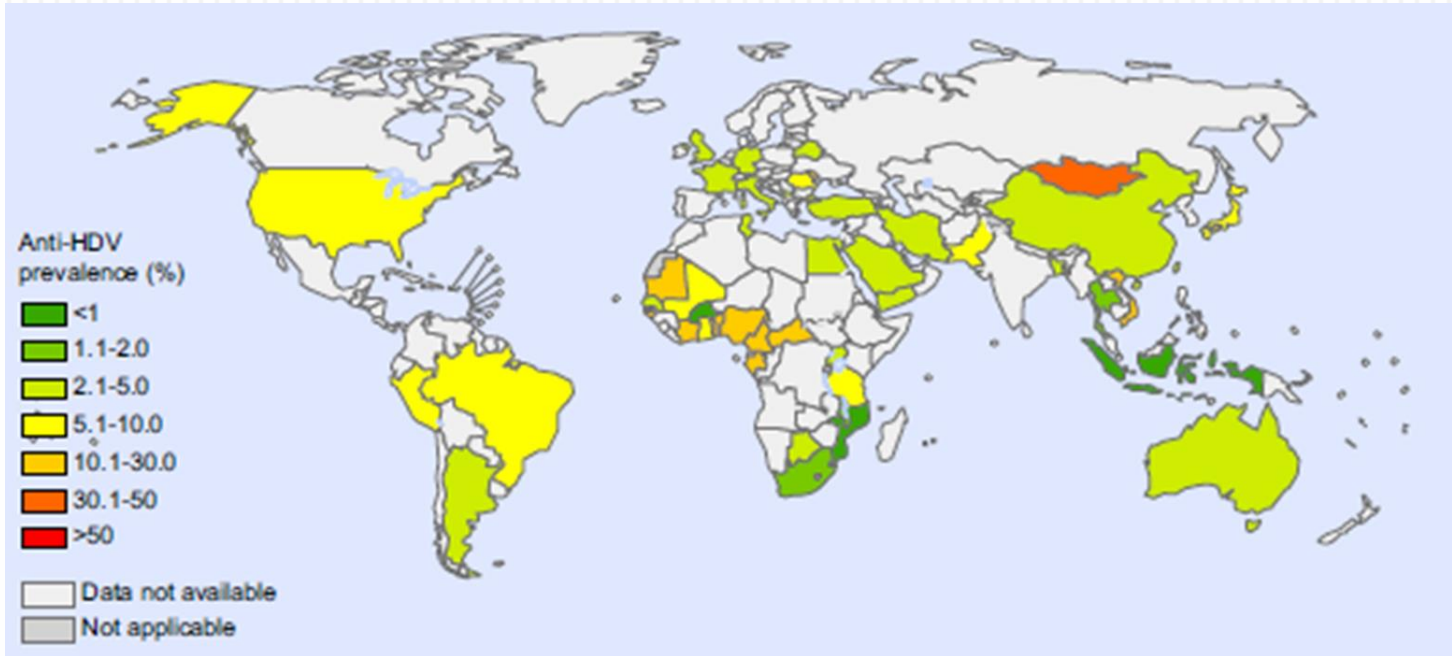


FACULTY

Fabien Zoulim, MD, PhD
Professor of Medicine
Hospices Civils de Lyon
INSERM Unit 1052
Lyon University
Lyon, France

Juan Mendive, MD, PhD
Family Physician
La Mina Primary Care Academic
Centre Catalan Health Institute
University of Barcelona
Barcelona, Spain

Prevalença de VHD entre pacients amb HBsAg +



HDV infection is common in people who are HBsAg positive

HDV prevalence is estimated at 4.5% among people who are HBsAg positive

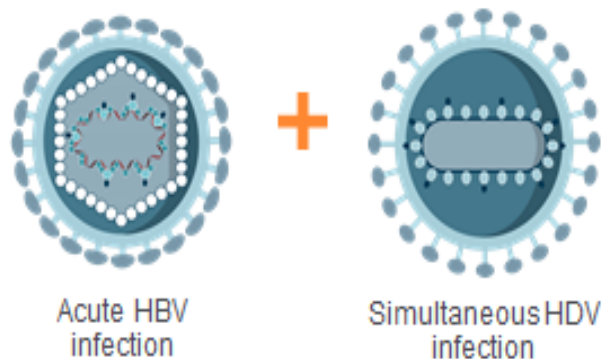
Among HBsAg-positive people attending hepatology clinics, HDV prevalence is 16.4%

HDV prevalence is higher among people who inject drugs and have HIV or HCV

It is estimated that HDV causes 20% of HCC and 18% of cirrhosis associated with hepatitis B

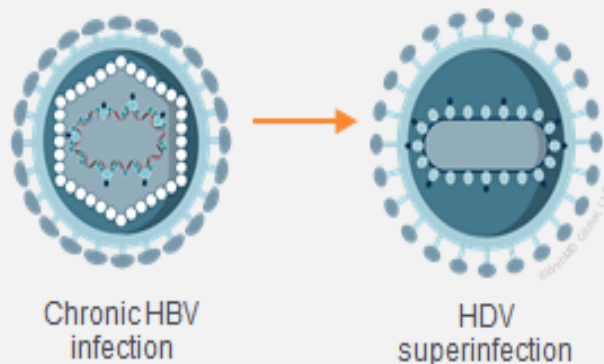
HBV-HDV Coinfection and Superinfection

Coinfection^[a-c]



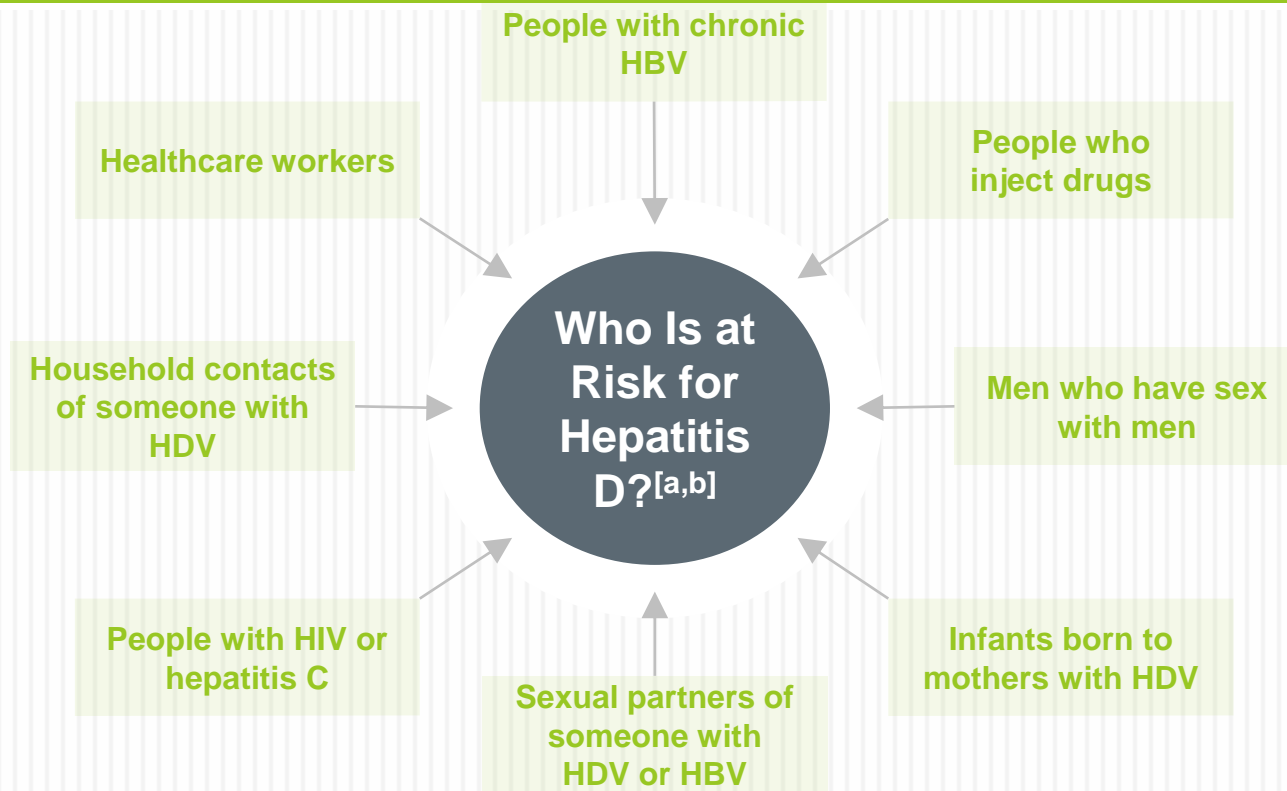
- Rapid disease progression
- Worse clinical outcome
- Infection cleared in > 95% of people

Superinfection^[a-c]



- More severe disease than coinfection
- Increased risk of liver failure
- 90% progress to chronic hepatitis D

Persones en risc de VHD



Recomanacions de cribratge pel VHD

A qui ?

AASLD^[a]
(2018)

- HBsAg-positive patients with HDV risk factors or from high-prevalence countries
- Low/undetectable HBV DNA and high ALT

APASL^[b]
(2016)

- Patients with chronic HBV and chronic liver disease

EASL^[c]
(2017)

- All patients infected with HBV

Com?

HBsAg positive
(all or only
risk groups?)

↓
Anti-HDV

↓
HDV RNA



Tractaments pel VHD

PEG IFN- α ^[a]

- Broad antiviral activity
- Low treatment response
- Side effects

□ IFN- λ , interferon λ ; PEG IFN- α , pegylated interferon α .
*Additional monitoring.

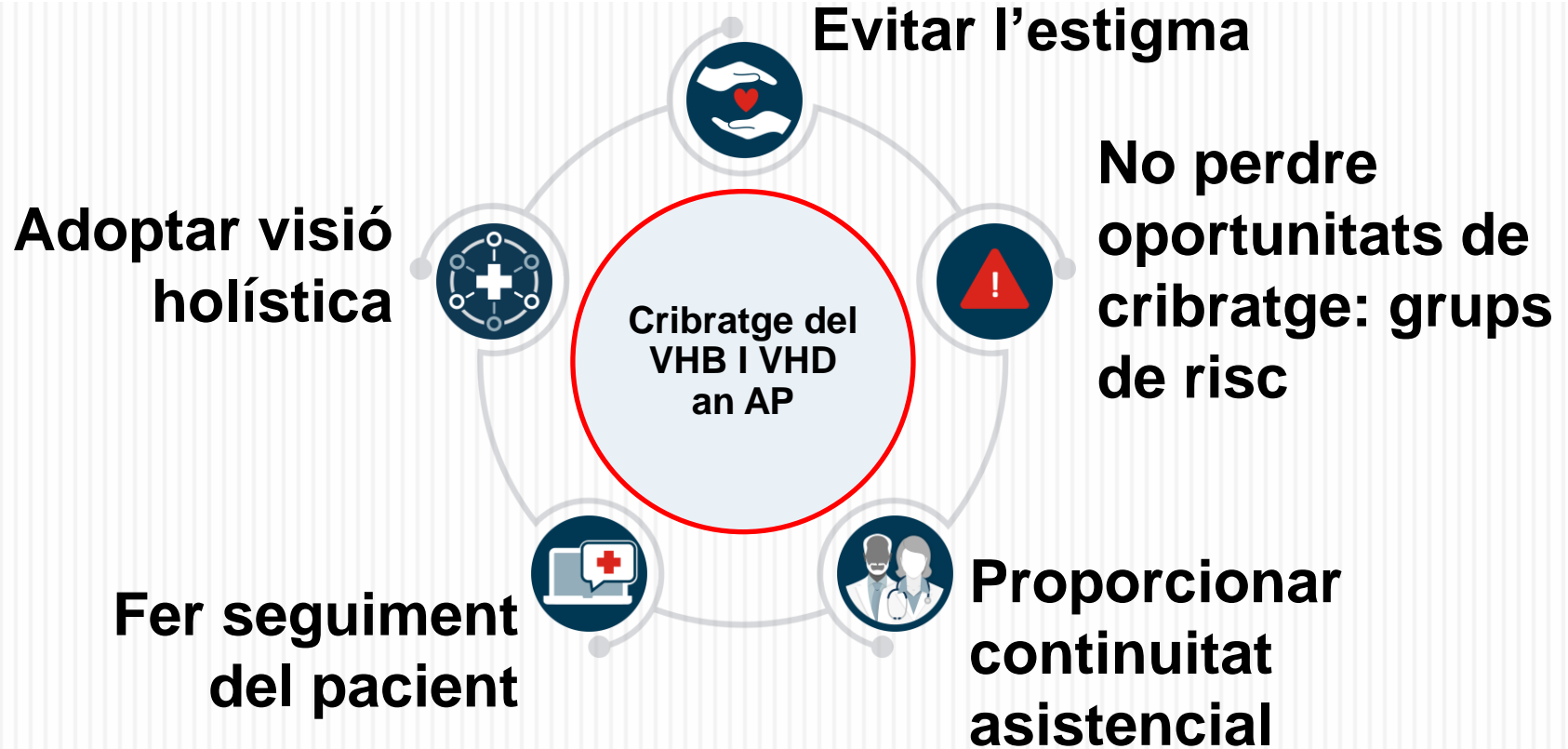
Bulevirtide^[b,c]

- Novel entry inhibitor
- Conditional EU approval in 2020*

In Development^[a]

- IFN- λ
- Lonafarnib
- Nucleic acid polymers

□ a. Brancaccio G, et al. Int J Antimicrob Agents. 2019;54:697-701; b. INN-bulevirtide [PI]. EMA. Published August 2020. Updated August 2022; c. Terrault NA, et al. Hepatol. 2018;67:1560-1599.



- VHB:
 - Canvi important gràcies a vacunació: importància per evitar progressió a cirrosi i hepatocarcinoma
 - Detecció activa de població infectada crònicament i grups de risc
 - Derivació a servei hospitalari a pacients infectats crònicament per tractament antiviral

- VHD:
 - Valorar la infecció en pacients portadors crònics del VHB: derivació per la seva determinació
 - Importància per diferent pronòstic amb la doble infecció
- VHB i VHD
 - Manteniment estratègia preventiva en pacients de risc per evitar reinfeccions (vinculació assistencial/continuitat)

Moltes gràcies