Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Revisão Clínica
Revisão Clínica / Clinical Review 2026 – Volume 20 – Número 2

Risco de reativação do vírus da hepatite B em adultos que vivem com o VIH-1 sob terapêutica antirretrovírica dupla

Risk of hepatitis B virus reactivation in adults living with HIV-1 on dual antiretroviral therapy

Cristina Valente[1].

[1] Unidade de Doenças Infeciosas, Unidade Local de Saúde de Coimbra, Coimbra, Portugal

Autor correspondente: Cristina Valente **Email: cristinaasvalente@gmail.com**

DOI: 10.65332/rpdi.v20.154 **Recebido: 26 jun 2026** **Aceite: 09 set 2026** **Publicado: 25 set 2026**

RESUMO

Contexto:
Os regimes duplos de terapêutica antirretrovírica são cada vez mais utilizados em indivíduos que vivem com o vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (VIH-1), virologicamente suprimidos, com o objetivo de reduzir a carga terapêutica, as interações medicamentosas e as toxicidades.

Em estratégias de mudança terapêutica, deve ser sempre considerado o risco de aquisição do vírus da hepatite B, bem como o risco de reativação naqueles com infeção passada, quando tenofovir, lamivudina ou emtricitabina são excluídos do regime terapêutico.

Esta revisão baseou-se numa pesquisa bibliográfica recente, incluindo recomendações internacionais, ensaios clínicos, estudos observacionais e estudos de vida real que abordassem este tema, enfatizando a gestão destes quadros clínicos e permitindo evidenciar que o risco de reativação da hepatite B é baixo, devendo a abordagem basear-se no juízo clínico e no perfil serológico de cada doente.

Palavras-Chave: Reativação da hepatite B; Terapêutica antirretrovírica; Regimes duplos.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

ABSTRACT

Background:
Dual antiretroviral therapy is increasingly used in virologically suppressed people living with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) to reduce treatment burden, drug–drug interactions, and toxicities.

Hepatitis B acquisition in nonimmune individuals, and reactivation in those with previous exposure to HBV, are concerns when tenofovir and lamivudine or emtricitabine are excluded from the antiretroviral regimens.

This review was based on current international recommendations, clinical trials, observational studies, and real-world evidence, addressing these questions and demonstrating that the risk of hepatitis B reactivation is low, but risk assessment should be considered according to patient serological pattern, and the actions should be based on clinical judgment.

Keywords: Hepatitis B reactivation; Antiretroviral therapy; Dual therapy.

Introdução

A infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) e a hepatite B continuam a ser problemas de saúde pública em todo o mundo. Em 2022, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimava haver 254 milhões de pessoas com hepatite B crónica e, entre estas, 2,7 milhões com infeção por VIH-1[1]. Anualmente ocorrem cerca de 1,5 milhões de novos casos de infeção por vírus da hepatite B (VHB) e 820.000 mortes relacionadas[2].

Estes dois vírus partilham as mesmas vias de transmissão e estima-se que, a nível mundial, cerca de 10,0% das pessoas que vivem com VIH (PVVIH) estejam infetadas por VHB, enquanto cerca de 30,0% evidenciam marcadores de exposição prévia ao vírus[3]. Em Portugal, a prevalência encontrada de AgHBs positivo em PVVIH, em 2024, foi 1,7%[4].

Todos os infetados por VIH devem ser testados para as hepatites A, B (AgHBs, AcHBc e AcHBs), C e, em caso de AgHBs+, para a hepatite Delta. Pessoas não imunes ao vírus da hepatite A (VHA) e ao VHB devem ser vacinadas, separadamente ou com vacina conjunta[5,6]. Em todas as pessoas com AgHBs+, deve ser quantificado o ácido desoxirribonucleico de VHB (ADN–VHB) e ser avaliada a gravidade da doença hepática. A *European AIDS Clinical Society* (EACS)[5] recomenda um regime antirretrovírico (TARV) que inclua tenofovir (TDF) ou tenofovir alafenamida (TAF) em conjunto com XTC – ou seja, emtricitabina (FTC) ou lamivudina (3TC) – em todos os portadores de AgHBs. Esta regra também se aplica aos não imunes e àqueles com risco de aquisição de infeção por VHB ou aos não respondedores à vacinação[7].

1. Hepatite B oculta e risco de reativação

A reativação da hepatite B é, em geral, consequência de uma imunossupressão crónica, induzida por determinadas terapêuticas ou por imunossupressão patológica. Aquela condição depende do grau e do mecanismo da imunossupressão, contribuindo também o perfil serológico: o risco é muito superior nos indivíduos AgHBs+ comparativamente àqueles com infeção resolvida (AgHBs-, ADN-VHB negativo, AcHBc+, com ou sem AcHBs)[8], e é inferior na presença de AcHBs > 10 UI/mL, comparativamente aos casos de perda ou ausência de AcHBs[9].

De acordo com a *European Association for the Study of the Liver* (EASL)[10], a reativação define-se como o reaparecimento do ADN-VHB (> 100 UI/mL) ou do AgHBs (serorreversão), em indiví-

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

duos com ADN–VHB previamente indetetável, ou pelo aumento de pelo menos 10 vezes o valor de ADN em relação ao nível basal.

A presença de AcHBc+ isolado ocorre em 15,0–30,0% das PVVIH[11] e pode traduzir uma hepatite B oculta (HBO), caracterizada pela persistência do vírus no fígado na ausência do AgHBs. Serologicamente, pode apresentar-se com AgHBs-, AcHBc+ e AcHBs-/+ e ADN-VHB indetetável, ou com valores baixos intermitentes. O AcHBc isolado pode ainda corresponder a um resultado falso positivo ou a uma infeção passada/resolvida com perda de AcHBs ao longo do tempo[12–14]. A presença de uma HBO associa-se a risco de reativação variável que pode depender de múltiplos fatores.

2. Terapêutica antirretrovírica na coinfeção por VIH/VHB

De acordo com as recomendações nacionais e internacionais, em indivíduos com coinfeção VIH/VHB, o regime terapêutico deve incluir TDF/XTC ou TAF/XTC[5]. O entecavir (ETV) tem uma fraca atividade contra o VIH, pelo que não deve fazer parte do esquema antirretrovírico, podendo ser prescrito adicionalmente a este, em caso de impossibilidade de uso de XTC. Enquanto o TDF é completamente ativo em casos de resistência conhecida ou suspeita ao 3TC, a atividade do ETV pode ficar comprometida nesta situação[15], devendo a dose de ETV ser aumentada de 0,5 mg para 1 mg/dia. Sempre que se pretenda, por alguma razão, alterar o regime de TARV, os seguintes aspetos devem ser considerados: a descontinuação da terapêutica com atividade contra o VHB (T-VHB+) pode aumentar o risco de novas infeções por VHB nas pessoas suscetíveis (sem contacto prévio com o vírus) ou de reativação da hepatite B em pessoas com marcadores de exposição prévia (AcHBc+/AcHBs+/-)[16] ou com infeção ou hepatite B crónicas[10]. Nos casos de descontinuação terapêutica em doentes com AcHBc+, a monitorização apertada, com pesquisa dos marcadores AgHBs, AgHBe/AcHBe e ADN-VHB, é fundamental. No caso da presença de AgHBs, a descontinuação de fármacos ativos contra o VHB não é recomendada[5].

3. Risco de reativação sob regimes antirretrovíricos duplos

Desde o início da introdução da TARV, têm sido descritos casos de serorreversão e de reativação em indivíduos com exposição prévia ao VHB, sobretudo na presença de infeção por VIH avançada[17,18]. Casos raros de reativação do VHB foram também documentados em indivíduos com infeção por VIH controlada e com bom estado imunológico, consistindo, no entanto, em ocorrências esporádicas e caracterizadas por níveis baixos de ADN-VHB, sem a presença de AgHBs[19–22]. Um caso de reativação devidamente documentada, numa PVVIH sem outra imunossupressão, seguiu-se à descontinuação de um regime T-VHB+[19]: tratava-se de um indivíduo com AcHBc isolado, com ótimo estado imunológico e sem qualquer fator potencialmente desencadeante de reativação, em quem se verificou elevação das transaminases e serorreversão, uns meses após *switch* para cabotegravir + rilpivirina (CAB+RPV). A explicação possível para este evento seria que a TARV prévia tivesse condicionado uma clearance aparente, mas incompleta, com persistência de uma infeção crónica por VHB. Foi demonstrado que pode haver PVVIH com AcHBc isolado, com virémias VHB baixas e AgHBs negativo, que podem persistir mesmo sob regimes com tenofovir, e que sofrem reativação com a sua descontinuação[22]. Para além destes casos isolados, têm sido descritas reativações virológicas, assintomáticas, habitualmente sem elevação das transaminases. Numa coorte foram descritos três casos em indivíduos com HBO, após *switch* para CAB+RPV, todos com virémias VHB baixas e sem reaparecimento de AgHBs ou elevação das transaminases[21]. Num ensaio clínico com doravirina e islatravir, após *switch* de um regime T-VHB+, reportaram-se dois casos em que ocorreram níveis baixos de ADN-VHB (um caso com AcHBc+/AcHBs+ e outro com AcHBc+/AcHBs-)[23]. Os regimes de 2 fármacos (2D) são estratégias cada vez mais utilizadas e aprovadas em estratégia de *switch* em indivíduos virologicamente suprimi-

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

dos para minimizar o número de tomas, interações medicamentosas e toxicidades inerentes a alguns fármacos[5]. Para melhor demonstrar o risco de reativação da hepatite B após o *switch* de regimes de 3 fármacos (3D) para regimes 2D, uma análise realizada em 60 290 infetados por VIH, veteranos dos Estados Unidos da América, identificou aqueles com AcHBc+, em que se verificou mudança de regime com dupla atividade (VIH e VHB) para um regime sem atividade para o VHB (T-VHB-)[24]. Foram identificados 7860 indivíduos nestas condições, todos com AgHBs-/AcHBc+ (após exclusão dos AgHBs+). Foram também incluídos aqueles com presença de AgHBs+ no passado, mas atualmente com AgHBs negativo. A reativação foi definida como detetabilidade do ADN-VHB e/ou reaparecimento de AgHBs, e os regimes T-VHB+ incluíam TDF/3TC ou TDF/FTC. Entre os indivíduos com AcHBc+ que alteraram para T-VHB- a reativação ocorreu em 1,6% (n = 115). Uma subanálise verificou que o risco dos que não tinham AgHBs+ prévio conhecido foi de 1,0%, enquanto naqueles com a presença de AgHBs no passado, o risco foi de 20,2% ($p < 0,0001$). Aqueles sem AgHBs conhecido recente e com AcHBc+/AcHBs+ tiveram um baixo risco de reativação (0,4%) quando comparados com AcHBc+/AcHBs- (1,1%), embora sem diferenças estatisticamente significativas. Nesta análise, o perfil do AcHBs (+/-) não teve impacto no risco de reativação, mesmo sendo AgHBs+ conhecido no passado.

Um outro estudo espanhol fez uma análise semelhante em indivíduos com AcHBc+, pesquisando a taxa de reativação de hepatite B, após *switch* para regimes 2D (dolutegravir/lamivudina–DTG/3TC, dolutegravir/rilpivirina–DTG/RPV e CAB+RPV)[25]. Do total da amostra analisada, 386 tinham AcHBc+, e 135 encontravam-se sob regimes sem TDF. Em 77 indivíduos sob regime 2D (DTG/3TC–57, DTG/RPV–13 e CAB+RPV–7) confirmou-se o padrão serológico de AcHBc isolado. Os resultados demonstraram que nos 20 indivíduos com T-VHB-, não se verificaram reativações após um período de *follow-up* (FU) de 2,1 anos. Nos doentes sob DTG+3TC não se verificou nenhum caso de reativação, após um FU de 3,8 anos, ocorrendo apenas um valor transitório de ADN-VHB (29 UI/mL) num doente (1/57), o que não foi confirmado na amostra seguinte. A conclusão deste estudo foi que o risco de reativação em indivíduos com AcHBc isolado e sem fármacos com atividade contra o VHB foi muito baixo após 2 anos de seguimento.

Nos ensaios clínicos realizados com DTG/3TC, foi feita uma subanálise do GEMINI 1-2, STAT, TANGO e SALSA, para avaliar o risco de reativação nos doentes com AcHBc isolado[26]. A amostra foi de 76 / 2798 (2,7%) e, em todos os estudos, estes indivíduos tinham evidência de infeção no passado (AgHBs-, AcHBc+, AcHBs < 5 UI/mL e ADN-VHB negativo). Não houve diferenças na supressão viral em ambos os grupos (presença ou ausência de AcHBc) e não se verificou nenhum caso de reativação do VHB.

Outras coortes realizadas em Itália demonstraram que a reativação é improvável em doentes com AcHBc+ com ou sem AcHBs, após *switch* de regimes com TDF/TAF para regimes T-VHB-, no entanto, sendo fundamental a monitorização de ALT e de ADN-VHB quando se faz a alteração terapêutica[27,28].

Uma revisão recente[9] analisou o risco de reativação em infetados por VIH, que fizeram *switch* para regimes 2D. Definiu-se como reativação a presença de AgHBs e/ou a detetabilidade do ADN-VHB em indivíduos que testaram AgHBs-/AcHBc+ antes do *switch*. Na análise que envolveu 4 coortes, verificou-se reativação em 99 / 6093 analisados (1,6%), que ocorreu entre as 3 semanas e os 14 meses, sendo a média de 10 meses após o *switch*. Verificou-se um menor número de casos quando AcHBs > 10 UI/mL; durante a reativação, ocorreu elevação das transaminases, situação que se resolveu em cerca de 2-5 meses, após reintrodução do regime antirretrovírico T-VHB+. Apesar de o risco ser baixo, foram identificados como fatores de risco para a reativação: ARN-VIH detetável, valor baixo de TCD4+ ou TCD4+ nadir < 100 cél/mm^3, ADN-VHB detetável antes do *switch* e ausência de AcHBs (a par de imunossupressão)[9].

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Os mesmos autores identificaram também o conhecimento de AgHBs+ recente como um fator de risco. Apesar da evidência mostrar um risco baixo de reativação do VHB, estes estudos têm limitações, sendo fundamental definir protocolos em que a determinação do AgHBs e o ADN-VHB constituam testes de rotina.

4. Recomendações práticas

Sempre que um regime de dois fármacos seja proposto, deve ser adotada uma abordagem apropriada, com seguimento adequado, de acordo com as recomendações:

Serologia

- Realizar sempre serologia para VHB antes da mudança de regime (e particularmente se este não incluir fármacos com atividade-VHB) e a cada 6 meses[29], para assegurar imunidade e ausência de novas infeções.

Vacinação

- Em indivíduos não imunes para o VHB, são recomendadas a vacinação e a evidência de resposta vacinal, antes de uma mudança de regimes com TDF ou TAF para regimes 2D, sem estes fármacos[30].
- Vacinar os indivíduos não imunes, preferencialmente com regime duplo, isto é 40 µg, nos meses 0, 1 e 6, para aumentar a imunogenicidade, e fazer um segundo esquema vacinal em caso de não resposta. A não resposta após dois esquemas vacinais constitui um desafio. Uma HBO pode ser uma potencial etiologia de ausência de resposta à vacina. Nos infetados por VIH, a resposta imunológica é muito inconsistente, pois cerca de 50,0% dos indivíduos perdem os anticorpos ao fim de 2 anos[31]. Recomenda-se confirmar a imunidade ao final de 4 semanas após a última dose e testar anualmente. Fazer uma dose de reforço, de forma a manter um título de AcHBs $>$ 10 UI/mL, sobretudo se persistirem práticas de risco[5,15]. Embora não esteja completamente estabelecido, títulos de AcHBs $>$ 100 UI/mL poderão associar-se a maior persistência da proteção[13].

Estratificação do risco

- Em todos os indivíduos com AcHBc isolado, o risco deverá ser estratificado, pesquisando o ADN-VHB para excluir uma HBO e considerar sempre o potencial risco de reativação. A presença de AcHBc isolado não deve constituir uma barreira para o *switch* com 2D. Nestes indivíduos com AcHBc isolado, deve administrar-se 1 dose de vacina contra o VHB e avaliar o título de anticorpo ao final de 2 semanas, completando o esquema caso o título de AcHBs seja $<$ 10 UI/mL[29]. Nos que apresentem um título de AcHBs $>$ 10 UI/mL após esta dose de vacina, e naqueles com infeção resolvida (AgHBs-/AcHBc+ e AcHBs+ ou AcHBe+), deve ser avaliado o risco de reativação, no momento do *switch* e a cada 6 meses (baseado nos fatores de risco identificados[9], acrescido da presença de imunossupressão, doença renal crónica ou diabetes mal controlada)[29]. Uma "cura serológica", isto é, AcHBc+/AcHBs+, não impede uma reativação nas PVVIH. Em caso de AcHBc+/AcHBs+/- e uma história de perda de AgHBs durante a TARV ou ADN-VHB detetável, devem ser evitados esquemas antirretrovirais sem fármacos com atividade contra o VHB[11]. Um aumento de transaminases após o *switch* deve fazer considerar de imediato aquela possibilidade[32].

Regime terapêutico

- Em pessoas com risco de hepatite B (práticas de risco mantidas, resposta subótima à vacinação) ou de reativação (doença hepática grave, estado imunológico comprometido e terapêutica imunossupressora), deve manter-se um regime com fármacos ativos contra o VHB, isto é, TDF/TAF+XTC[7].
- Perante uma hepatite B crónica, o tratamento que inclua TDF/TAF+XTC ou ETV deve manter-se. O ETV não deve fazer parte

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

do regime antirretrovírico, sendo sempre uma terapêutica adicional. A descontinuação destes regimes, contendo fármacos com atividade VHB, deve ser desencorajada pelo risco de reativação, particularmente na presença de doença hepática avançada/cirrose. Se se optar por um regime 2D, o TDF, TAF ou ETV deve ser acrescentado ao regime[5,6].

Conclusão

O risco de reativação da hepatite B nas PVVIH tem sido descrito, mas ganhou mais relevância com a introdução de esquemas 2D. A vacinação é uma estratégia eficaz no controlo do VHB. O risco de reativação em PVVIH, com exposição prévia ao VHB, é baixo e ainda mais reduzido na presença de AcHBs. O momento da reativação não está bem definido nesta população.

Algumas recomendações sugerem uma monitorização e avaliação do risco a cada 3-6 meses após a mudança de um regime com atividade para o VHB (AgHBs/ADN-VHB)[29,33], sobretudo em casos de exposição recente ao VHB, em que o risco de reativação é mais significativo. O perfil de cada doente pode determinar o tipo de vigilância, a avaliar com base no juízo clínico.

Contributo dos autores

Cristina Valente: Conceção do estudo; Obtenção de dados; Análise dos dados; Redação do artigo; Revisão.

Financiamento / Patrocínios

Sem patrocínios ou financiamentos declarados.

Declaração de ética

Por se tratar de um artigo de revisão clínica, sem inclusão de participantes nem utilização de dados individuais, não foi necessária aprovação por comissão de ética.

Conflito de interesses

A autora não declara conflito de interesses.

Referências bibliográficas

1. Hu J, Liu K, Luo J. HIV–HBV and HIV–HCV coinfection and liver cancer development. *Cancer Treat Res.* 2019;177:231–250. https://doi.org/10.1007/978-3-030-03502-0_9
2. Lyu W, Qin H, Li Q, Lu D, Shi C, Zhao K, et al. Novel mechanistic insights – A brand new era for anti-HBV drugs. *Eur J Med Chem.* 2024;279:116854. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116854
3. Singh KP, Crane M, Audsley J, Avihingsanon A, Sasadeusz J, Lewin SR. HIV-hepatitis B virus coinfection: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *AIDS.* 2017;31(15):2035–2052. https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001574
4. Carvalho R, Martins A, Matos J, Castro V, Martinez J, et al. HIV/HBV coinfection in Portugal today – data from a multicentric approach. HIV Drug Therapy Glasgow 2024; abstract P377.
5. Ambrosioni J, Levi LI, Alagaratnam J, Sempere A, Mastrangelo A, Paioni P, et al. Major revision version 13.0 of the European AIDS Clinical Society guidelines 2025. *HIV Med.* 2026;27(1):18–32. https://doi.org/10.1111/hiv.70120
6. Hepatitis B Virus/HIV Coinfection. DHHS. Updated September 2024. https://hiv.guidelines.org.au/arv-adult/considerations/hbv-hiv/
7. Kaya A, Benke D, Swan T, Breitschwerdt S, Wasmuth JC, Boesecke C, et al. Use of dual antiretroviral therapy in individuals with different serological patterns for hepatitis B: What are the risks? What are the clinical implications? *HIV Med.* 2025;26(8):1317–1320. https://doi.org/10.1111/hiv.70063
8. Ali FS, Nguyen MH, Hernaez R, Huang DQ, Wilder J, Piscoya A, et al. AGA Clinical Practice Guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation in at-risk individuals. *Gastroenterology.* 2025;168(2):267–284. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2024.11.008
9. Ring K, Orkin C, Parczewski M, Boffito M, Garcia F, Geretti AM. HBV reactivation post-switch to HBV-inactive ART: a scoping review. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2025 Mar 9–12; San Francisco, CA. Abstract 771.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2025;83(2):502–583. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.03.018
11. Swaine T, Bhagani S. Use of dual ART in individuals with different HBV serological patterns. *Curr Opin HIV AIDS.* 2026;21(3):259–264. https://doi.org/10.1097/COH.0000000000001016

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

12. Saitta C, Pollicino T, Raimondo G. Occult hepatitis B virus infection: an update. *Viruses*. 2022;14(7):1504. https://doi.org/10.3390/v14071504

13. Geretti AM, Brook G, Cameron C, Chadwick D, French N, Heyderman R, et al. British HIV Association guidelines on the use of vaccines in HIV-positive adults 2015. *HIV Med*. 2016;17(Suppl 3):s2–s81. https://doi.org/10.1111/hiv.12424

14. Salpini R, Malagnino V, Piermatteo L, Mulas T, et al. Cryptic HBV replicative activity is frequently revealed in anti-HBc-positive/HBsAg-negative patients with HIV infection by highly sensitive molecular assays, and can be predicted by integrating classical and novel serological HBV markers. *Microorganisms*. 2020;8(11):1819. https://doi.org/10.3390/microorganisms8111819

15. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560–1599. https://doi.org/10.1002/hep.29800

16. Myint A, Tong MJ, Beaven SW. Reactivation of hepatitis B virus: a review of clinical guidelines. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2020;15(4):162–167. https://doi.org/10.1002/cld.883

17. Lazizi Y, Grangeot-Keros L, Delfraissy JF, Boue F, Dubreuil P, Badur S, et al. Reappearance of hepatitis B virus in immune patients infected with the human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis*. 1988;158(3):666–667. https://doi.org/10.1093/infdis/158.3.666

18. Vento S, di Perri G, Luzzati R, Cruciani M, Garofano T, Mengoli C, et al. Clinical reactivation of hepatitis B in anti-HBs-positive patients with AIDS. *Lancet*. 1989;1(8633):332–333. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(89)91347-0

19. Adachi E, Sedohara A, Arizono K, Takahashi K, Otani A, Kanno Y, et al. Hepatitis B virus reactivation after switch to cabotegravir/rilpivirine in patient with low hepatitis B surface antibody. *Emerg Infect Dis*. 2024;30(8):1668–1671. https://doi.org/10.3201/eid3008.240019

20. Abdullahi A, Fopoussi OM, Torimiro J, Atkins M, Kouanfack C, Geretti AM. Hepatitis B virus (HBV) infection and re-activation during nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral therapy in a high-HBV endemicity setting. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(10):ofy251. https://doi.org/10.1093/ofid/ofy251

21. Welford E, Yin J, Hill L, Wooten D. A case series of low-level HBV viremia after switching to long-acting injectable cabotegravir/rilpivirine in patients with HIV, hepatitis B core antibody positivity, and hepatitis B surface antigen negativity. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(Suppl 2):ofac492.106. https://doi.org/10.1093/ofid/ofac492.106

22. Salpini R, D'Anna S, Alkhatib M, Piermatteo L, Tavelli A, Benedetti L, et al. Kinetics of hepatitis B virus replication in anti-HBc positive/HBsAg-negative people with HIV switching to tenofovir sparing therapy. *Int J Infect Dis*. 2025;150:107294. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107294

23. Colson AE, Mills AM, Ramgopal MN, Bettacchi C, Osiyemi OO, Hinestrosa F, et al. Switch to fixed-dose doravirine (100 mg) and islatravir (0.25 mg) once daily in virologically suppressed adults with HIV-1 on bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide: 48-week results of a phase 3, multicentre, randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2026;407(10528):611–621. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01948-8

24. Denyer RV, Tate JP, Benator DA, Lim JK, Weintrob A. Hepatitis B reactivation in persons with HIV with positive hepatitis B core antibody after switching to antiretroviral therapy without hepatitis B activity. *Open Forum Infect Dis*. 2023;10(Suppl 2):ofad500.057. https://doi.org/10.1093/ofid/ofad500.057

25. Arcos-Rueda M, Miguel-Buckley D, Grela G, Busca C, Mican R, Montejano R, et al. Hepatitis B reactivation in PWH with isolated anti-core pattern on therapies excluding tenofovir. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2025; San Francisco, CA. Abstract 770.

26. Fox D, Slim J, Overton E, Doblado-Maldonado A, Jeffery P, Grove R, et al. Efficacy of dolutegravir/lamivudine (DTG/3TC) in adults with HIV-1 isolated reactive hepatitis B core antibody (anti-HBc): results from the phase 3/3b GEMINI-1/-2, STAT, TANGO and SALSA studies. 25th International AIDS Conference; 2024; Munich, Germany. Abstract OABO106LB.

27. Salvo PF, Iannone V, Passerotto RA, Lamanna F, Visconti E, Lombardi F, et al. Risk of hepatitis B reactivation in people with HIV (PWH) with isolated anti-core antibody (HBcAb) after switch to 2DR strategies with lamivudine (3TC)/dolutegravir (DTG). *Sex Transm Infect*. 2024;100(Suppl 1):A73–A74. https://doi.org/10.1136/sextrans-ICAR-2024.67

28. Morsica G, Lolatto R, Diotallevi S, Svicher V, Bertoni C, Siribelli A, et al. Hepatitis B reactivation in PLWH (PWH) with anti-core antibody after switch to an anti-HBV sparing regimen. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2024; Denver, CO. Abstract 737.

29. Geretti AM, Boffito M, Bonora S, Braun P, Charpentier C, Garcia F, et al. Optimizing the use of cabotegravir plus rilpivirine long-acting therapy in HIV care: evidence, implementation, and unanswered ques-

tions. *Open Forum Infect Dis.* 2025;12(7):ofaf368. https://doi.org/10.1093/ofid/ofaf368

30. Gandhi RT, Landovitz RJ, Sax PE, Smith D, Springer S, Gunthard HF, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV in adults: 2024 recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *JAMA*. 2025;333(7):609–628. https://doi.org/10.1001/jama.2024.24543

31. Kernéis S, Launay O, Turbelin C, Batteux F, Hanslik T, Boëlle PY. Long-term immune responses to vaccination in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2014;58(8):1130–1139. https://doi.org/10.1093/cid/cit937

32. Mizushima D, Takano M, Aoki T, Ando N, Uemura H, Yanagawa Y, et al. Effect of tenofovir-based HIV preexposure prophylaxis against HBV infection in men who have sex with men. *Hepatology.* 2023;77(6):2084–2092. https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000384

33. Papatheodoridis GV, Lekakis V, Voulgaris T, Lampertico P, Berg T, Chan HLY, et al. Hepatitis B virus reactivation associated with new classes of immunosuppressants and immunomodulators: a systematic review, meta-analysis, and expert opinion. *J Hepatol.* 2022;77(6):1670–1689. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.07.003

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0