

Hepatit B ve C Koinfeksiyonlarında Yeni Dönem: «HIV ile Entegre Yaklaşım»



Dr. Çiğdem Mermutluoğlu
Dicle Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları A.D

Sunum Planım

Dünyada ve Ülkemizde HBV/HIV ve HCV/HIV epidemiyolojisi



Viral hepatitler ve HIV infeksiyonu arasındaki etkileşim ve korunma



HBV/HIV ve HCV/HIV koinfeksiyonuna yaklaşım

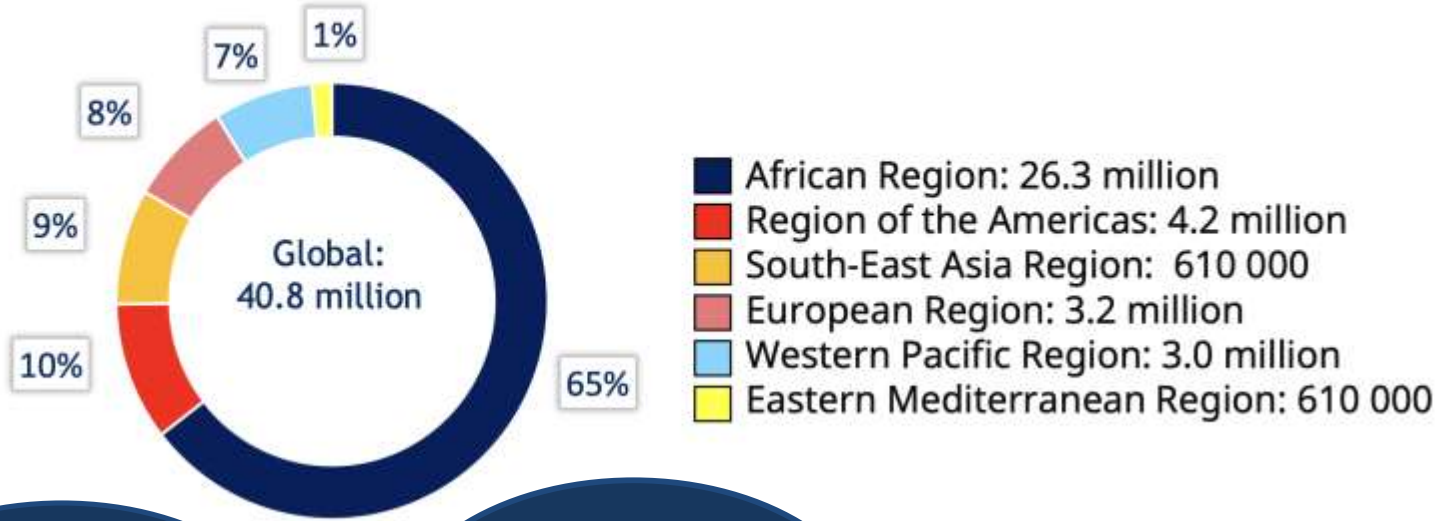


Dünyada HBV/HCV

- ❖ DSÖ göre, 254 milyon kişi hepatit B ve 50 milyon kişi hepatit C ile enfekte
- ❖ Viral hepatit kaynaklı tahmini ölüm 1,3 milyon
- ❖ %83'ü hepatit B ve %17'si hepatit C kaynaklı
- ❖ Her gün, dünya çapında hepatit B ve C nedeniyle 3500 kişi ölüyor
- ❖ HBV ve HCV prevalansı ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir

Dünyada HBV/HCV/HIV

65% of people living with HIV are in the WHO African Region



HBV/HIV
koinfeksiyonu
2.7 milyon

HCV/HIV
koinfeksiyonu
2.3 milyon

Karaciğer hastalıkları, ART sonrası HIV olgularında, HIV ilişkisiz nedenler arasında başlıca ölüm sebebi olmuştur

- 1.UNAIDS/WHO estimates, 2025
- 2.World Health Organization. Global Hepatitis Report. 2017
- 3.World Health Organization. Hepatitis C – Fact sheet. WHO; updated 25 July 2025.
- 4.Prevalence and influencing factors of liver injury in naïve patients with HIV/AIDS in Nanjing from 2005 to 2022: Cross-sectional study

Dünyada HBV/HIV ve HCV/HIV

Risk Faktörleri

Heteroseksüel cinsel temas

- Çok eşlilik
- Sex işçileri

Homoseksüel cinsel temas

- Çok eşlilik
- Sex işçileri

Güvenli olmayan
injeksiyonlar

İnfekte kan ve kan ürünleri

Perinatal bulaş

Mesleki maruziyet

Hemodializ

Organ nakli

Dövme-piercing
Hacamat-Akupunktur
Diş tedavisi

Dünyada HBV/HIV Koinfeksiyonu

- Küresel olarak, *koinfeksiyon prevalansı bölgeye göre* önemli ölçüde değişir
- “Bir meta-analize göre HIV/HBV koinfeksiyonu, Batı Pasifik (%11,4) ve Sahra altı Afrika’da (%10,0) en yüksek; Avrupa (%6,7) ve Amerika’da (%5,3) en düşüktür.”
- **Bulaş yolları da bölgesel farklılık gösterir.**
 - **Yüksek prevalanslı ülkelerde:** HBV en sık *perinatal* (anneden çocuğa) bulaşır.
 - **Düşük prevalanslı ülkelerde (örn. ABD):** Bulaş daha çok *cinsel temas ve enjeksiyonlu uyuşturucu kullanımı* ile olur.

Dünyada HBV/HIV Koinfeksiyonu

- HIV-pozitif bireylerde HBV ko-enfeksiyon riski; **MSM'lerde en yüksek (%9–17)**, heteroseksüel olgularda en düşük (%4–6), ve enjeksiyon bağımlıları (IDU) arasında orta düzeyde (%12.5) olarak tanımlanmıştır^{a,b}
- 1996'dan 2007'ye kadar HIV'li kişiler üzerinde ABD merkezli büyük bir gözlemsel kohort çalışmasında, MSM arasında HBV koinfeksiyonu prevalansı, heteroseksüel bireyler ve de enjeksiyon bağımlılarında dahil diğer alt gruplara göre daha yüksek iken daha yeni veriler **enjeksiyon IDU kullanımı ve birden çok seks partnerini yüksek riskli** olarak bildirmiştir^{c,d}

a.Platt, Lucy et al. *Journal of viral hepatitis* (2020)

b.Alter MJ. *Journal of Hepatology*. 2006

c.Kibaya RM, et al. *PLoS One*. 2015

d. CDC. 2020 viral hepatitis surveillance report

Dünyada HCV/HIV Koinfeksiyonu

- HIV pozitif bireylerde HCV riski HIV negatiflere göre **≈6 kat daha yüksek**
- Küresel prevalans (2002–2015, meta-analiz): **≈ 2,3 milyon olgu (%6,2)**
- Olguların %58'i (≈1,3 milyon) **enjeksiyonla uyuşturucu kullananlarda (IDU)**
- **Başlıca bulaş yolu: Güvensiz enjeksiyonlar**
HCV ve HIV/HCV koinfeksiyonunda en önemli neden HCV prevalansı bu grupta **%5–25**
- **Risk grupları (HIV pozitiflerde HCV prevalansı):**
 - IDU: %82,4
 - MSM: %6,4
 - Heteroseksüel / gebelik: %2,4

Dünyada HCV/HIV Koinfeksiyonu

- HIV koinfeksiyonu HCV'nin seksüel ve vertikal bulaş riskini artırır
- Anneden bebeğe bulaşma, monoinfekte kadınlarda %6, HCV ve HIV koinfeksiyonu olanlarda ise %11 olarak bildirilmiştir
- Erkeklerle seks yapan erkekler arasında HCV bulaşma riski, HIV, HBV ve sifilisten daha düşük olsa da batı ülkelerinde giderek önem kazanmaktadır
- Küresel bir inceleme, HIV-pozitif MSM'de havuzlanmış HCV prevalansının HIV-negatif MSM'de %1,5'e kıyasla %6,3 olduğunu bulmuştur

Ülkemizde HBV, HCV ve HIV

- Türkiye genelinde 3.896 HIV ile enfekte kişinin serolojik verilerini değerlendiren bir çalışmada, HBV ve HCV ko-enfeksiyonları sırasıyla %3,2 ve %0,5 olarak bildirilmiştir^a
- HIV-TR kohortunun verilerine göre; HIV ile enfekte 40 yaş ve üzeri 662 olgunun 3'ünde (%0.5) HCV RNA pozitifliği saptanmıştır^b
- 2005 -2018 , 336 PWLH'da HBsAg (%4,2), antiHCV %0,9^c
- İstanbul, Türkiye'den 949 HIV ile enfekte kişi arasında HBsAg ve anti-HCV seroprevalansları sırasıyla %6,2 ve %0,9 olarak belirlenmiştir^d
- HIV/HBV koenfeksiyon prevalansı 2004'te %22,2 ve 2018'de %3,3'e düştü^e
- 2019-2024, 724 PWLH, %4,1 ile HBV ve %1,8 ile HCV^f

a. SAYAN, Murat, et al *HIV Glasgow*, 2018.

b. Korten V, et al. 16th European AIDS Conference/EACS.2017, HIV ve Viral Hepatitler 2018,

c. Can Bilek, Heval et al. " Archives of Medical Science, 2025.

d. Aydın OA,, et al. *Hepat Mon.* 2014;14(8):e18128

e. Zerdali E, Nakir IY, Surme S, Yildirim M. *Afr Health Sci.* 2021

f. Aydoğan S, et al. *Ann Saudi Med.* 2025.

HIV'in HBV seyri üzerine etkisi

- HIV, hepatit B enfeksiyonunun seyrini **olumsuz** etkiliyor
- Karaciğer ile ilişkili mortalite oranları 15 kat fazla (özellikle CD4 T lenfosit sayı düşük saptananlarda)
- ART almayan bireylerde HBV'nin replikasyonu yüksek düzeyde, hastalık hızla ilerleyici, fibrozis ve siroz riski 4,2 kat fazla
- ***Hepatit B reaktivasyonu riski***
 - Ciddi immün süpresyon durumunda; daha önce anti-HBs serokonversiyonu gelişmiş kişilerde
 - ART başlanması sonrasında bağışıklığın yeniden yapılanması ile ilişkili olarak bu risk ortaya çıkabilmektedir

HIV'in HBV seyri üzerine etkisi

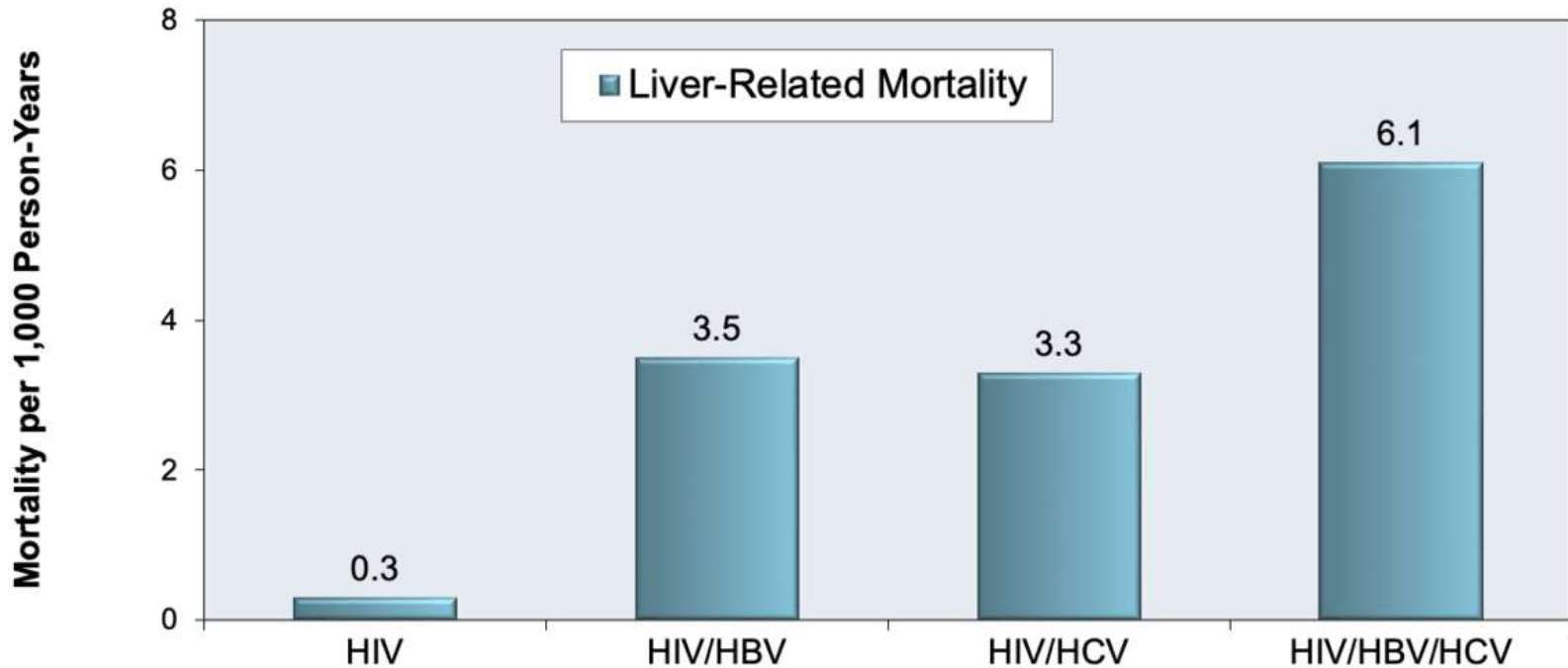


Figure 2 - Liver-Related Mortality in Persons with HIV Based on HBV and HCV Coinfection Status, 2004–2012

These data are from 25,486 individuals enrolled in the UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) study during the years 2004-2012. Coinfection with HBV or HCV increased liver-related mortality. The highest liver-related mortality was among those triple-infected with HIV, HBV, and HCV. Source: Thornton AC, Jose S, Bhagani S, et al. Hepatitis B, hepatitis C, and mortality among HIV-positive individuals. AIDS. 2017;31:2525-32.

HBV'nin HIV seyri üzerine etkisi

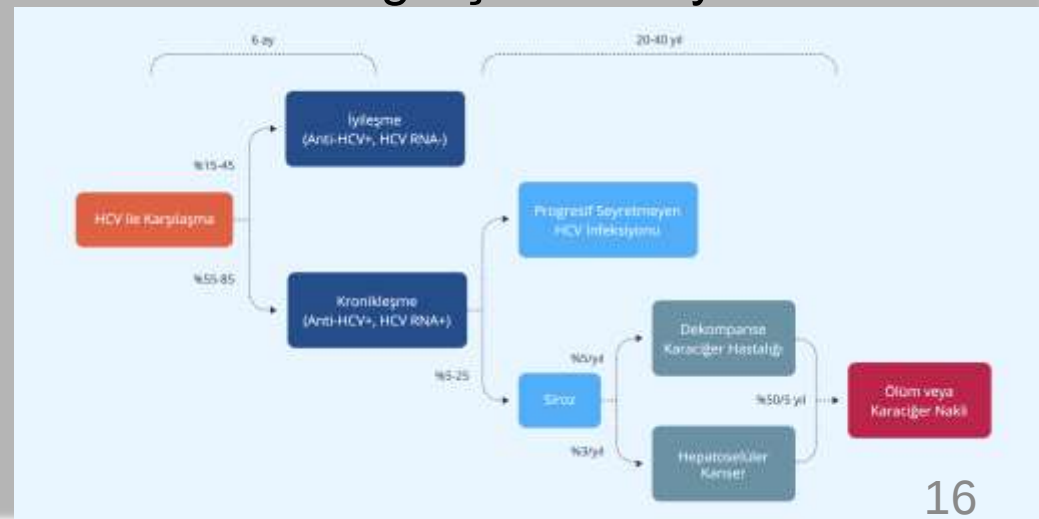
- HBV'nin HIV enfeksiyonunun doğal seyrinde rolü yok,
 - Bazı çalışmalar, HIV ve HBV ile birlikte enfekte olan kişilerin daha düşük CD4+ hücre sayıları yaşadığını göstermiş olsa da^a,
 - HIV/HBV koenfeksiyonu, büyük kohort çalışmalarında AIDS ilerlemesi veya mortalite riskinin artmasıyla ilişkili değildir^{b,c}
 - Hepatit B ile koinfekte olgularda ART sonrası hepatotoksisite riski **daha fazladır**

a. John Idoko et al.. *Clinical Infectious Diseases*,, 15 October 2009
b. Thornton AC, Jose S, Bhagani S, et al. *AIDS*. 2017
c. NIH/DHHS Klinik Rehberi (2024 güncelleme)

HCV ve HIV Etkileşimi

HCV doğal seyir

- **Akut HCV enfeksiyonu** sıklıkla asemptomatiktir
- HCV enfeksiyonu olgularının yaklaşık **%75'i kronikleşir**
- Kronik HCV enfeksiyonu olan olguların **%20–30'unda, 20–30 yıl içinde siroz gelişir**
- Sirotik olguların yıllık dekompanseasyon riski **%5** olup, dekompanseasyon geliştiğinde 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık **%50'dir**
- Siroz gelişen olgularda hepatosellüler karsinom gelişme riski yıllık yaklaşık **%3'tür**



HCV ve HIV Etkileşimi

- **Akut HCV enfeksiyonu** HIV ile birlikte daha sık **semptomatik** olabilir, viral klirens oranı düşer
- **Kronikleşme riski** HIV pozitiflerde **>%90'a** çıkmaktadır
- **Fibrozis progresyonu** HIV ko-enfeksiyonunda hızlanır; siroz gelişimi daha kısa sürede olur
- **Sirozlu olgularda dekompanseasyon** riski daha yüksektir ve sağkalım HIV/HCV ko-enfeksiyonunda daha kötüdür
- **Hepatoselüler karsinom riski**, HIV/HCV ko-enfeksiyonunda artmıştır ve daha erken yaşlarda görülebilir

HIV'in HCV seyri üzerine etkisi

- HIV'in neden olduğu immün baskılanma, **HCV'ye karşı immün yanıtı zayıflatır** → tedaviye yanıt oranı azalabilir (özellikle interferon döneminde belirgindi, DAA'larla bu fark azaldı)
- CD4+ T lenfosit sayılarındaki azalma, CD4+ ve CD8+ T hücrelerde fonksiyon bozukluğu ve lenfosit aktivasyonunda uyarıcı görev yapan CD 28 ekspresyonundaki azalma HCV/HIV koinfekte olgularda hepatit C'ye karşı immün yanıtın azalmasına neden olmaktadır
- Koenfeksiyon **sitokin salınımı aracılığıyla lipid ve glukoz metabolizmasını değiştirmektedir**
- Koenfeksiyonun kriyoglobulinemi, hemofili, diabetes mellitus ve böbrekle ilişkili enfeksiyonlar gibi ilgili hastalıkların oranını da artırdığını göstermektedir

- de la Casa, A.D., et al. *living. SciRep* (2025).
- Mark S. "Current infectious disease" (2001)
- Nicole L, et al. *J Infect Dis.* 2006

HCV ve HIV Etkileşimi

- HCV enfeksiyonunda fibrozun ilerlemesi açısından risk faktörü olan durumlar, koenfekte olgularda da mevcut
 - İleri yaş, alkol kullanımı, diyabet, yüksek BKE, yüksek AST ve hepatosteatoz
 - CD4 T sayısı $<200/\text{mm}^3$, HIV RNA düzeyinin yüksek olması ve ART kullanılmaması
- HIV ile infekte olan bireylerde akut enfeksiyonda anti-HCV pozitifleşmesi gecikebilir, kuşkulu durumlarda HCV RNA bakılmalıdır^a
- HIV ile infekte olgularda kronik HCV enfeksiyonunda dahi anti-HCV pozitif olmayabilir^{b,c}

^aMauss, Stefan. Hepatology 2017: A Clinical Textbook. Flying Publisher, 2017.

^bThomson EC, et al. AIDS. 2009;23:89-93.

^cCribier B, et al. AIDS 1995; 9: 1131-1136.

HCV'nin HIV seyri üzerine etkisi

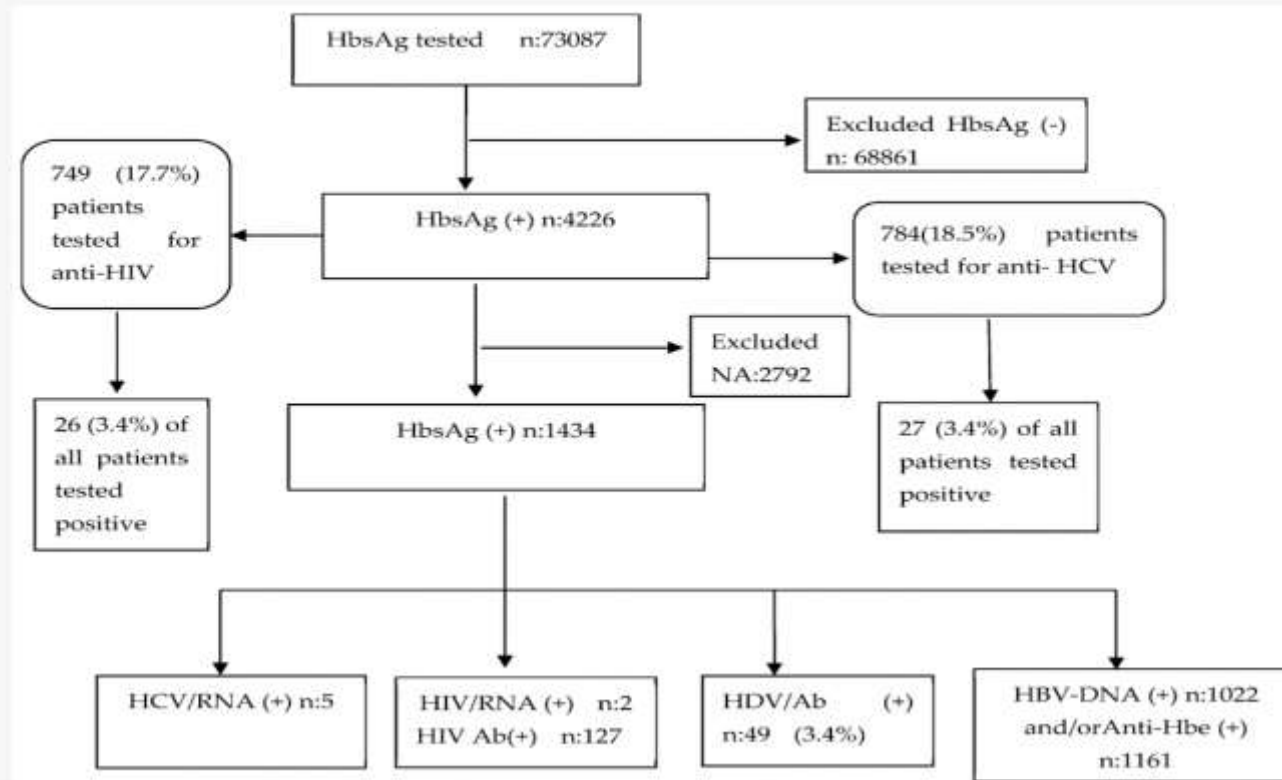
- HCV enfeksiyonunun HIV enfeksiyonu üzerinde olumsuz etkisi olup olmadığı ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcut
- Çoğu büyük kohort ve meta-analiz, **HCV'nin HIV progresyonunu hızlandırmadığını** göstermektedir
- HCV RNA seviyeleri yüksek ise AIDS ve AIDS ile ilişkili mortalite daha sık
- HCV ile koenfekte olgularda CD4 T hücresi sayısı daha yavaş artmakta
- HIV/HCV koenfekte olgularda osteoporoz, KBY gibi hepatik olmayan komplikasyonlar daha sık

Investigation of Hepatitis C, D, and HIV Seroprevalence and Evaluation of APRI and FIB-4 Scores in HbsAg-Positive Patients

Fatih Mehmet Akıllı ^{1,*}, Elif Nur Özbay Haliloğlu ², Mehmet Mücahit Güncü ³ and Dilara Turan Gökçe ⁴

Viruses 2025 Apr

Figure 1. Flowchart of study selection.



Çalışmada HBsAg pozitif bireylerin %33,9'una anti-HDV, %18,5'i anti-HCV ve %17,7'si ise anti-HIV yönünden taranmıştır

FIND HDV AND DETERMINE ITS STATUS IN TURKEY "SITU(HD)VATION TURKEY"

Mustafa Kemal CELEN¹, Cigdem MERMUTLUOGLU¹, Yesim TASOVA², Ismail YILDIZ³, Yakup DEMIR⁴, Pinar CAKMAK⁵, Tuba DAMAR CAKIRCA⁶, Ulkiye YETIM⁷, Yasar BAYINDIR⁸

Method: Firstly, 250 Family Physicians from four different cities (Diyarbakır, Batman, Mardin, and Şanlıurfa), were trained on HBV/HDV infections and prognosis. Between March 2024 and October 2024, we tested 20,000 chronic HBs-Ag-positive patients for HDV antibodies. All HDV-infected patients were tested for HIV, and for HDV replication. All HDV-Ab positive patients underwent Fibroscan®. The Ethical Committee approval was obtained from Dicle University. IBM SPSS 21.0 for Windows statistical package program was used for statistical evaluation of our research data. (Our research was registered in ClinicalTrials.gov ID: NCT06248580)

Result: In 20,000 HBs Ag-positive patients, 1,019 (5.1%) patients were positive for HDV. HDV-infected patients were referred to a gastroenterology/infectious diseases specialist for diagnosis and follow-up. HDV-RNA was detected in 367 (36%) of the patients. Liver stiffness measurement (LSM) and controlled attenuation parameter (CAP) levels were evaluated by performing vibration controlled transient elastography (VCTE) by using Fibroscan® M530 in 992 HDV positive patients. Liver cirrhosis was detected in 5.5% of the patients. Hepatocellular carcinoma (HCC) was not detected in any of these patients. While the mean LSM value of all HDV-infected patients was found to be 8.7 kPa, the mean LSM value was found to be significantly higher (17.2 kPa, P=0.019) in cirrhotic HDV infected patients. In 1,019 HDV infected patients, 18 patients (1.8%) were positive for Anti-HIV. All Anti-HIV positive patients were treated by a specialist physician. CAP value was found to be significantly higher in patients with HBV+HDV+HIV co-infection (p=0.012). Spelling-increased HIV positivity was found to be associated with the risk of IVDU (38.8%) in this patient group. MASLD (Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease) rate was detected as 72.2% in this group.

HBsAg positive patients	20,000
Average age	38.2 years
Male gender	64.3%
Anti HDV positivity	1,019 (5.1%)
HIV positivity in HDV-infected patients	18 (1.8%)

•IVDU öyküsü: %38,8 (n=7/18 HIV pozitif)

HIV ve Hepatit Delta



- Tüm **HBsAg pozitif** kişilerde **anti-HDV antikorları** test edilmelidir
- HIV/HDV koenfeksiyon prevalansının %1,2-%25
- Anti-HDV pozitif kişilerde hastalık aktivitesini değerlendirmek için **HDV-RNA ölçülmelidir**
- **Tedavi: Kronik HDV + anlamlı fibroz ($\geq F2$):** Uzun dönem (≥ 12 ay) **PEG-IFN** düşünülebilir, **TDF/TAF bazlı ART** ile birlikte verilmelidir
Bulevirtid (2 mg/gün, s.c.): Kompanse karaciğer hastalığında **TDF/TAF ile kombine** önerilir; süre belirsizdir, deneyimli merkezlerde uygulanmalıdır
- **İleri evre (ESLD, HCC):** **HBsAg negatif donörden karaciğer nakli** düşünülmelidir

The global prevalence and impact of steatotic liver disease and viral infections: A systematic review and meta-analysis

Hepatology Communications [May 2025](#)

636 çalışma analiz edildi.

Monoinfeksiyonlarda SLD prevalansı:

- HCV: %49 • HIV: %39 • HBV: %36
- Koinfeksiyonlarda SLD oranları: HCV-HIV %44, HBV-HIV %38

MASH prevalansı:

- HIV: %24 • HCV: %18
- Risk nedenleri: kardiyometabolik faktörler, viral ve konak faktörleri

HCV–HIV Koenfeksiyonunda SLD’nin Etkisi

- **SLD, HCV ve HIV ile birlikte görüldüğünde karaciğer hasarının ilerlemesini hızlandırıyor**
- **İleri fibrozis riski SLD varlığında 1,77 kat artmış** → HCV/HIV koenfekte bireylerde fibrozis **%80 daha fazla**
- **Siroz riski SLD varlığında 1,78 kat artmış** → siroz **%80 daha yüksek**
- Antiviral tedaviye daha zayıf yanıt

Tanı anında...

Tanı / Risk Faktörleri: Karaciğer hastalığına yol açabilecek ek nedenler araştırılmalı:

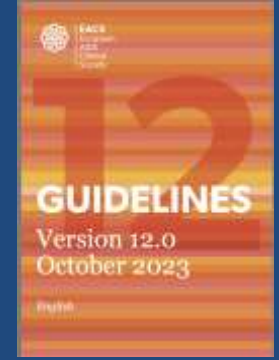
- Alkol kullanımı
- Kalp hastalığı
- Böbrek yetmezliği
- Otoimmün hastalıklar
- Genetik/metabolik hastalıklar (örn. hemokromatozis, diyabet, **obezite, MASLD, MASH**)
- İlaç ilişkili hepatotoksisite

Karaciğer hasarı değerlendirmesi:

- ALT, AST, GGT, ALP, bilirubin, koagülasyon testleri, trombosit sayısı, elastografi veya biyopsi ile yapılmalı
- Fibroz evrelemesi: FibroScan, karaciğer biyopsisi veya serum fibroz belirteçleri ile yapılabilir.
- **Hedef:** İleri fibrozis ve sirozun belirlenmesi, klinik olarak anlamlı portal hipertansiyon (CSPH) tanısı

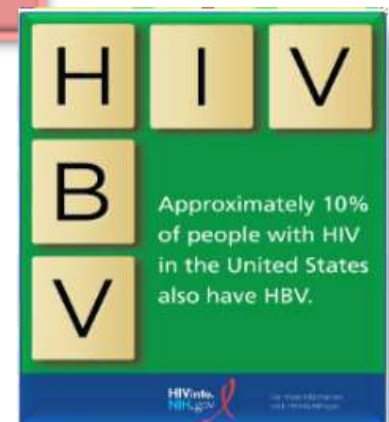
HIV + viral hepatit + MASLD/MASH birlikteliğinde, tedavi sadece virüsleri baskılamakla sınırlı kalmamalı; **metabolik risk faktörleri agresif şekilde yönetilmeli**, hepatotoksik ilaçlardan kaçınılmalı ve multidisipliner takip yapılmalıdır

HIV ve Viral Hepatitlerden Korunma



Durum	Öneri
Anti-HAV IgG veya Anti-HBs negatif	Aşı yapılmalı (CD4 sayısından bağımsız).
CD4 <200 hücre/ μ L ve HIV –VL yüksekar	Her ne kadar CD4 T lenfosit sayısı >350 hücre/mm³ olduğunda aşı yanıtı daha iyi olsa da, sayı yükselene kadar aşılamanın ertelenmesi önerilmemektedir. Ancak, aşıya yanıtı olmayanlarda ikinci aşılamaya için bazı uzmanlar CD4 T lenfosit sayısının >200 hücre/mm³ olmasını beklemeyi tavsiye etmektedir
HBV aşısı yanıtı yetersiz olanlar	• Yanıt CD4 sayısı ve HIV viral yükü ile ilişkili • Daha immünojenik aşı Heplisav B (varsa) tercih edilmeli • Çift doz (40 μg) ve 0-1-2-6 ay şeması ile revaksinasyon yapılabilir
İzole anti-HBc IgG pozitif (HBsAg negatif, anti-HBs negatif)	Tek doz standart aşı 1-2 ay sonra AntiHbs kontrol. Anti-HBc sonucu yoksa, HBsAg negatif tüm kişilere HBV aşısı önerilir.
HBV aşısı sonrası serokonversiyon sağlanamayanlar (anti-HBs <10 IU/L)	Revaksinasyon düşünülmeli. Yanıt gelişmezse yıllık serolojik testlerle HBV enfeksiyonu açısından takip edilmeli.
Ek koruma	TDF/TAF içeren ART, HBV enfeksiyonunu önlemede ek fayda sağlar.

HIV/HBV Koenfekte Hastalarda ART



HIV/HBV koenfekte hastalarda tedavi

- HBV tedavisine erken başlanmalı
- **Tedavinin ana hedefleri**
 - Viral replikasyonu baskılamak
 - HBeAg serokonversiyonunu ve ALT'nin normal değerlere dönmesini sağlamak
 - Siroz ve HSK gelişme riskini azaltmak
- HBV tedavisi ile hastalığın bulaşma riski de azalır

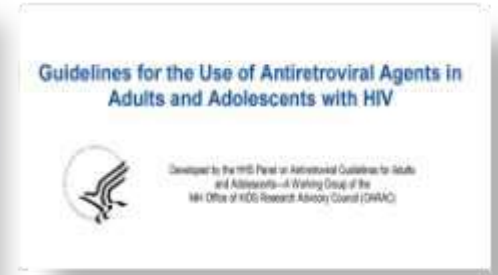
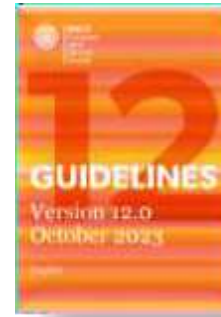
HIV/HBV koenfeksiyonunda kullanılabilecek antiviral ilaçlar

- **Tüm HIV/HBV ko-enfekte hastalara** TDF veya TAF içeren kombine antiretroviral tedavi (ART) verilmelidir
- Tenofovir dışında, her iki virüse karşı da etkinlik gösteren diğer ajanlar: **lamivudin, emtrisitabin ve entekavir**
- **Adefovir** ve **telbivudin** yalnızca HBV'ye karşı etkilidir ve HIV üzerine aktivite göstermemektedir
- **İnterferon** tedavisi, düşük yanıt oranları nedeniyle HIV/HBV ko-enfeksiyonlarında tercih edilmemektedir

HIV/HBV koenfeksiyonunda kullanılacak antiviral ilaçlar

İlaç / Grup	Direnç Özellikleri	Önemli Noktalar
Tenofovir (TDF / TAF)	• Direnç açısından avantajlı • Nükleozit analoglarına çapraz direnç göstermez • DNA polimeraz mutasyonlarına karşı yüksek genetik bariyer	• HIV/HBV ko-enfeksiyonunda ilk tercih • Uzun dönem etkinlik ve güvenilirlik yüksek
Lamivudin	• YMDD motifinde mutasyon gelişebilir • 4 yıl sonunda ~%90 direnç oranı	• Monoterapi uygun değil • Direnç gelişimi en önemli sorun
Emtrisitabin, Entekavir, Lamivudin	• Aralarında çapraz direnç söz konusu • Entekavir tek başına kullanıldığında M184V mutasyonu gelişebilir • Bu mutasyon lamivudin ve emtrisitabine karşı direnç kazandırır	• HIV/HBV ko-enfeksiyonunda mutlaka etkin bir ARV ile birlikte kullanılmalı

HIV/HBV koenfekte hastalarda tedavi önerileri



Durum	Tedavi Yaklaşımı
Tenofovir intoleransı yoksa	• TDF veya TAF içeren ART başlanmalı plus • Lamivudin veya emtrisitabin ile kombine edilmelidir
Tenofovir güvenli değilse	• Entekavir kullanılabilir • Ancak mutlaka tam baskılayıcı bir ART rejimi ile birlikte uygulanmalıdır

- Sonuçta, direnç gelişimini en aza indirebilmek için HIV/HBV koenfekte hastalarda ART şemasının iki virüse de etkin iki ilacı içermesi öneriliyor

HIV/HBV koinfekte hastalarda tedavi önerileri

Table 1. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV

Recommended Initial Regimens for People with HIV and HBV Coinfection

Recommended regimens are those with demonstrated durable virologic efficacy, favorable tolerability and toxicity profiles, and ease of use. Choice of antiretroviral therapy during pregnancy should be guided by recommendations from the Perinatal Guidelines.

For people who do NOT have a history of long-acting cabotegravir use as HIV PrEP, the following regimens are recommended:

INTI + 2 NRTIs:

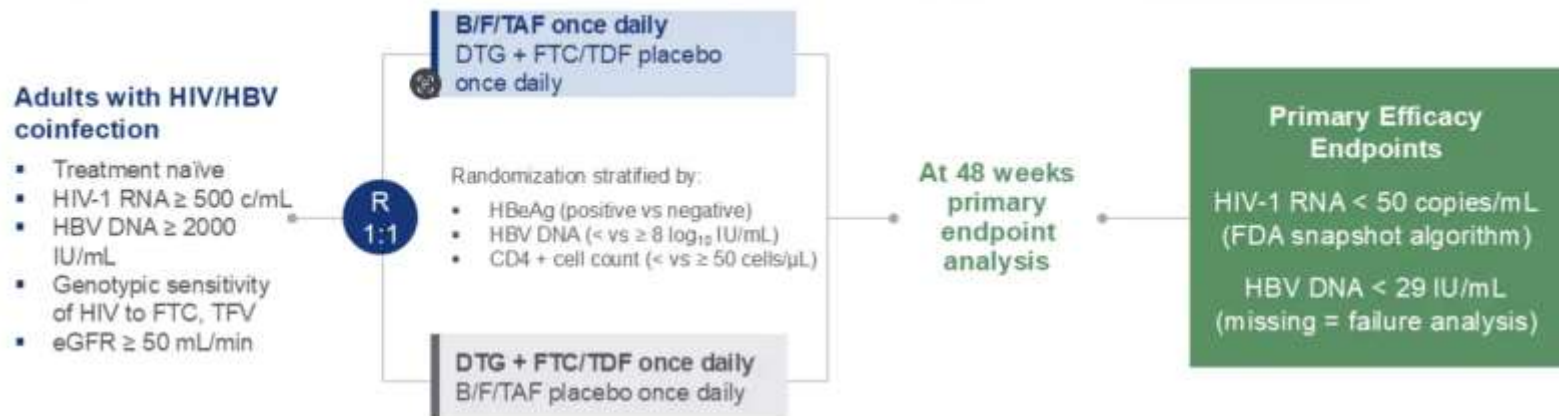
- Bictegravir-tenofovir alafenamide-emtricitabine (**AI**)
- Dolutegravir plus (tenofovir alafenamide or tenofovir DF)^a plus (emtricitabine or lamivudine) (**AI**)

For people with HIV and a history of using long-acting cabotegravir as HIV PrEP, integrase genotypic drug resistance testing should be done before the start of antiretroviral therapy. If treatment is begun prior to the results of genotypic testing, the following regimen is recommended:

Boosted PI + 2 NRTIs:

- Darunavir (boosted with cobicistat or ritonavir) plus (tenofovir alafenamide or tenofovir DF) plus (emtricitabine or lamivudine) —pending the results of the genotype test (**AIII**).

ALLIANCE: Phase 3: Non- Inferiority RKÇ



Study outcomes at week 48	HBV suppression	HBeAg seroconversion	Patients with normal ALT	HIV suppression (≤ 50 copies/mL)
B/F/TAF	63%	23%	72%	95%
DTG + FTC/TDF	43%	11%	57%	91%

B, bictegravir; DTG, dolutegravir; eGFR, estimated glomerular filtration rate; F/FTC, emtricitabine; FDA, Food and Drug Administration; HBeAg, hepatitis B e antigen; RCT, randomized clinical trial; TDF, tenofovir; Avihingsanon A, et al; ALLIANCE study team. Lancet HIV. 2023;10:e640-e652; Avihingsanon A, et al. CROI 2023. Poster116

ALLIANCE:Subgrup analyse

96. hafta

Consistent With the Overall Population B/F/TAF Resulted in Higher Rate of HBsAg Loss and ALT Normalization in Most Subgroups

B/F/TAF resulted in significantly higher rates of HBsAg loss compared with DTG + FTC/TDF in the subgroups

Asian ethnicity

Higher study drug adherence ($\geq 95\%$)

Lower HBV viral load
(baseline HBV DNA $< 8 \log_{10}$ IU/mL)

HBV genotype B/C

Efficacy of tenofovir alafenamide- or tenofovir disoproxil fumarate-containing regimens in adults with treatment-naïve HIV-hepatitis B co-infection

Fehmi Tabak¹ , Dilek Yıldız Sevgi², Esra Zerdali³, Ahmet Furkan Kurt¹, Hayat Kumbasar Karaosmanoğlu⁴ , Meliha Meriç Koç⁵, Alper Gunduz⁶, Ahsen Öncül², İnci Yılmaz Nakir³, Esra Canpolat Ünlü⁴ , Ozlem Altuntaş Aydın⁶ and Bilgul Mete¹ 

Her iki rejim de etkili:

36 ayda HBV-DNA (-): %88 (TAF) vs %87 (TDF)

HIV-RNA (-): : %85 (TAF) vs %83 (TDF)

CD4 artışı her iki grupta da belirgin (TAF: +311, TDF: +393 hücre/ μ L)

Serolojik yanıtlar:

HBeAg kaybı: %63 (TAF) vs %57 (TDF)

HBsAg kaybı: %29 (TAF) vs %27 (TDF)

Klinik mesaj:

TAF ve TDF rejimleri gerçek yaşamda benzer etkinliğe sahip

HBsAg kayıp oranları HBV monoinfekte olgulara kıyasla daha yüksek

HIV/HBV koenfekte hastalarda tedavi önerileri

İzlem

- CD4 T lenfosit sayısı düşük veya sirotik hastalar ART başladıktan sonra dikkatle izlenmeli
 - ART başladıktan sonraki bir ay içinde IRIS gelişme riski
 - KC dekompanseasyonuna bağlı KC enzimlerinde dalgalanmalar
- HIV/HBV koenfeksiyonunda ART rejimi HBV'ye etkili ilaç içeriyorsa tedaviye ömür boyu devam edilmeli

HIV/HBV koenfekte hastalarda tedavi önerileri

- Hastada HBV baskılanmış ise ve ART'nin değiştirilmesi gerekiyorsa
 - HBV için etkili ilaçlar kesilmemeli
 - HIV'i baskılamak için uygun ARV ilaçlar tedaviye eklenmeli
- HBV'ye etkili olan ARV ilaçları kesmek gerekirse,
 - Hepatik alevlenme açısından dikkatli olunmalı
 - Transaminazlar yakından izlenmeli
 - Alevlenmenin önlenmesi için entekavir kullanılması önerilebilir

HIV/HBV koenfekte hastalarda tedavi önerileri

- **ART değiştirilecekse, HBV'ye etkili ilaç**
 - HBeAg pozitif olanlarda Hbe serokonversiyonundan sonra en az 1 yıl süreyle devam edildikten sonra
 - HBeAg negatif olgularda ise anti HBs serokonversiyonu geliştikten sonra kesilebilir
- **Sirozu olan koenfekte** hastalarda HBV tedavisinin kesilmesi önerilmiyor
 - KC dekompanseasyonu gelişme riski var

HBV reaktivasyonu riski olan durumlarda ART

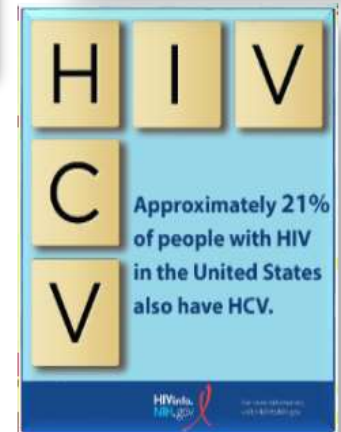
HBsAg Negatif / anti-HBc Pozitif Kişilerde;

- **Ağır immünsüpresyon (kemoterapi, nakil):** TDF/TAF eklenmeli
- **B hücre inhibitörü ajanlar (rituximab vb.):**
ART içinde TDF/TAF olmalı → Kontrendike ise ETV/3TC/FTC düşünülebilir (3TC direnci = reaktivasyon riski)
- **HBV-aktif ART almayan + diğer immünsüpresyon (örn. TNF- α inhibitörleri):**
HBV-DNA ve HBsAg ile izlem
İzlem mümkün değilse; TDF/TAF eklenmeli
- **İzole anti-HBs (+):** Yakın takip önerilir

Hepatoselüler Karsinom Taraması

Hasta Grubu	Tarama Önerisi
Sirotik hastalar	HCV'de viral klirens veya HBV'de viral baskılanma olsa dahi tüm sirotik hastalarda HCC taraması yapılmalı
Sirotik olmayan HBV hastaları	HCC taraması endikedir: ▪ Aile öyküsü varsa ▪ Asya veya Afrika kökenli ise ▪ HDV eş-enfeksiyonu varsa ▪ Yaş >45 ise ▪ Kafkas kökenli olup PAGE-B skoru ≥ 10 ise
Sirotik olmayan F3 hastaları	Etiyolojiden bağımsız olarak, bireysel risk değerlendirmesine (örn. aile öyküsü) göre HCC taraması düşünülebilir

HIV/HCV Koenfekte Hastalarda ART



Akut hepatit C, tedavi

- Akut HCV enfeksiyonu olan kişilerde spontan iyileşme
 - HCV monoenfekte kişilerde %40
 - HIV/HCV koenfekte olgularda %20
- Akut HCV enfeksiyonu tanısı alındıktan 4 hafta sonra, HCV RNA'nın $<2\log_{10}$ azalması ve 12. haftada halen HCV RNA'nın tespit edilmesi durumunda tedavi verilmeli
- **Amerika ve Avrupa rehberlerinde** HCV tedavisinin (DEA) en kısa sürede başlanması önerilmekte (tedavi ile bulaş riski de azalır)



- Glecaprevir 100 mg/pibrentasvir 40 mg tablet (GLE/PIB) 1x3, 8 hafta veya
- Sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg tablet (SOF/VEL) 1x1, 12 hafta



Developed by the HIV Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents - A Working Group of the NIH Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC)

Kronik hepatit C, tedavi

- HIV/HCV koenfeksiyonu olan ve daha önce ART kullanmamış olan hastalara, CD4 T lenfosit sayısına bakılmaksızın ART başlanmalı
- Önce ART'ye daha sonra HCV tedavisine başlamak tercih edilir
- ART'nin HCV tedavisine başlamadan yaklaşık 4-6 hafta önce başlatılması önerilir
 - ART'nin önce başlatılması, tek başına ARV ilaçların tolere edilebilirliğinin ve yan etkilerinin değerlendirilmesine olanak tanır
 - ART ile vireminin baskılanması ve bağışık işlevin geri kazanılması, hepatit C tedavisine daha iyi yanıt alınmasını sağlayabilir
- **Teşhis konulduktan hemen sonra, özellikle riskli davranışları devam eden kişilerde, bulaşmayı azaltmak için HCV tedavisi önerilir**



Kronik hepatit C, tedavi

- HCV tedavisi için ART'ye ara verilmesi önerilmiyor
- HIV/HCV koenfekte hastalarda HCV tedavisine ve ART'ye başlanırken veya değiştirilirken, ciddi etkileşimler nedeniyle ilaç seçimleri dikkatli yapılmalı
- HCV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan antiviral rejim seçenekleri ve tedavi süresi, HCV monoenfekte olgulardaki ile aynı
- Pangenotipik ilaç kullanma olanağı varsa genotip bakma zorunluluğu yok

HCV Treatment Options in HCV/HIV Co-infected Persons

Preferred DAA HCV treatment options (except for persons pre-treated with Protease or NS5A inhibitors)

HCV GT	Treatment regimen	Treatment duration & RBV usage		
		Non-cirrhotic	Compensated cirrhotic	Decompensated cirrhotics CTP class B/C
1 & 4	EBR/GZR	12 weeks ⁽ⁱⁱ⁾		Not recommended
	GLE/PIB	8 weeks	8-12 weeks ⁽ⁱⁱ⁾	Not recommended
	SOF/VEL	12 weeks		12 weeks with RBV ^(ix)
	SOF/LDV +/- RBV	8-12 weeks without RBV ⁽ⁱⁱⁱ⁾	12 weeks with RBV ^(iv)	12 weeks with RBV ^(ix)
2	GLE/PIB	8 weeks	8-12 weeks ⁽ⁱⁱ⁾	Not recommended
	SOF/VEL	12 weeks		12 weeks with RBV ^(ix)
3	GLE/PIB	8 weeks ^(vi)	8-12 weeks ^(ii,vi)	Not recommended
	SOF/VEL +/- RBV	12 weeks ^(vi)	12 weeks with RBV ^(vii)	12 weeks with RBV ^(ix)
	SOF/VEL/VOX	-	12 weeks	Not recommended
5 & 6	GLE/PIB	8 weeks	8-12 weeks ⁽ⁱⁱ⁾	Not recommended
	SOF/LDV +/- RBV	12 weeks +/- RBV ^(viii)	12 weeks with RBV ^(iv)	12 weeks with RBV ^(ix)
	SOF/VEL	12 weeks		12 weeks with RBV ^(ix)

- Non-sirotik hastalarda genellikle **8 ila 12 hafta** süren tedaviler yeterli
- Kompanse sirozda tedavi süresi uzuyor ve çoğunlukla **ribavirin eklenmesi gerekiyor**
- Dekompansane sirozlu olgularda ise proteaz inhibitörü içeren rejimler **önerilmiyor** burada **sofosbuvir/velpatasvir + ribavirin** en önemli seçenek olarak öne çıkıyor

Tablo 7.1 HIV ve HCV enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan ve ülkemizde bulunan antiretroviral ilaçlar arasındaki başlıca etkileşimlerin özeti

Antiretroviraller	Glekaprevir/Pibrentasvir	Sofosbuvir/Velpatasvir
EFV, ETR, NVP ve diğer güçlü CYP 3A4 ve P-gp indükleyicileri	Glekaprevir ve pibrentasvir konsantrasyonlarında önemli azalma (kaçının)	Velpatasvir konsantrasyonlarında önemli azalma (kaçının)
PI/r, PI/c, takviyesiz ATV	Glecaprevir ve pibrentasvir konsantrasyonlarında önemli artış (kaçının)	Güçlendirilmiş PI'ler velpatasvir konsantrasyonlarını artırabilir, ancak klinik denemede önemli bir olumsuz olay görülmemiştir. Birlikte kullanımına izin verilir.
TDF, TAF	Birlikte kullanımına izin verilir.	TAF tercih edilir
		TDF, güçlendirilmiş PI'larla birlikte kullanılıyorsa ve GFR <60 mL/dk ise izleme önerilir.
RPV, DOR, EVG/c, RAL, BIC, DTG, ABC, FTC, 3TC, MVC	Birlikte kullanımına izin verilir.	Birlikte kullanımına izin verilir.

Kronik HCV, tedavi



- Daha önce HCV tedavisi almamış **sirozu olmayan** koenfekte hastalarda tedavi seçenekleri
 - GLE/PIB, 1x3, 8 hafta (Maviret) veya
 - SOF/VEL, 1x1, 12 hafta

- Daha önce HCV tedavisi almamış **sirozu olan** koenfekte hastalarda genotip bakılması öneriliyor
 - Genotip 1, 2, 4–6 olan hastalarda
 - GLE/PIB, 1x3, 8 hafta veya SOF/VEL, 1x1, 12 hafta
 - Alternatif: GLE/PIB, 1x3, 12 hafta
 - Genotip 3 olan hastalarda
 - GLE/PIB, 1x3, 8 hafta
 - GLE/PIB, 1x3, 12 hafta veya SOF/VEL ± Ribavirin, 1x1, 12 hafta

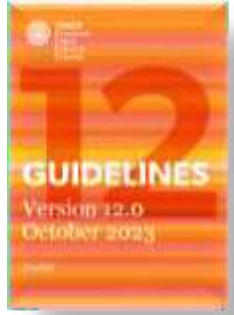
Kronik HCV, tedavi



Daha önce HCV tedavisi için proteaz inhibitörü ve/veya NS5A inhibitörü kullanmış olan **tedavi deneyimli koenfekte hastalarda**

- Yeniden tedavi vermeden önce **direnç testleri** istenmesi öneriliyor
- Direnç testi yapılamıyorsa önerilen tedavi seçeneği 12 hafta süreyle SOF/VEL/VOX (Vosevi)

SVR Sonrası İzlem Önerileri



- **HCC ve özofagus varisleri:**
 - ❖ Tedavi öncesinde bu endikasyonlar mevcutsa, SVR elde edilse bile izlem sürdürülmelidir
- **Eşlik eden karaciğer hastalıkları:**
 - ❖ Diğer karaciğer hastalığı nedenleri (örn. alkol, MASLD, otoimmün hepatit) olanlarda düzenli klinik değerlendirme yapılmalıdır
- **Metabolik değişiklikler:**
 - ❖ SVR sonrası kilo artışı, lipid ve glukoz metabolizmasında değişiklikler görülebilir
 - ❖ Bu nedenle obezite ve metabolik bozukluklar için izlem, danışmanlık ve tedavi uygulanmalıdır

Sonuç olarak...

- **HIV/HBV/HCV koenfeksiyonu**, karaciğer hastalığı progresyonunu hızlandırır → **fibrozis, siroz, HSK riski artar**
- **Erken tedavi başlanmalı ve rejimler ilaç-ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurularak seçilmelidir**
- **HBV yönetiminde**: Tenofovir temelli ART + lamivudin/emtrisitabin kombinasyonu altın standarttır
- **HCV yönetiminde**: DAA rejimleri HIV varlığında da aynı etkinlik ve güvenlidir; tedavi geciktirilmemelidir
- **Delta virüsü (HDV)**: HBV ile koenfekte hastalarda mutlaka araştırılmalı; bu grup en yüksek risk altındadır
- **Steatotik karaciğer hastalığı (MASLD/MASH)**: HIV ve viral hepatit birlikteliğinde sık görülür, prognozu kötüleştirir → metabolik risk faktörlerinin yönetimi esastır

Hepatit B ve C Koinfeksiyonlarında Yeni Dönem: «HIV ile Entegre Yaklaşım»



Teşekkür Ederim