

**24. TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ**

**6-9 MART 2024
PINE BEACH BELEK / ANTALYA**

Gebelikte ve Hepatit İmmün Olmayan Hastalarda İkili Tedavi

Asuman İnan
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Haydarpaşa Numune EAH
7.03.2024

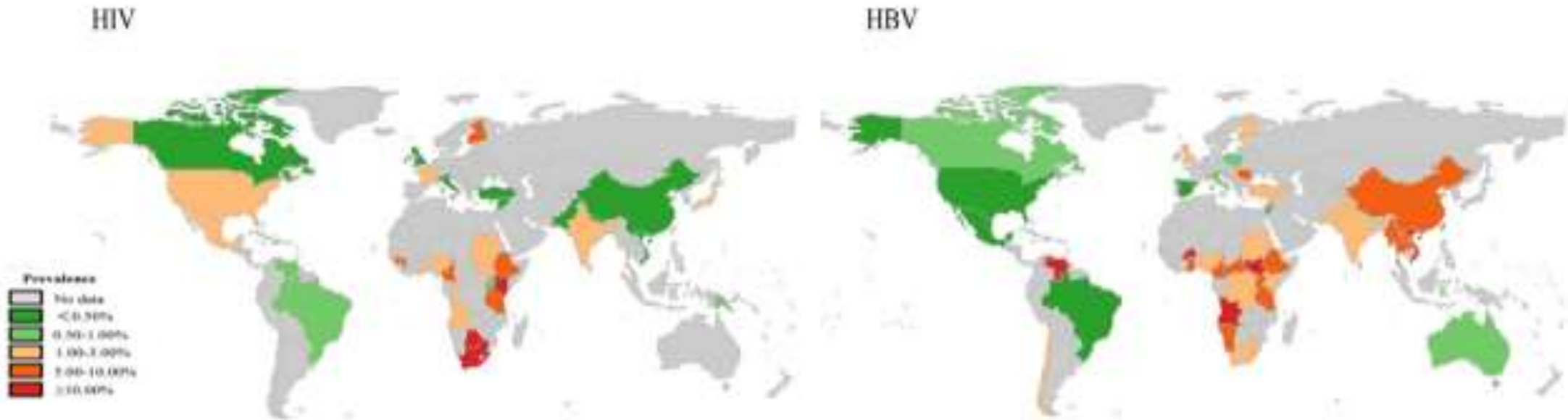




Systematic review

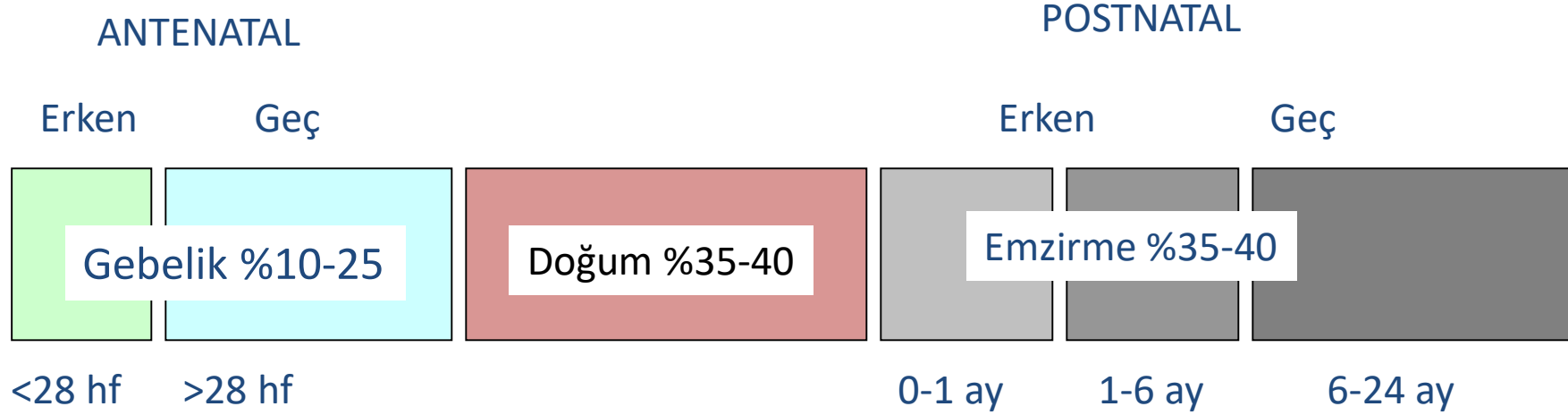
Prevalence of human immunodeficiency virus, syphilis, and hepatitis B and C virus infections in pregnant women: a systematic review and

Fig. 2. Pooled prevalence estimates of the four infections among pregnant women by region and time period. HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus.



- Gebe kadınlarda global HIV, HBV, HCV ve sifiliz prevalansı %2,9, %4,8, %1,0 ve %0,8

Anneden Bebeğe HIV Bulaşı



ART uygulanmayanlarda kümülatif bulaş riski %14-45



ART + planlanmış sezaryen + diğer önlemler:
bulaş riski %0-1' e iner

Gebelikte Antiretroviral İlaç Kullanımı

1. Daha önce hiç ART almamış kadınlarda,
2. Halen ART kullanan kadınlarda,
3. Daha önce ART almış ama şu an almayan kadınlarda
4. Gebelik planlayan kadınlarda öneriler

Daha Önce Hiç ART Almamış HIV ile Yaşayan Gebelerde Tedavi

- Viral yükü ne olursa olsun en az üç ilaç içeren ART **mümkün olan en kısa sürede** başlanmalı
- ART başlanması veya değişiklikler, bireylerin hamile kalmadan önce viral baskılamayı başarabilecekleri şekilde zamanlanmalıdır

INSTI seęimi

- **DTG:** Tercih edilen ajan
 - Yüksek viral baskılama
 - Hızlı viral yük düşüşü
 - İyi tolere edilen bir molekül
 - İlaç direncine karşı daha yüksek genetik bariyer
 - Hamilelięin ileri dönemlerinde başvuran ART naif gebelerde viral yükü hızla azaltır

Gebelikte Tercih Edilen Başlangıç Rejimleri

2 NRTI + İİ veya Pİ

DHHS 2023

Tercih Edilen İki NRTI
Abakavir/Lamivudin
TDF/Emtrisitabin veya TDF/Lamivudin
TAF/Emtrisitabin veya TAF/Lamivudin
Tercih Edilen INSTI Rejimleri
Dolutegravir
Tercih Edilen Pİ Rejimleri
Darunavir/ritonavir günde iki doz

EACS 2023

Tercih Edilen İki Omurga NRTI
TDF/Emtrisitabin veya TDF/Lamivudin
TAF/Emtrisitabin
Tercih Edilen INSTI Rejimleri
Dolutegravir
Raltegravir (2x1 kullanılmalı)
Tercih Edilen Pİ Rejimleri
Darunavir/ritonavir günde iki doz

Tablo 5.3. Gebelerde antiretroviral tedavi rejiminin seçimi

İlk seçenek rejimler		Alternatif rejimler	
2 NRTI + INSTI		2 NRTI + NNRTI	
ABC/3TC/DTG veya ABC/ 3TC+DTG	<p>HLA-B*57:01 pozitif ise ABC kontrendikedir duyarlılık riski açısından dikkat edilmelidir. ABC ve 3TC'nin plasentadan fetüse geçişi y. Diğer tüm antiretrovirallerle karşılaştırıldığı DTG alan kadınlarda nöral tüp defektlerinde bir artış olduğu gösterilmiştir. Ancak bu, DTG engel bir durum değildir.</p> <p>Prenatal dönemde kalsiyum, demir ve vitam. olabileceğinden, DTG emilimini en üst seviye kullanımından önceki ve sonraki 2 saat içinde gerekir.</p> <p>DTG antasitlerden ve divalent katyonları olan önce veya 6 saat sonra kullanılmalıdır.</p> <p>Gebeliğin ilk 14 haftasında TAF/FTC önerilm. Tek doz RAL (1200 mg qd) kullanımı hakkında ilacın kullanımı önerilmez.</p> <p>Prenatal dönemde kalsiyum, demir ve vitam. olabileceğinden, RAL emilimini en üst seviye 2 saat önce veya sonra bu preparatların kull.</p>	ABC/3TC + EFV	<p>Bu kombinasyonu kullanacak kişi HBsAg negatif olmalıdır.</p> <p>Bu kombinasyonu kullanacak kişi HLA-B*57:01 negatif olmalıdır.</p> <p>Viral yük <100.000 kopya/mL olmalıdır.</p> <p>Yatmadan önce veya akşam yemeğinden 2 saat önce alınması önerilir.</p>
TDF/3TC veya TAF/FTC + RAL 400 mg X 2/gün ¹		TDF/3TC veya FTC + EFV TAF/FTC + EFV TDF/FTC/EFV	<p>Yatmadan önce veya akşam yemeğinden 2 saat önce alınması önerilir.</p> <p>Gebeliğin ilk 14 haftasında TAF/FTC önerilmez</p> <p>EFV, HIV-2 ve HIV-1 grup O suşlarına karşı aktif değildir</p> <p>Yan etkiler diğer rejimlere kıyasla daha fazladır. Baş dönmesi, halsizlik, hepatotoksisite, kâbus görme gibi toksisite belirtileri bunlardan başlıcalarıdır.</p> <p>Kişi depresyon ve intihar eğilimi açısından gözlenmelidir.</p> <p>EFV/TDF/FTC ile gözlenen doğum sonrası yan etkiler DTG/TAF/FTC kombinasyonunun yan etkilerine göre daha fazladır.</p>
2 NRTI + PI		2 NRTI + NNRTI	
TDF/3TC veya FTC + DRV/r 600/100mg X 2/gün	<p>Yiyecekler ile beraber alınmalıdır.</p> <p>Gebeliğin ilk 14 haftasında TAF/FTC önerilm.</p> <p>İkinci ve üçüncü trimesterde plazma seviyele DRV/r 800/100 mg qd önerilmez.</p> <p>PI'lerinin kullanılması halinde erken doğum</p>	TDF/3TC veya FTC + RPV TAF /FTC + RPV TDF/FTC/RPV TAF/FTC/RPV	<p>RVP kullanımı için CD4 sayısı >200 hücre/μL ve HIV RNA düzeyi <100.000 kopya/mL olmalıdır</p> <p>İkinci ve üçüncü trimesterde RPV'ye maruz kalma oranı daha düşüktür; viral yük daha sık izlenmelidir.</p> <p>RPV, HIV-2'ye karşı aktif değildir.</p> <p>Gebelere mide bulantısı için sıklıkla reçete edilen anti-H2 veya proton pompası inhibitörleri ile beraber kullanılmamalıdır; kişiye potansiyel etkileşimler ve ilaçların zamanlaması hakkında bilgi verilmelidir.</p> <p>Yemekle birlikte alınmalıdır.</p> <p>Gebeliğin ilk 14 haftasında TAF/FTC önerilmez.</p>

DHHS 2024

Alternatif INSTI Rejimleri

YENİ

BIC/TAF/FTC (FDC)

Raltegravir + iki NRTI

Akut HIV enfeksiyonu Olan Gebeler

Akut HIV enfeksiyonu olan gebelerde

Cabetogravir/ Rilpivirin ile PreP öyküsü yoksa

DTG/ TDFveyaTAF /FTCveya3TC : önerilen rejim

BIC/TAF/FTC : alternatif rejim

DRV/r/ TDFveyaTAF / FTCveya3TC : alternatif rejim

YENİ

Cabetogravir/ Rilpivirin ile Prep öyküsü varsa (direnç testi istenmeli)

DRV/r/ TDFveyaTAF / FTCveya3TC

Gebelikte Başlangıç ART Olarak Önerilmeyen

İlaçlar

EVG/COBI/TDF/FTC	EVG/COBI'nın ve DRV/COBI'nın gebelikte kullanımıyla ilgili veriler kısıtlıdır. Hem EVG hem de COBI'nın ikinci ve üçüncü trimesterde yetersiz düzeyde kaldığı ve viral breakthrough'a neden olduğu bildirilmiştir.
EVG/COBI/TAF/F	
TC	
DRV/COBI/TAF/F	
TC	
ATV/COBI veya DRV/COBI	Gebelikte kobisistat kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. ATV hem DRV hem de COBI'nın ikinci ve üçüncü trimesterde yetersiz düzeyde kaldığı ve viral breakthrough'a neden olduğu bildirilmiştir.
CAB + RPV uzun etkili enjektabl formülasyon	Gebelikte FK, toksisite ve etkinlikle ilgili sınırlı veri
FTR (fostemsavir)	Gebelikte FK, toksisite ve etkinlikle ilgili sınırlı veri
IBA	Gebelikte veri yok, IV uygulanır

- Bu ilaçları alırken gebelikte viral breakthrough riski dışında diğer gebelikte kullanılmaması gereken ilaçları kullanırken HIV Transmisyon in the United States 2014. DRV rejiimine mi geçilecek düşünülmelidir.

Gebelikte Başlangıç ART Olarak Önerilmeyen İlaçlar (bazıları gebelikte özel durumlar haricinde tavsiye edilmez)

Maravirok	Kullanım öncesi tropizm testi yapılmalıdır. Gebelikte kullanımıyla ilgili birkaç yayın mevcuttur. ART-naiv kişilerde önerilmez.
Etravirin	ART-naiv kişilerde önerilmez. Gebelikte sınırlı veri
Nevirapin	Yan etki fazlalığı, karmaşık doz ve düşük direnç bariyeri nedeniyle önerilmez.
T20	Gebelikte sınırlı veri
Lopinavir/ritonavir+ iki NRTI	Günde iki doz, 2. ve 3. trimesterde doz artımı

Gebelikte Başlangıç ART Olarak Önerilmeyen İlaçlar

Stavudin	Toksisite nedeniyle önerilmez
Didanozin	Toksisite nedeniyle önerilmez
Fosamprenavir	Gebelikte kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. ART-naiv kişilerde önerilmez.
Indinavir/ritonavir	Nefrolitiazis ve maternal hiperbilirubinemi yapabilir
Nelfinavir	Düşük viral supresyon oranı nedeniyle önerilmez.
Sakunavir/ritonavir	Toksisite ve doz dezavantajları nedeniyle önerilmez. Gebelikte veriler sınırlıdır.
Tipranavir/ritonavir	ART-naif kişilerde önerilmez.

Toksisite nedeniyle önerilmeyen ilaçları alırken gebe kalanlarda da bu ilaçlar kesilmelidir

Halen Antiretroviral Tedavi Alan Gebelerde Yaklaşım

- Eğer ilaç iyi tolere ediliyorsa ve viral replikasyon etkin bir şekilde baskılanıyorsa genellikle aynı ilaçlara devam edilir
- Bazı ilaçlar değiştirilmeli
 - Gebelikte toksik olanlar
 - 2. ve 3. trimesterde ilaç seviyesi düşük kalabilen ilaçlar (COBI içeren rejimler, RPV, tek doz DRV/r)
 - Yeterli veri olmayanlar (DOR, tek doz RAL, ikili rejimler, CAB/RPV)
 - Devam kararı alınırsa viral yük 1-2 ayda bir izlenmeli
- Gebelikte ART rejimi değiştirildiğinde daha sık virolojik takip yapılmalı (1-2 ayda)

Halen Antiretroviral Tedavi Alan Gebelerde Yaklaşım

- Gebelikte oral iki ilaçlı rejimlerin (örn., DTG + lamivudin ve DTG + rilpivirin) kullanımına ilişkin veri yoktur
- İkili tedavi (DTG/3TC veya DTG/RPV) alırken gebe kalırsa ve viral baskılanma sürdürülüyorsa,
Tedaviye devam edilebilir,
Ancak viral yükün daha sık (yani 1-2 ayda bir) izlenmesi önerilir.



Daha Önce Antiretroviral Tedavi Almış Ancak Halen Almayan Gebelerde Yaklaşım

- Sorun; direnç gelişme riski ve etkinlikte azalma
- Tedavi öyküsü ve var olan tüm direnç verilerine göre rejim belirlenir
- Genel olarak ART önceki direnç testi sonuçlarına göre başlanmalı,
 - Gerekiyorsa yeni test sonuçlarına göre modifiye edilmeli
- Bu süreçte virolojik yükün dikkatli takibi gerekli



Gebe Kalmak İsteyen Kadınlarda Tedavi

Gebe kalmak İsteyen kadınlarda

Cabetogravir/ Rilpivirin'in gebelerde etkinlik ve güvenliđi hakkında veri yoktur

CAB/RPV enjeksiyonları, uzun süreli ilaçların tam eliminasyonu için konsepsiyondan en az 1 yıl önce kesilmelidir

Oral ilaçlara uyum zorluğu nedeni ile CAB/RPV'e geğilmiş kadınlarda, konsepsiyon öncesi oral ART'ye geğilirse viral rebound ve NNRTI direnç olasılığı açısından dikkatli olunmalıdır



ART Naif Gebelerde Tedavi

Tercih edilen rejimler:

- DTG + (TDF veya TAF) + (FTC veya 3TC) veya
- DTG + ABC + 3TC –**HLA-B*5701 negatif ve kronik hepatit B virüs (HBV) koinfeksiyonu olmayan**
- ABC kullanımı, tedaviye başlamadan önce HLA-B*5701 gen varyantının test edilmesini gerektirir. Bu nedenle, HLA-B*5701 test sonuçlarını beklenirken antiretroviral tedavi (ART) başlangıcında gecikmeleri önlemek için ABC yerine TDF veya TAF seçilebilir..



ART Naif Gebelerde Tedavi

Tercih edilen başlangıç rejimleri: CAB-LA kullanımı varsa

- CAB-LA kullanımı olan hamile kişiler için, INSTI mutasyonları için genotipik direnç testinin sonuçları beklenerek, INSTI bazlı rejim yerine ritonavir destekli darunavir (DRV/r) tercih edilir
- Daha önce CAB-LA kullanmamış hamile kişiler için DRV/r artık hamilelikte kullanıma yönelik Alternatif ARV ilacı olarak sınıflandırılmaktadır.

Tercih edilen rejimler

- DRV/r + (TDF veya TAF) + (FTC veya 3TC) veya
- **DRV/r + ABC + 3TC – HLA-B*5701 negatif ve kronik hepatit B virüs (HBV) koinfeksiyonu olmayanlarda**



A study of the pharmacokinetics, safety, and efficacy of bicitgravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in virologically suppressed pregnant women with HIV

Haeyoung Zhang^a, Jason T. Hindman^a, Ludwig Lin^a, Maggie Davis^a,

Table 3. Adverse events and laboratory abnormalities.

	Maternal (N = 33)	Neonate (N = 29)
AEs		
Any AE	26 (79)	12 (41)
Most frequent AEs (occurring in $\geq 9\%$ of participants in either group)		
Back pain	4 (12)	—
Gestational diabetes	4 (12)	—
Anemia	3 (9)	—
False labor	3 (9)	—
Preeclampsia	3 (9)	—
Neonatal jaundice	—	3 (10)
Respiratory distress	—	3 (10)
Drug-related AEs	1 (3) ^a	0
SAEs	6 (18) ^b	5 (17) ^c
Drug-related SAEs	1 (3) ^a	0
Grade ≥ 3 AEs	2 (6)	1 (3)
Drug-related grade ≥ 3 AEs	0	0
AEs leading to premature discontinuation of study drug	0	0
Death	0	0
Laboratory abnormalities		
Any grade	24 (73)	5 (17)
Grade ≥ 3	6 (18)	0

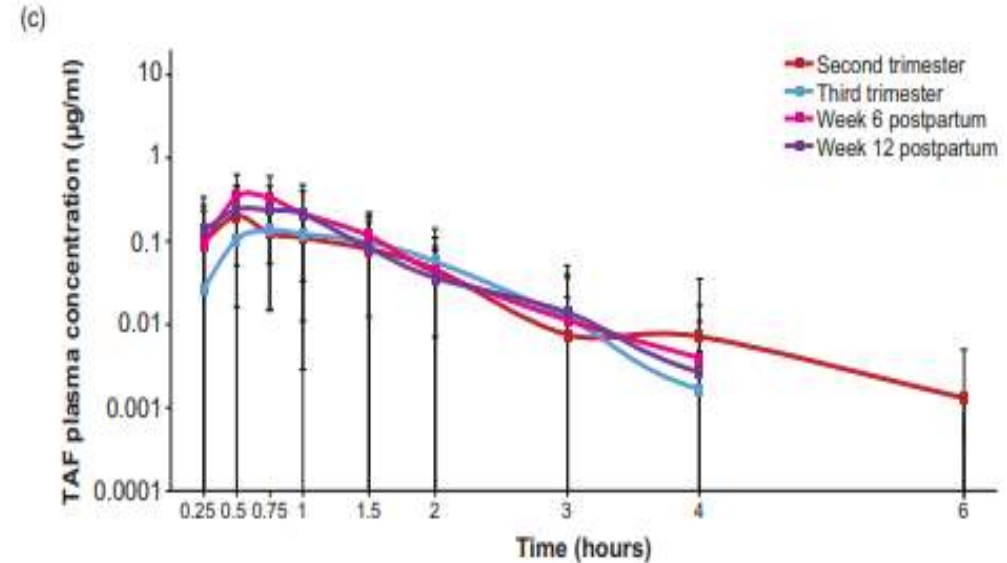


Fig. 2. Mean (SD) steady-state plasma concentration–time profiles following B/F/TAF administration (semi-log scale) for (a) BIC, (b) FTC, and (c) TAF. Mean postdose concentration values below the lower limit of quantitation (LLOQ) were not displayed; values below the limit of quantification were treated as 0 for predose and one-half the LLOQ for postdose summaries.

- Açık etiketli, çok merkezli faz 1b çalışma, 33 gebe, 29 infant
- BIC/TAF doz ayarlamasına gerek kalmaksızın gebelikte kullanım için uygundur

Gebe ve Gebe Kalmak İsteyen Kadınlarda Tedavi

Gebelikte farmakokinetik hakkındaki yeni verilere ve Antiretroviral Gebelik Kaydı'ndaki güncellenmiş bilgilere dayanarak, **biktegravir (BIC)** artık **gebelikte ve gebe kalmaya çalışan kişiler için Alternatif ARV** olarak önerilmektedir; daha önce gebelikte kullanımı önermek için yetersiz veri olarak kategorize edilmişti. Veriler hâlâ sınırlıdır ancak herhangi bir güvenlik endişesi gözlenmemiştir.

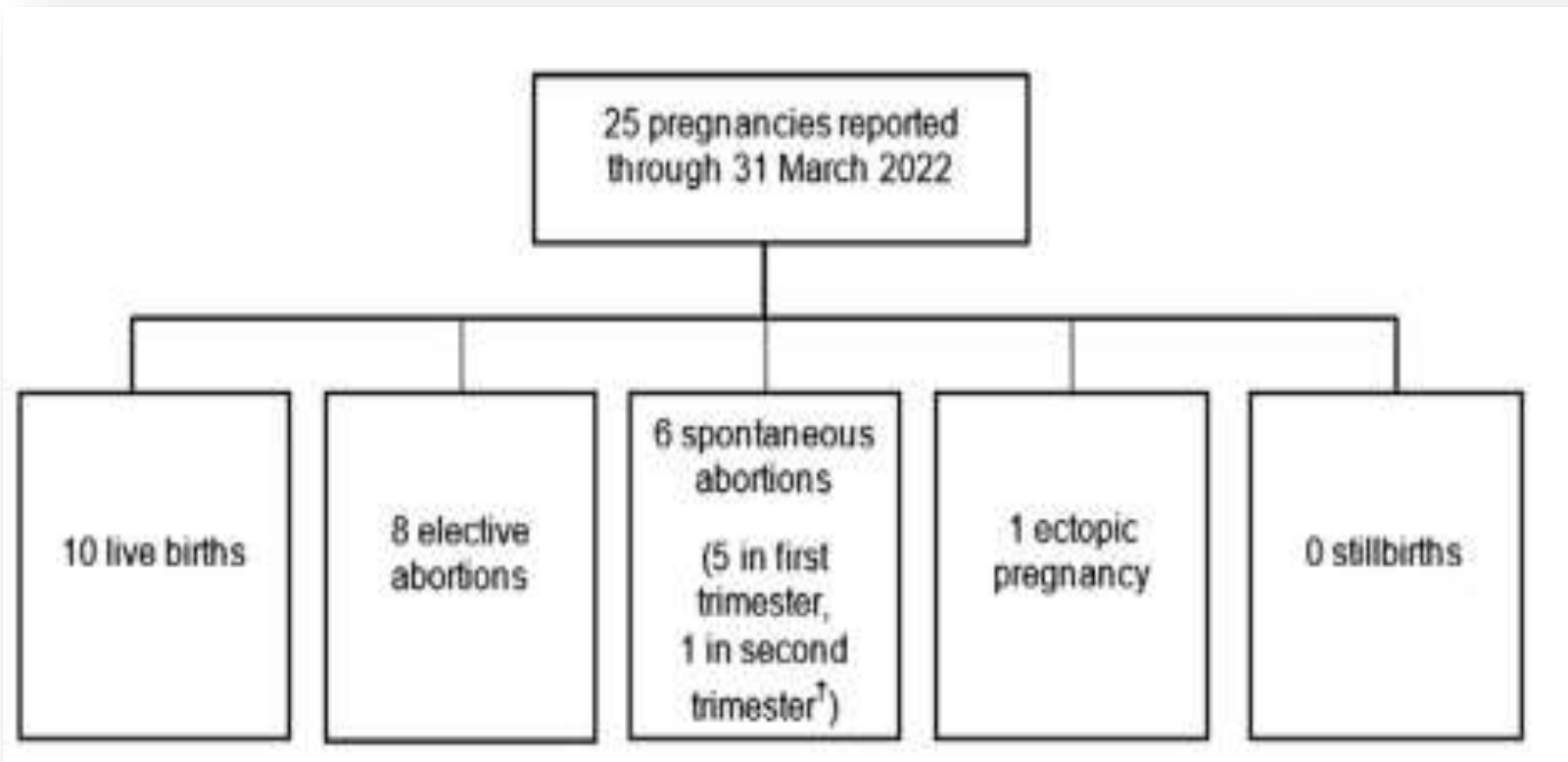
ART Regimen Component	ART for Pregnant People Who Have Never Received ARV Drugs and Who Are Initiating ART for the First Time	Continuing ART for People Who Become Pregnant on a Fully Suppressive, Well-Tolerated Regimen	ART for Pregnant People Who Have Received ARV Drugs in the Past and Who Are Starting or Restarting ART ^a	New ART Regimen for Pregnant People Whose Current Regimen Is Not Well Tolerated and/or Is Not Fully Suppressive	ART for Nonpregnant People Who Are Trying to Conceive ^b
Integrase Strand Transfer Inhibitor (INSTI) Drugs Used in combination with a dual-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) backbone ^{c,d}					
DTG ^a	Preferred ^a	Continue	Preferred ^a	Preferred	Preferred
BIC^{a,e}	Alternative^a	Continue	Alternative^a	Alternative	Alternative
RAL	Alternative	Continue	Alternative	Alternative	Alternative
CAB ^d Oral (lead-in) Long-acting (IM)	Not recommended	Continue with frequent viral load monitoring or consider switching due to insufficient data ^d	Insufficient data	Insufficient data	Insufficient data

Gebe ve Gebe Kalmak İsteyen Kadınlarda Tedavi

Aşağıdaki durumlarda **DRV/r** artık tercih edilen değil alternatif tedavi

ART Regimen Component	ART for Pregnant People Who Have Never Received ARV Drugs and Who Are Initiating ART for the First Time	Continuing ART for People Who Become Pregnant on a Fully Suppressive, Well-Tolerated Regimen	ART for Pregnant People Who Have Received ARV Drugs in the Past and Who Are Starting or Restarting ART ^a	New ART Regimen for Pregnant People Whose Current Regimen Is Not Well Tolerated and/or Is Not Fully Suppressive	ART for Nonpregnant People Who Are Trying to Conceive ^b
EVG/c ^f	Not recommended	Continue with frequent viral load monitoring or consider switching.	Not recommended	Not recommended	Not recommended
Protease Inhibitor (PI) Drugs Used in combination with a dual-NRTI backbone ^e					
ATV/r ^g	Alternative	Continue	Alternative	Alternative	Alternative
DRV/r ^{a,g}	Alternative ^a	Continue	Alternative ^a	Alternative	Alternative

Pregnancy outcomes and pharmacokinetics in pregnant women living with HIV exposed to long-acting cabotegravir and rilpivirine in clinical trials



Pregnancy outcomes and pharmacokinetics in pregnant women living with HIV exposed to long-acting cabotegravir and rilpivirine in clinical trials

TABLE 2 Summary of live birth outcomes with CAB + RPV exposure

Participant #	CAB + RPV dosing regimen	Duration of exposure prior to conception ^a	Viral load at/near conception (copies/ml)	Alternative oral ART during pregnancy	Pregnancy outcome
1	Oral (daily)	<1 week	<40	RAL + TAF/FTC	Term, normal birth weight, no congenital anomaly
2	Q8W	87 weeks	<40	RAL + TDF + 3TC	Term, normal birth weight, no congenital anomaly
3 ^b	Q4W	35 weeks	<40	DRV/r + TDF/FTC	Term, normal birth weight, no congenital anomaly
4	Q4W	204 weeks	<40	DTG/ABC/3TC	Term, normal birth weight, no congenital anomaly (via caesarean)
5	Q4W	37 weeks	<50	EFV/TDF/FTC	Term, birth weight undocumented, no congenital anomaly
6	Q4W	106 weeks	<40	RAL + TDF/FTC	Term, normal birth weight, no congenital anomaly
7 ^c	Q4W	34 weeks	NA ^d	Continued CAB + RPV LA dosing	Term, low birth weight, congenital ptosis (IUGR; multiple comorbidities)
8	Q4W (during LTFU) ^e	Last injection 10 weeks prior to LMP	<40	DTG/ABC/3TC	Term, normal birth weight, no congenital anomaly
9	Q4W	36 weeks	<40	RPV/TDF/FTC	Term, normal birth weight, no congenital anomaly
10	Q4W (during LTFU) ^e	Last injection 28 weeks prior to LMP	<40	DTG/RPV; RPV/FTC/TDF	Preterm (induced at 36 weeks + 5), normal birth weight, no congenital anomaly

Gebelik ve İkili Tedavi : Dolutegravir

Table 1. Pregnancy Outcomes for Clinical Study Participants Exposed to DTG/3TC^{a,13-17}

Study	Participant Age (Years) ^b	Week of Gestation	Duration of Exposure (Days)	Outcome
GEMINI-1	20-30	39	513	Live Birth
GEMINI-1	30-40	7	425	Spontaneous Abortion
GEMINI-1	20-30	NR	1036	NR
GEMINI-2	20-30	6	111	Induced Abortion
GEMINI-2	20-30	6	1008	Elective Abortion
GEMINI-2	20-30	5	848	Elective Abortion
TANGO	40	27	92	Premature Labor (Live Birth)
TANGO	28	NA	987	Ongoing
SALSA	40-50	7 ^c	40 (from conception)	Spontaneous Abortion
SALSA	30-40	5 ^d	37 (from conception)	Elective Termination
SALSA	20-30	Unknown	Unknown	Presumed Abortion (either spontaneous or elective)
STAT	24	38	176	Live Birth

^a DTG and 3TC were administered as separate components in the GEMINI studies; ^b Age at screening; ^c Reported as 7 weeks and 4 days; ^d Reported as 5 weeks and 2 days.
NA = not applicable; NR = not reported.

- DTG/3TC klinik geliştirme programından toplam 12 gebelik rapor edilmiş
- Belirgin bir konjenital anomali bildirilmemiş
- Devam eden çalışmalarda 20 gebe izleniyor

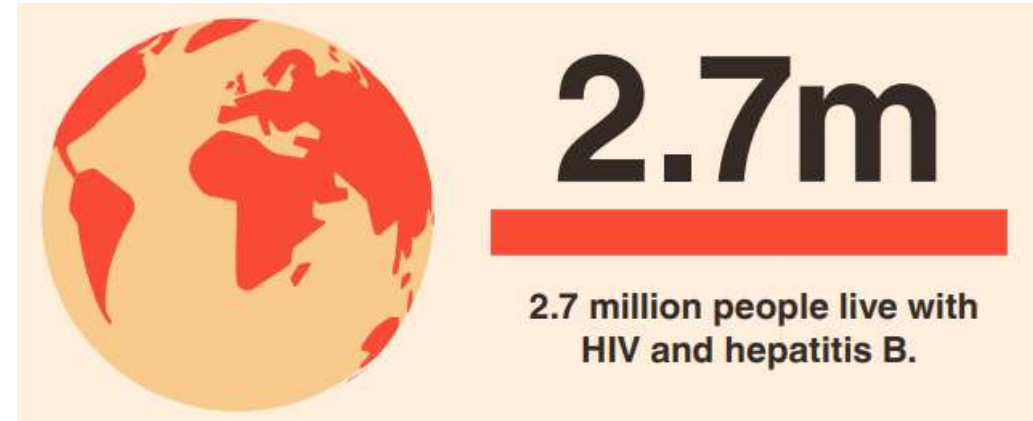


Dünyada;

HBV ile yaşıyan 296 milyon kişi (yılıda 820 bin ölüm)

HIV ile yaşıyan 39 milyon kişi

↳ %7.4'ü HBV ile koinfekte



Global Burden of Hepatitis B Infection in People Living With Human Immunodeficiency Virus: A Systematic Review and Meta-analysis

Steve Leumi,¹ Jean-Joel Bigna,^{2,3} Marie A. Amougou,^{3,4} Anderson Ngouo,⁵ Ulrich Flore Nyaga,⁶ and Jean-Jacques Noubiap^{6,7}

Table 4. Global and Regional Estimates of Hepatitis B Virus Infection in People Living With Human Immunodeficiency Virus

UNAIDS Region	Estimated No. of PLWH ^a	Prevalence of HBV Infection (95% CI)	Estimated No. of PLWH With HBV (95% CI)	Proportion Among Total Regionally Estimable Cases ^b
Eastern and Southern Africa	19 600 000	7.4 (6.4–8.4)	1 450 400 (1 254 400–1 646 400)	48.5%
Western and Central Africa	6 100 000	12.4 (11.0–13.8)	756 400 (671 000–841 400)	25.3%
Asia and the Pacific	5 200 000	9.8 (8.7–11.0)	509 600 (452 400–572 000)	17.1%
Western/Central Europe and North America	2 200 000	6.0 (5.5–6.7)	132 000 (121 000–147 400)	4.4%
Latin America and the Caribbean	2 110 000	5.1 (4.2–6.2)	107 610 (88 620–130 820)	3.6%
Middle East and North Africa	220 000	9.9 (6.0–14.6)	21 780 (13 200–32 120)	0.7%
Eastern Europe and Central Asia ^c	1 400 000
Global	36 900 000	8.5 (8.0–8.9)	3 136 500 (2 952 000–3 284 100)	...

Abbreviations: CI, confidence interval; HBV, hepatitis B virus; PLWH, people living with human immunodeficiency virus; UNAIDS, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS.

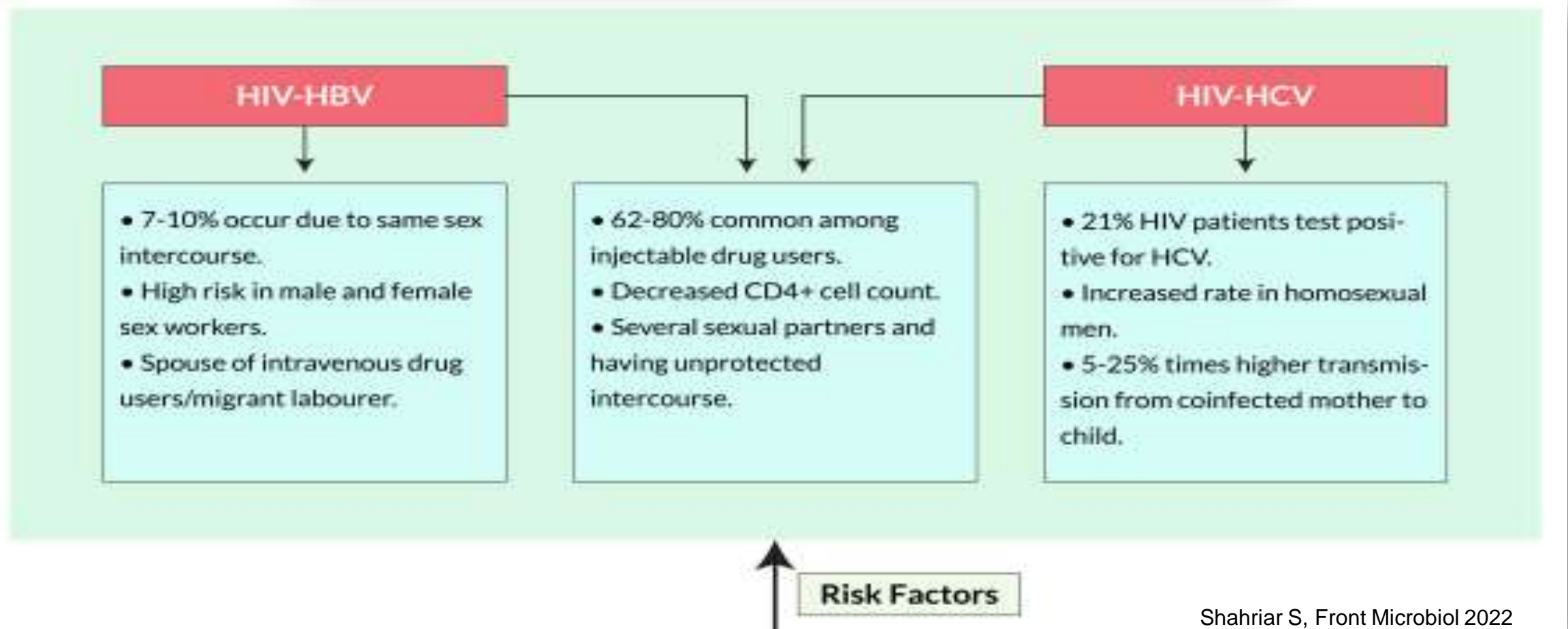
^aEstimates of the number of human immunodeficiency virus–infected individuals in each region were obtained from 2017 data from the UNAIDS report.

^bSub-Saharan Africa (Western, Central, Eastern, and Southern Africa) = 74.1%.

^cNot estimated because of scarcity of data in this region.

Insights Into the Coinfections of Human Immunodeficiency Virus–Hepatitis B Virus, Human Immunodeficiency Virus–Hepatitis C Virus, and Hepatitis B Virus–Hepatitis C Virus: Prevalence, Risk Factors, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment

Sagarika Shahriar¹, Yusha Araf², Rasel Ahmad³, Pravakar Kattel³, Ganga Sagar Sah³,



Consequences

Chronic hepatitis

HIV-HBV

HIV-HCV

HBV-HCV

- AIDS with increased active viral replication.
- 10-15% develop chronic hepatitis B.
- Toxicated endoplasmic reticulum.
- Immune reconstitution inflammatory syndrome DNA damage and genomic instability.

- Coinfection has higher HCV RNA load than mono-infection.
- Cytokine production, and cell apoptosis.
- Occurrence of thrombocytopenia and osteoporosis.
- Endothelial dysfunction and upregulation sCAMS.

- Acute dual HBV-HCV hepatitis.
- Hidden hepatitis B.
- HCV superinfection.
- HBV superinfection.
- Fulminant hepatitis.

- 19% higher liver disease progression and non-hepatic organ dysfunction.

- Increased rate of severe liver fibrosis and cirrhosis.

5-6% risk of hepatocellular carcinoma

HIV HBV koinfekte hastalarda

Persistan viral replikasyon,

Siroza ilerleme riski,

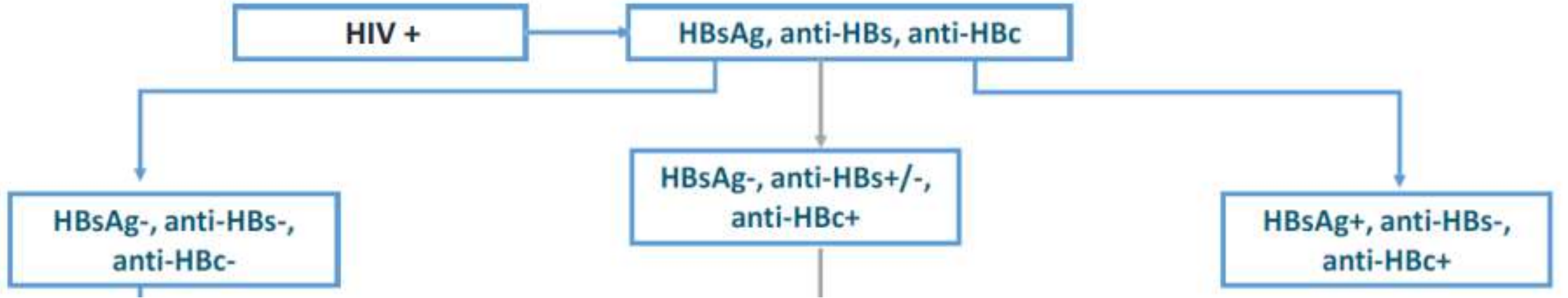
Son dönem karaciğer hastalığı,

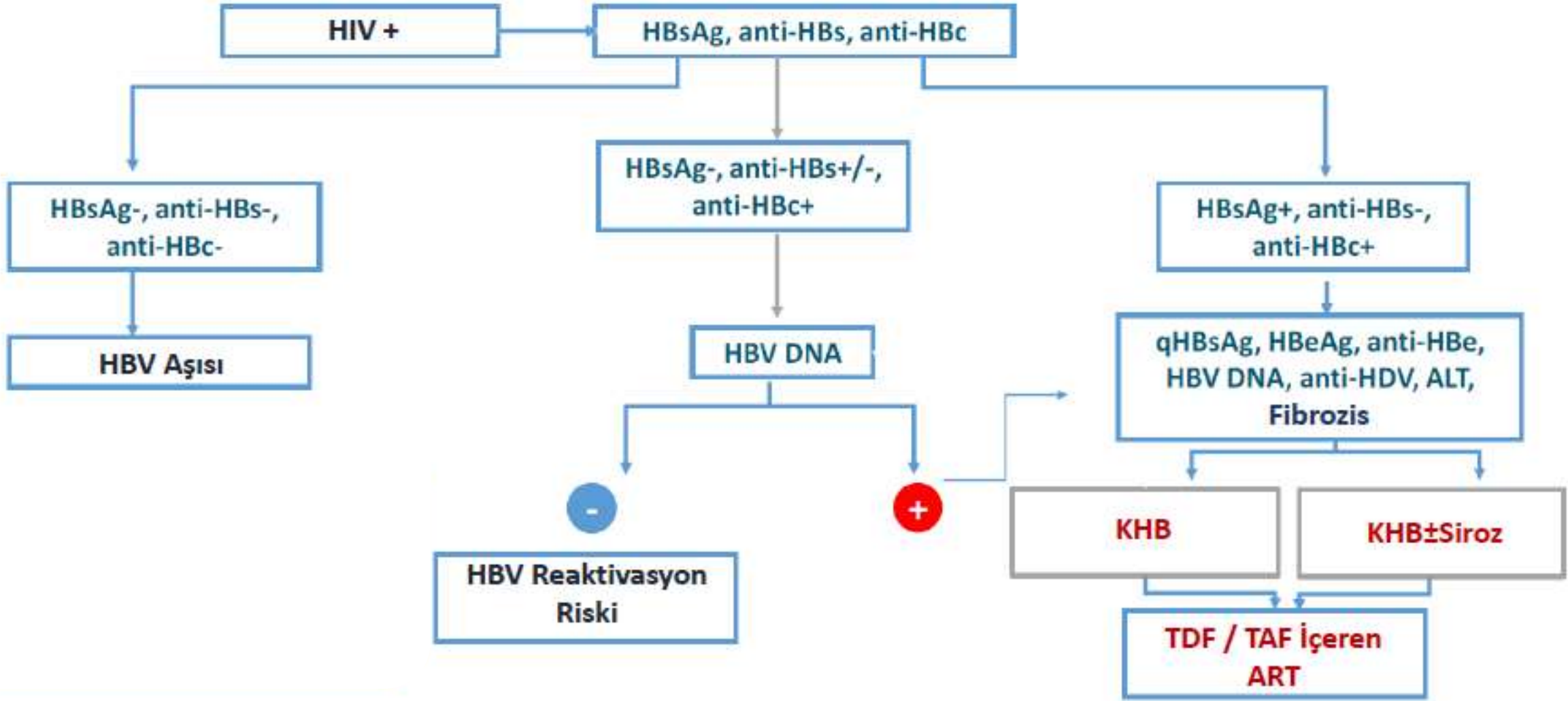
HSK riski, daha yüksek

HIV/HBV yönetimi

Bulaşma yolları benzer (kan, korunmasız cinsel ilişki, vertikal yol)

HIV ile yaşayan kişiler HBV açısından, HBV ile yaşayan bireyler de HIV açısından taramalı





KCFT ilk yıl 3 ayda bir, sonrasında 6-12 ay
 HBV DNA ilk yıl 3-6 ayda bir, sonrasında 12 ayda bir
 HBs Ag kontrolü yılda bir

HIV/HBV yönetimi

Kronik HBV enfeksiyonu

- Hbe Ag, anti-Hbe, HBV DNA
- Tam bir tıbbi öykü, fizik muayene
- Tam kan sayımı, ALT, AST, ALP, GGT ve pıhtılaşma testleri, albumin vb
- Karaciğer fibrozu; karaciğer biyopsisi veya invazif olmayan yöntemler
- Karaciğer sirozu olan koinfekte hastalara, hepatosellüler karsinom taraması için her altı ayda bir USG ve AFP
- HDV ve/veya HCV, alkol kullanımı, steatoz ve kronik karaciğer hastalığının diğer nedenleri

HBs Ag + Anti HBs -
Anti HBc IgG

Özel Hasta Gruplarında Kronik Hepatit B Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşma Raporu-2023 Güncellemesi

Rehberler	Ne Zaman Başlanmalı	Ne Başlanmalı
AASLD HBV (2018 Güncellemesi)	Tüm HIV-HBV hastaları, CD4 ⁺ T hücre sayısından bağımsız	İki HBV-aktif ilaç: Tenofovir (TAF veya TDF) ilaveten lamivudin veya emtrisitabin
DHHS OI (2019)	Tüm HIV-HBV hastalar, CD4 ⁺ T hücre sayısından bağımsız	Tenofovir (TAF veya TDF) ilaveten emtrisitabin; lamivudin veya emtrisitabinin ART'nin bir parçası olarak tek HBV-aktif ajan şeklinde uzun süreli uygulanmasından kaçınılmalıdır.
EASL HBV (2017)	Tüm HIV-HBV hastalar, CD4 ⁺ T hücre sayısından bağımsız	Tenofovir (TAF veya TDF) içeren ART rejimi
APASL HBV (2015)	"İmmünolojik, virolojik veya histolojik değerlendirmelerden bağımsız olarak" tüm HIV-HBV hastaları	HBV-aktif iki ajan: Lamivudin veya emtrisitabin ile tenofovir

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases, **DHHS:** US Department of Health & Human Services, **EASL:** European Association for the Study of Liver, **APASL:** Asian Pacific Association for the Study of the Liver, **HBV:** Hepatitis B virus, **TAF:** Tenofovir alafenamide, **TDF:** Tenofovir disoproxil fumarate, **OI:** Opportunistic infections, **ART:** Antiretroviral tedavi.

Chronic Hepatitis B and HIV Coinfection

Maria A. Corcoran, MD, MPH; H. Nina Kim, MD, MSc

University of Washington, Seattle

Table 1. Summary of Guideline-Based Treatment Recommendations for HIV and HBV Coinfection

Guidelines	When to initiate	What to initiate
AASLD HBV update, 2018 ³⁵	All patients with HIV/ HBV, regardless of CD4+ cell count	2 HBV-active agents: tenofovir (TAF or TDF) with lamivudine or emtricitabine
DHHS antiretroviral guidelines, 2022 ³⁶	All patients with HIV/ HBV, regardless of CD4+ cell count	Tenofovir (TAF or TDF) with emtricitabine; chronic administration of lamivudine or emtricitabine as the only HBV-active agent as part of ART should be avoided.
EASL HBV guidelines, 2017 ³⁷	All patients with HIV/ HBV, regardless of CD4+ cell count	Tenofovir (TAF or TDF)—containing ART regimen
APASL HBV update, 2015 ³⁸	All patients with HIV/ HBV, “irrespective of immunologic, virologic, or histologic considerations”	2 HBV-active agents: tenofovir with lamivudine or emtricitabine

Abbreviations: AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases; APASL, Asian Pacific Association for the Study of the Liver; ART, antiretroviral therapy; DHHS, US Department of Health and Human Services; EASL, European Association for the Study of the Liver; HBV, hepatitis B virus; TAF, tenofovir alafenamide; TDF, tenofovir disoproxil fumarate.

Tenofovir intoleransı olmayan tüm hastalara **TDF veya TAF** içeren **ve lamivudin veya emtrisitabin** ile kombine edilmiş bir ART rejimi başlanmalı

Hasta için **tenofovir tedavisi güvenli değil ise**, entekavir tam baskılayıcı bir ART rejimi ile birlikte

Invited Review

Chronic Hepatitis B and HIV Coinfection

Maria A. Corcoran, MD, MPH; H. Nina Kim, MD, MSc

University of Washington, Seattle

Table 2. US Food and Drug Administration–Approved Oral Antiviral Therapy for HBV Infection

Medication	Potency against HBV	Barrier to HBV resistance	HIV activity	Selection of HIV resistance
Lamivudine	Moderate	Low	Yes	Yes
Adefovir	Low	Moderate	No ^a	No
Entecavir	High	High ^b	Partial	Yes
Emtricitabine	Moderate	Low	Yes	Yes
Telbivudine	High	Low	Partial ^c	No
Tenofovir ^d	High	High	Yes	Yes

Abbreviation: HBV, hepatitis B virus.

^aAnti-HIV activity at higher doses; more potent against HBV.

^bIn patients without lamivudine resistance.

^cNo in vitro activity observed against HIV, but HIV RNA decline reported.

^dEither tenofovir disoproxil fumarate or tenofovir alafenamide.

HIV/HBV Koinfeksiyonu Tedavi

Tedavi Endikasyonu

Hamileler de dahil olmak üzere HIV/HBV koinfeksiyonu olan tüm kişiler için, CD4 sayısı ve HBV DNA düzeyine (AIII) bakılmaksızın, hem HIV hem de HBV enfeksiyonlarına karşı aktif ilaçları içeren tedavi seçilmelidir (AIII).

Tercih Edilen Tedavi (CrCl \geq 60 mL/dak)

ART rejimi, HBV'ye karşı aktif iki ilaç içermelidir: tercihen : günde bir kez (**TDF** 300 mg + [**FTC** 200 mg veya 3TC 300 mg]) veya (TAF [10 veya 25 mg] + FTC 200 mg) PO ile (AII).

Tercih Edilen Tedavi (CrCl 30–59 mL/dak)

ART rejimi, HBV'ye karşı aktif iki ilacı içermelidir : tercihen :**TAF** (10 veya 25 mg) + günde bir kez **FTC** 200 mg PO (AII)

HIV/HBV Koinfeksiyonu Tedavi

Tercih Edilen Tedavi (CrCl <30 mL/dak, HD Almıyor)

Renal dozda entekavir (TDF veya TAF yerine) veya

Böbrek fonksiyonunun iyileşmesi muhtemel olmadığında böbrek dozu ayarlanmış TDF ve FTC (BIII) ile ART CrCl <30 olan kişilerde TAF kullanımına ilişkin kılavuz henüz belirlenmemiştir.

Tercih Edilen Tedavi (HD alıyor)

(TDF veya TAF) artı (FTC veya 3TC) kullanılabilir.

Tedavi Süresi

HBV ve HIV tedavisi gören kişiler süresiz olarak tedavi görmelidir (BIII)

HIV/HBV Koinfeksiyonu Tedavi

Alternatif Tedavi

AASLD 2018 Hepatit B Kılavuzuna göre

Peg-IFN-alfa 2a 180 mcg SQ 48 hafta boyunca haftada bir kez (CIII) veya

Peg-IFN-alfa 2b 1,5 mcg/kg SQ 48 hafta boyunca haftada bir kez (CIII)

3TC, FTC, TAF, TDF, entecavir, adefovir ve telbivudin gibi anti-HBV ilaçları, ilaca dirençli HIV (AII) seçimini önlemek için tamamen baskılayıcı bir ART rejiminin yokluğunda verilmemelidir.

Tercih Edilen Tedavi (HD alıyor)

(TDF veya TAF) artı (FTC veya 3TC) kullanılabilir.

Rejim Deęişiklięi

- ART rejimlerini deęiştirirken, anti-HBV aktivitesine sahip ajanlara (AIII) devam etmek çok önemlidir.
- Anti-HBV tedavisinin kesilmesi gerekiyorsa, serum transaminaz düzeyleri 3 ay boyunca her 6 haftada bir, daha sonra her 3 ila 6 ayda bir izlenmelidir.
- İlacın kesilmesinden sonra hepatik alevlenme meydana gelirse, HBV tedavisi potansiyel olarak hayat kurtarıcı olabileceğinden yeniden başlanmalıdır (AIII).

Gebelerde HIV+HBV

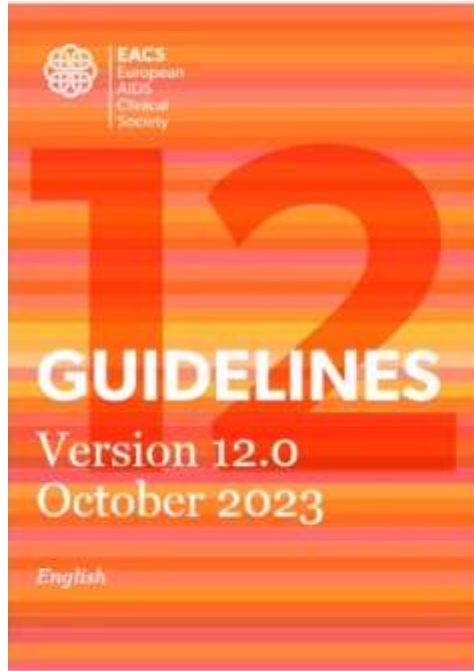
- **TAF veya TDF** (+3TC veya FTC) kronik HBV enfeksiyonu olan hamile kişiler için tercih edilen ikili NRTI omurgasıdır (AIII).
- TAF içeren bir ARV rejimi sırasında viral olarak baskılanmış durumdayken hamile kalan HBV/HIV koenfeksiyonlu bir kişiye, **TAF'a devam etme** veya TAF'tan **TDF'ye geçme seçeneği** sunulabilir (BIII).
-



Gebelerde HIV+HBV

- IFN-alfa formülasyonlarının hamilelikte kullanılması önerilmez. (AII).
- HBsAg pozitif kişilerden doğan bebeklere doğumdan sonraki 12 saat içinde HBIG ve HepB aşısı (üç dozluk ilk doz) yapılmalıdır (AI). Aşının ikinci ve üçüncü dozu sırasıyla 1. ve 6. aylarda yapılmalıdır (AI).

Guidelines version 12.0: What is new?



- The recommendations for people with HIV and HBV coinfection have been updated regarding HBV relapse/viral breakthroughs as there is an increased use of ART regimens, including drugs with a lower genetic barrier (without TDF/TAF) or even without activity against HBV (without TDF/TAF and without 3TC/FTC).
- Caution must be taken when switching from a TDF/TAF-based regimen to drugs with a lower genetic barrier for HBV, for example, FTC or 3TC.
- This must also be considered individually in people with isolated anti-hepatitis B core antibodies as there may be a risk of viral breakthrough or relapse of HBV in some circumstances.
- Some people with HIV have known impaired immune responses to current HBV vaccines. A recently approved vaccine (containing virus surface antigen together with an adjuvant consisting of a toll-like 9 receptor agonist, CpG-ODN) should be considered to obtain better responses in people with HIV with no responses to previous vaccinations.



Switch Strategies for Virologically Suppressed Persons

Dual therapies

In persons with suppression of HIV-VL < 50 copies/mL for the past 6 months these dual therapy strategies should only be given if there is

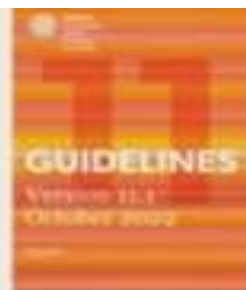
- a) no historical resistance and
- b) HBV immunity or if non-immune concomitant HBV Vaccination



Dual therapies supported by large randomized clinical trials or meta-analyses:

- DTG + RPV
- XTC + DTG
- XTC + DRV/b
- Long-acting CAB + RPV bi-monthly injections

In clinical trials, these strategies have not been associated with more virological rebounds than triple therapy. There were a few cases of resistance development on DTG + RPV and CAB + RPV



HBcAb positivity is a risk factor for failure to achieve complete virologic suppression of HIV-RNA after antiretroviral switch to 3TC+DTG

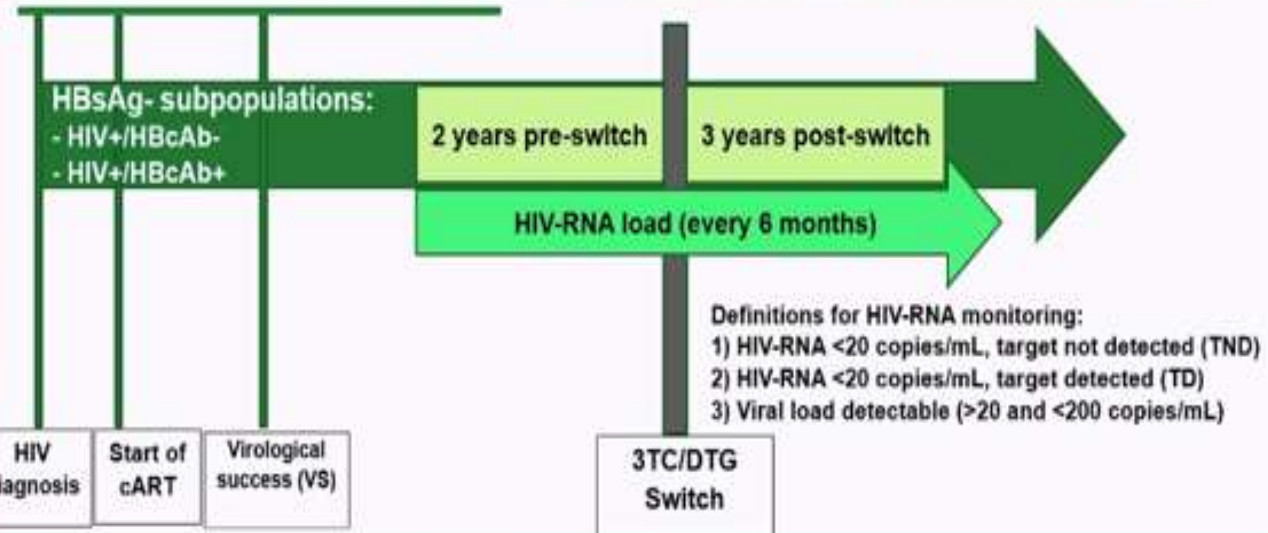
Dott. Vincenzo Malagnino

Tiziana Mulas¹, Elisabetta Teti¹, Monica Basso³, Mario Giobbia⁴, Erika Morelli⁵, Giuliana Battagin⁶,
Abi Aad Yasmine⁷, Vincensini Jean-Paul⁷, Marco Iannetta^{1,2}, Saverio Giuseppe Parisi³,
Loredana Sarmati^{1,2}, Karine Lacombe^{7,8,9}

1: Infectious Diseases Unit, Policlinico Tor Vergata of Rome, 2: Tor Vergata University of Rome, 3: University of Padova, Infectious Diseases Unit, 4: Ospedale di Treviso, 5: Ospedale di Verona, 6: Ospedale di Vicenza, 7: Hôpital Saint Antoine Service Des Maladies Infectieuses Et Tropicales, 8: Sorbonne Université, Paris 7, 9: Hôpital Saint-Antoine, Paris

Multicenter retrospective study cohort

(Tor Vergata University of Rome, Veneto Cohort of PLWH, Infectious diseases clinic Hospital Saint Antoine de Paris)



Endpoint: To assess differences in virological suppression efficacy between HBcAb+ vs HBcAb- subpopulation during follow up after therapeutic switch to 3TC/DTG

Results: HBcAb-positive Vs HBcAb-negative

	HBcAb+ (n=76)	HBcAb- (n=191)	p-value
Sex ratio M/F, %F	49/27 (35.5%)	132/59 (30.9%)	0.46
Age, years	45 (35-54)	40 (32-50)	0.015
Calendar year of HIV diagnosis, median	2011 (2005-2013)	2012 (2007-2014)	0.11
Nadir CD4+, cell/mm ³	248 (153-388)	349 (214-463)	0.007
History of HIV viral rebound, n (%)	13 (25.5%)	19 (13.7%)	0.056
cART pre-switch, n (%):			0.32
2NRTI+PI	14 (18.4%)	27 (14.1%)	
2NRTI+NNRTI	26 (34.2%)	63 (33%)	
2NRTI+INI	30 (39.5%)	95 (49.7%)	
Other	6 (3.1%)	6 (7.9%)	
CD4+ at 2DR switch, cell/mm ³	767 (557-994)	741 (586-958)	0.84
HCVAb+ serology, n (%)	16 (21.3%)	18 (9.8%)	0.013
HIV diagnosis < 12 months before 3TC/DTG switch, n (%)	2 (2.6%)	8 (4.2%)	0.54

HBcAb+:
↑ Age
↑ HCVAb+
↓ Nadir CD4+
= Previous HIV rebound
= cART pre-switch

- ▶ Approximately one third of HBcAb-positive patients switched to 3TC/DTG were not virologically suppressed during 36-month of follow-up
- ▶ Follow up – closer FU on liver function (HBV-DNA, liver ultrasound, fibroscan)?
- ▶ Retrospective observation - identify all risk factors, markers and consequences of HBV infection on HIV suppression (prospective study needed).

HBcAb positivity is a risk factor for failure to achieve complete virologic suppression of HIV-RNA after antiretroviral switch to 3TC+DTG

Dott. Vincenzo Malagnino

Tiziana Mulas¹, Elisabetta Teti¹, Monica Basso³, Mario Giobbia⁴, Erika Morelli⁵, Giuliana Battaglin⁶,
Abi Aad Yasmine⁷, Vincensini Jean-Paul⁷, Marco Iannetta^{1,2}, Saverio Giuseppe Parisi³,
Loredana Sarmati^{1,2}, Karine Lacombe^{7,8,9}

1 Infectious Diseases Unit, Policlinico Tor Vergata of Rome, 2 Tor Vergata University of Rome, 3 University of Padua, Infectious Diseases Unit, 4 Ospedale di Sesto, 5 Ospedale di Verona, 6 Ospedale di Verona, 7 Hospital Saint-Antoine Service Des Maladies Infectieuses Et Tropicales, 8 Sorbonne Université, Paris 6, 9 Hôpital Saint-Antoine, Paris

Results: HBcAb-positive Vs HBcAb-negative



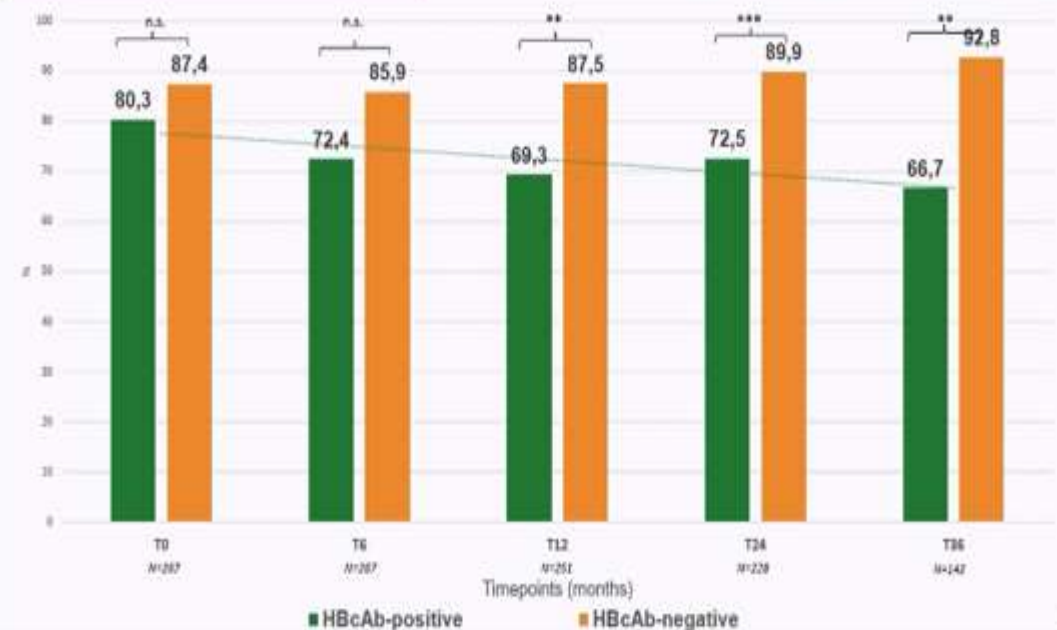
	HBcAb+ (n=76)	HBcAb- (n=191)	p
HIV RNA 24 months pre-2DR switch, n (%):			0.35
<20 cp/ml TND	49 (68.1%)	132 (76.7%)	
<20 cp/mL TD	13 (18.1%)	18 (10.5%)	
>20 and < 50 cp/mL	10 (13.9%)	22 (12.8%)	
HIV RNA 12 months pre-2DR switch, n (%):			0.30
<20 cp/ml TND	58 (76.3%)	161 (84.7%)	
<20 cp/mL TD	4 (5.4%)	10 (5.4%)	
>20 and < 50 cp/mL	14 (18.4%)	19 (9.9%)	
HIV RNA at 2DR switch, n (%):			0.15
<20 cp/ml TND, n (%)	61 (80.3%)	167 (87.4%)	
<20 cp/mL TD	8 (10.5%)	18 (9.4%)	
>20 and < 50 cp/mL	7 (9.2%)	6 (3.2%)	

No differences in HIV-RNA suppression prior to switch to 3TC/DTG between the two subgroups

HIV-RNA <20 cp/ml TND post 3TC/DTG switch



n.s.: Not Significance; * p-value <0.05; ** p-value <0.001; *** p-value <0.0001



Hepatitis B Infection or Reactivation After Switch to 2-Drug Antiretroviral Therapy: A Case Series, Literature Review, and Management Discussion

Shilpa Vasishta, MD,^a Douglas Dieterich, MD,^b Michael Mullen, MD,^a and Judith Aberg, MD^a

TABLE 1. Summary of HIV/HBV Case Data

	HIV Parameters at Time of Switch	ART Regimen		Reason for Switch	HBV Vaccination	HBV Studies		Outcomes
		Preswitch	Postswitch			Preswitch	Postswitch	
Case 1 65 yo M	CD4 202 VL <20 Mutations: M184V, M41L, L210L, T215T, D67T, M46I, I54V, V82F	ABC 3TC Nevirapine FPV/r	DTG RPV	Patient preference for single-tablet regimen	Completed 2 series 6 y prior: Time 0, 1, 6 mo 1 y prior: Time 0, 3 mo	HBsAg– HBcAb–HBsAb– (Immediately prior)	HBsAg+ HBcAb+ HBsAb– HBcAg+ HBV DNA 1.75 mil	Peak ALT 570 Recovered on tenofovir
Case 2 33 yo M	CD4 304 VL 30,600 Mutations: M184V, K65R, K103N, E138Q	TAF FTC RPV	DTG DRV/r	NRTI resistance	Completed 1 series 3 y prior: Time 0, 8 mo, 11 mo	HBsAg– HBcAb– HBsAb+ (titer=41) (3 y prior)	HBsAg+ HBcAb– HBsAb– HBcAg+ HBV DNA 380 mil	Peak ALT 2640, Tbili 17, INR 3.3 Hepatomegaly Evaluated for transplant; recovered on tenofovir
Case 3 67 yo F	CD4 13 VL 211,000 No significant mutations	TDF FTC ATV/r	DTG DRV/c	Chronic kidney disease	Completed 1 series 8 y prior: Time 0, 1 mo	HBsAg– HBcAb+ HBsAb+ (titer = 86) (4 y prior)	HBsAg+ HBcAb+ HBsAb+ (titer = 79) HBV DNA 141 mil	Peak ALT 155 Lost to follow-up
Case 4 66 yo M	CD4 716 VL <20 Mutations: M184V, M41L, L210L, T215T, K103N	TAF FTC DRV/r DTG	DTG RPV	Patient preference for single-tablet regimen	Not applicable	HBsAg+ HBsAb– HBV DNA <10 (1 y prior)	HBsAg+ HBcAb+ HBsAb– HBV DNA 24.6 mil	Peak ALT 680, Tbili 21, INR 4.7 Hepatomegaly with gastric varices Required transplantation

CD4 (cells/mL), HIV VL (copies/mL), HBV DNA (IU/mL), HBsAb (mIU/mL), ALT (U/L).
F, female; M, male; mil, million; mo, months; Tbili, total bilirubin (mg/dL); y, years; yo, years old.

