

# Kronik HCV İnfeksiyonlu Olgularla HBV/HCV Koinfeksiyonlu Olguların Pegile İnterferon ve Ribavirinden Oluşan Kombine Tedaviye Erken Virolojik Yanıt Açısından Karşılaştırılması

Bahadır Ceylan<sup>1</sup>, Muzaffer Fincancı<sup>1</sup>, Cüneyt Müderrisoğlu<sup>2</sup>, Gülhan Eren<sup>1</sup>, Ferda Soysal<sup>1</sup>

**Özet:** Pegile interferon ve ribavirinden oluşan tedavi, kronik hepatit C virusu (HCV) infeksiyonlu olguların yarısından fazlasında etkili bulunmuştur. Ancak hepatit B virusu (HBV) ve HCV koinfeksiyonlu olgularda bu tedavi rejiminin etkisi bilinmemektedir. Bu retrospektif çalışmaya yedi HBV/HCV koinfeksiyonlu olgu ile 98 kronik HCV infeksiyonlu olgu alınmıştır. Tüm olgular haftada bir defa 80-150 µg pegile interferon-alfa 2b veya haftada bir defa 180 µg pegile interferon-alfa 2a ile günde 1000-1200 mg ribavirinden oluşan tedaviyi en az 12 hafta süreyle almıştı. HCV RNA tedavinin başlangıcında ve 12. haftasında ölçülmüştü. Tedavinin 12. haftasında HBV/HCV koinfeksiyonlu olgulardaki virolojik yanıt oranları (%57) ile kronik HCV infeksiyonlu olgulardaki virolojik yanıt oranları (%84,  $p = 0.980$ ) farksızdı. Sonuç olarak pegile interferon ve ribavirinden oluşan tedavinin 12. haftasında HBV/HCV koinfeksiyonlu olgularla kronik HCV infeksiyonlu olgular arasında HCV klirensi açısından fark bulunmamıştır

**Anahtar Sözcükler:** HBV/HCV koinfeksiyonu, pegile interferon.

**Summary:** The comparison of early virologic response to pegylated interferon plus ribavirin combination therapy in hepatitis B virus/hepatitis C virus-coinfected and hepatitis C virus infected patient groups. Pegylated interferon and ribavirin combination is effective more than half of the patients with chronic hepatitis C. Whether this treatment regimen is also effective in dually infected patients with hepatitis B and C is unknown. In this retrospective study, seven chronic HBV/HCV coinfecting patients and 98 HCV monoinfected controls were included. All patients were treated with pegylated interferon-alpha 2b 80-150 µg or pegylated interferon-alpha 2a 180 µg once a week plus ribavirin 1000-1200 mg daily for at least three months. Serum HCV RNA were determined initially and at 12 weeks of treatment. All patients were HCV RNA-positive and HBV DNA-negative by polymerase chain reaction. Virologic response rate in patients with HBV/HCV coinfection (57%) was comparable with that in patients with HCV (84%,  $p = 0.980$ ) at 12 weeks of treatment. In conclusion, in hepatitis B and C dually infected patients, combination of pegylated interferon with ribavirin can achieve HCV clearance rate comparable with hepatitis C alone at the 12 weeks of treatment.

**Key Words:** HBV/HCV coinfection, pegylated interferon.

## Giriş

Hepatit B virusu (HBV) ve hepatit C virusu (HCV) infeksiyonlarının kronik karaciğer hastalığının en yaygın sebebi olduğu bilinmektedir. HBV/HCV koinfeksiyonlarının bu virüslerle tek tek görülen infeksiyonlara göre karaciğerde daha ciddi hasar oluşturduğu ve daha fazla sıklıkta hepatoselüler karsinoma yol açtığı bildirilmiştir (1-3). HBV/HCV koinfeksiyonunda virüslardan sadece biri veya her iki virus birden tespit edilebilir düzeyde replikasyon gösterebilir. Olguların çoğunda HCV'nin HBV üzerine baskılayıcı etkisi görülmekle birlikte her iki virüsün da birbiri üzerine replikasyonu azaltıcı yönde etki gösterdiği bildirilmiştir (3,4,1). Günümüzde HBV/HCV koinfeksiyonlu olgularda standard bir tedavi rejimi olmamak-

la birlikte bu virüslardan sadece biriyle infekte olgularda kullanılan tedavi rehberlerinden yararlanılmaktadır. Her iki virüs karşı da etkin olduğu bilinen interferon koinfeksiyonlu olgularda üzerinde en fazla bilgiye sahip olunan ilaçtır. Yapılan çalışmalarda kronik HCV ve HBV/HCV koinfeksiyonlu olgu grupları arasında standard interferon ve ribavirinden oluşan tedavi ile kalıcı viral yanıt oluşumu açısından anlamlı fark bulunmamıştır (5,6). İki ayrı çalışmada HBV/HCV koinfeksiyonu nedeniyle pegile interferon ve ribavirin verilen ve HCV infeksiyonu için kalıcı viral yanıt elde edilen iki olgu sunulmuştur (7,8). Literatürde bu olgu bildirileri dışında HCV ve HBV/HCV koinfeksiyonlu olgu gruplarını pegile interferon ve ribavirinden oluşan kombine tedaviye yanıt açısından karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmanın amacı kronik HCV infeksiyonlu olgularla HBV/HCV koinfeksiyonlu olguların pegile interferon ve ribavirinden oluşan kombine tedaviye erken virolojik yanıt açısından karşılaştırılmasıdır.

- (1) İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Samatya-İstanbul
- (2) İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Samatya-İstanbul

### Yöntemler

Bu çalışmada İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kronik Hepatit Polikliniğinde 2001-2007 tarihleri arasında kronik HCV enfeksiyonu veya HBV/HCV koinfeksiyonu tanısı ile takip edilen olguların dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi. Kronik HCV enfeksiyonu en az altı ay süredir devam eden HCV RNA pozitifliği olarak tanımlandı. HBV/HCV koinfeksiyonu ise anti-HCV pozitifliği ve en az altı aydır devam eden HBsAg pozitifliği olarak tanımlandı.

**Çalışmaya alınma kriterleri:** Çalışmaya iki grup hasta alındı. Birinci grup: HBV/HCV koinfeksiyonu olup HCV replikasyonunun aktif (HCV RNA-pozitif) olması. İkinci grup: Kronik HCV enfeksiyonu olması. Yukarıdaki iki grup hastanın aktif HCV replikasyonu için pegile interferon ve ribavirinden oluşan tedaviyi en az üç ay süreyle almış olması.

**Çalışmaya alınmama kriterleri:** HCV RNA-negatif olması. HBV DNA-pozitif olması. Kronik HCV enfeksiyonu için alınan tedavinin üç aydan kısa süre verilmiş olması veya üç ay sonunda HCV RNA ölçümü yapılmamış olması. Anti-HDV-pozitif olması. İntravenöz uyuşturucu kullanımı, malignite, gebelik, hemakromatoz ve otoimmün hepatit olması.

**Uygulanan tedavi:** Olgulara pegile interferon olarak pegile interferon-alfa 2b'nin 1.5 µg/kg veya pegile interferon-alfa 2a'nın 180 µg/kg haftada bir subkutan uygulanmak üzere başlandı. Ribavirin ise vücut ağırlığı 75 kg ve üzerinde olan olgulara 1200 mg/gün; 75 kg'dan az olan olgulara ise 1000 mg/gün dozunda başlandı. Tedavi süresinin %80'inden fazla süre ile olması gereken dozun %80'inden fazla dozda pegile interferon alan olgular yeterli süre interferon almış olgular olarak kabul edildi. Tedavi süresinin %80'inden fazla süre ile olması gereken dozun %80'inden fazla dozda ribavirin alan olgular yeterli süre ribavirin almış olgular olarak kabul edildi.

**Tedaviye erken virolojik yanıtın tanımı:** Tedaviye erken virolojik yanıt, pegile interferon ve ribavirinden oluşan kombine tedavinin üçüncü ayı sonunda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile HCV RNA negatifleşmesi veya HCV RNA düzeyinde 2log<sub>10</sub> veya daha fazla azalma olması olarak tanımlandı.

**Değerlendirmeye alınan değişkenler:** Olguların boy, kilo, cinsiyet, tedavi öncesi ve tedavinin üçüncü ayı PCR ile HCV RNA düzeyi, HCV genotipi (Innolipa HCV II kit, Bayer Diagnostics, USA), tedavi öncesi serum ALT (alanin aminotransferaz) düzeyi, karaciğer biyopsisinde Knodell skoru ve fibroz skoru bilgileri dosya bilgilerinden kaydedildi. VKİ (vücut-kitle indeksi), kilogram cinsinden vücut ağırlığı, metre cinsinden boyun karesine bölünerek bulundu.

**HCV RNA ölçüm yöntemi:** HCV-RNA ölçümü için bDNA (branched DNA) sinyal güçlendirme (Versant HCV RNA 3.0 Assay, Bayer Corporation Diagnostics, USA, saptama aralığı 615-7 690 000 Ü/ml) veya RT-PCR (real time polymerase chain reaction, Cobas TaqMan HCV test v 2.0, saptama aralığı 25-391 000 000 Ü/ml) kullanıldı. Olgular başlangıç HCV RNA titresi ≥ 2 milyon kopya/ml olanlar ve < 2 milyon kopya/ml olanlar olarak iki gruba ayrıldı.

**Karaciğer biyopsi örneklerinin değerlendirilmesi:** Karaciğer biyopsi örnekleri modifiye Knodell skoru kullanılarak değerlendirildi.

Bu değerlendirmede 4 parametre (periportal nekroz, portal inflamasyon, fibroz ve intralobüler nekroz) 0'dan 4'e kadar derecelendirildi. Bu skorlama sisteminde toplam skorun 2 veya daha küçük olduğu vakalar normal kabul edilirken; en kötü skor da 16 olarak belirlendi. Fibroz skorunun 4 olması ise siroz olarak kabul edildi. Olgular fibroz skoru 4 olanlar ve 0, 1, 2, 3 olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Serum ALT düzeyi normal sınırın üst hududunu geçen olgular yüksek ALT'li grup olarak tanımlandı. Olgular tesbit edilen HCV genotipine göre genotip 1 ve 4'e sahip olanlar ve genotip 2 ve 3'e sahip olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Olgu gruplarına ilişkin sürekli değişkenler ifade edilirken ortalama değerler, Knodell skoru ve fibroz skoru içinse ortalama değerler kullanıldı. Kronik HCV enfeksiyonu olan ve HBV/HCV koinfeksiyonu bulunan olgu grupları erken virolojik yanıt oluşup oluşmaması, yaş, cinsiyet, VKİ, karaciğer biyopsisinde Knodell skoru ve fibroz skoru, HCV genotipi, tedavi öncesi serum HCV RNA düzeyinin yüksek olup olmaması, tedavi öncesi serum ALT yüksekliği olup olmaması, alkol kullanımı, tedavi sırasında pegile interferon ve ribavirinin yeterli süre ve dozda verilip verilememesi ve önceden standard interferon ve ribavirin tedavisi alıp almamasına göre karşılaştırıldı. Karşılaştırmalarda normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi ve kategorik değişkenler için  $\chi^2$  testi kullanıldı.

### Sonuçlar

Polikliniğimizde takip edilen 12 HBV/HCV koinfeksiyonlu olgudan beşi çalışmaya alınma kriterlerine uymadığı için alınmadı. Geri kalan yedi olgu pegile interferon ve ribavirinden oluşan kombine tedaviyi en az üç ay süreyle almış ve üçüncü ay sonunda HCV RNA düzeyleri ölçülmüştü (Tablo 1). Bu yedi olgudan birinin üçüncü ay sonunda ilaçlara bağlı yan etkiler nedeniyle ve bir olgunun da altıncı ay sonunda tedaviye yanıtızsızlık nedeniyle tedavisi kesilmişti. Yedi olgudan biri genotip 3a ve birisi de genotip 2a2c olduğu için toplam altı ay tedavi almış ve tedavileri kesilmişti. Bir olgu genotip 1b olup üçüncü ayda tedaviye yanıtıydı ve tedavide sekizinci ayını doldurmuştu. Bir olgu genotip 1b olup üçüncü ayda tedaviye yanıtıydı ve tedavide 12 ayını yeni doldurmuş olup tedavinin 12. ayında da HCV RNA'sı negatifti. Bir olguda üçüncü ayında tedaviye yanıtı olup tedavinin 12. ayında bu yanıt devam ederken tedavi sonu altıncı ayda HCV RNA'sı pozitifleşmişti (Tablo 2). Kontrol grubu olarak alınan kronik HCV enfeksiyonu nedeniyle takip edilen olgulardan 98'inin pegile interferon ve ribavirinden oluşan standard tedaviyi en az üç ay aldıkları görüldü.

**Tablo 1. Anti-HCV ve HBsAg Pozitifliği Nedeniyle Takip Edilen Olgulara İlişkin Veriler**

Toplam Olgu Sayısı	12
HBV DNA'sı negatif olanlar	12
HCV RNA'sı negatif olanlar	3
HCV RNA'sı pozitif olanlar	9
Üç aylık tedaviyi tamamlayanlar	7

**Tablo 2. HBV/HCV Koinfeksiyonu Olup Aktif HCV İnfeksiyonu Nedeniyle Pegile İnterferon ve Ribavirin Alan ve En Az Üç Aylık Tedaviyi Tamamlayan Olgulara İlişkin Veriler**

Üç aylık tedaviyi tamamlayan toplam olgu sayısı	7
Üçüncü aydaki virolojik değerlendirmeden hemen sonra yan etki nedeniyle tedaviyi kesenler	1
Altıncı ay sonunda tedaviye yanıtız kabul edilip tedavisi kesilenler	1
Genotip 2a2c ve 3a olup altı ay tedavi verilenler	2
On iki ay tedavi alanlar	2
Altı ay tedavi alıp henüz 12 ayı tamamlamayan	1

Tedavinin üçüncü ayı sonunda kronik HCV infeksiyonu nedeniyle tedavi alan olgulardan 82 olguda erken virolojik yanıt varken 15 olguda olmadığı; kronik HBV/HCV koinfeksiyonlu olguların ise dördünde erken virolojik yanıt varken üçünde olmadığı görüldü. İki olgu grubu arasında erken virolojik yanıt açısından anlamlı fark yoktu ( $p = 0.098$ ). İki olgu grubu arasında yaş, cinsiyet, VKİ, karaciğer biyopsisinde Knodell skoru ve fibroz skoru, HCV genotipi, tedavi öncesi serum HCV RNA düzeyinin yüksek olup olmaması, tedavi öncesi serum ALT yüksekliği olup olmaması, alkol kullanımı, tedavi sırasında pegile interferon ve ribavirinin yeterli süre ve dozda verilip verilememesi ve önceden standard interferon ve ribavirin tedavisi alıp almaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 3).

### İrdeleme

Yapılan çalışmalarda HBV/HCV koinfeksiyonlu olgularda her iki virusun birbirinin replikasyonunu inhibe ettiği ve bu inhibisyondan en çok HBV'nin etkilendiği öne sürülmüştür (9). Bizim çalışmamızda HBV/HCV koinfeksiyonlu olguların tümünde HCV RNA pozitifliği olduğu ve HBV DNA pozitifliği olmadığı görülmüş ve bu sonuç HCV'nin HBV replikasyonunu baskıladığı yönündeki çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

Tedaviye yanıtı etkilediği bilinen faktörlerden yaş, cinsiyet, karaciğer biyopsisinde Knodell skoru ve fibroz skoru, HCV genotipi, tedavi öncesi HCV RNA düzeyi, pegile interferon ve ribavirinin yeterli süre ve dozda alınıp alınmaması, alkol kullanımı ve daha önceden standard interferon ve ribavirin kombine tedavisi alıp almama açısından her iki olgu grubunun farklı olmadığı görülmüştür.

Literatürde bulunan çalışmaların çoğunda HBV/HCV koinfeksiyonlu olgularda tek virusla olan kronik hepatitlere göre karaciğer histolojisinin daha kötü olduğu ve sirozun daha sık görüldüğü öne sürülmektedir (1-3). Bizim çalışmamızda kronik HBV/HCV koinfeksiyonlu olgularda kronik HCV infeksiyonlu olgulara göre Knodell skoru ve fibroz skoru daha fazla olmakla birlikte bu farklılığın istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmadığı görülmüştür.

Yapılan bir çalışmada 24 hafta interferon-alfa 2a ve ribavirinden oluşan kombine tedaviyi alan kronik HBV/HCV koinfeksiyonlu 24 olgu ve kronik HCV infeksiyonlu 30 olguda HCV RNA negatifleşmesi sırasıyla %43 ve %60 bulunmuş ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (5). Bu çalışmada genotip 1b olan olguların genotip 2 olanlara göre tedaviye kalıcı yanıt verme olasılıklarının

**Tablo 3. Kronik HCV ve HBV/HCV Koinfeksiyonlu Olgulara İlişkin Veriler**

	HCV İnfeksiyonlu Olgular (n=98)	HBV/HCV Koinfeksiyonlu Olgular (n=7)	p
Erken virolojik yanıtı olan/olmayan olgular	82/15	4/3	0.098
Yaş (ortalama)	53.56	52.28	0.638
Vücut-kitle indeksi (ortalama)	27.26	26.87	0.980
Cinsiyet (erkek/kadın)	42/56	3/4	1
Knodell skoru	8	9	0.938
Fibroz skoru	1	2	0.417
HCV genotipi (genotip 1 ve 4)/(genotip 2 ve 3)	62/6	3/2	0.089
Tedavi öncesi PCR ile HCV RNA düzeyi ( $\geq 2$ milyon kopya/ml/ $< 2$ milyon kopya/ml)	65/33	6/1	0.424
Pegile interferon (yeterli doz ve sürede almış/almamış)	87/11	6/1	0.584
Ribavirin (yeterli doz ve sürede almış/almamış)	73/25	6/1	0.678
Serum ALT düzeyi yüksek/normal olan olgular	80/18	6/1	1
Alkol kullanımı (var/yok)	18/80	3/4	0.141
Önceden standard interferon ve ribavirinden oluşan tedavi almış olgular(Önceden tedavi almamış olgular)	22/76	3/4	0.353
Fibroz skoru 0-1-2-3 olan/4 olan olgular	88/10	7/0	1

daha az olduğu bulunmuş olup koinfeksiyonlu 24 olgunun 20'sinde tedavi öncesi HBV DNA'nın pozitif olduğu görülmüştür. Bir çalışmada da HBV/HCV koinfeksiyonlu 42 olgu ve kronik HCV infeksiyonlu 84 olgu standard interferon ve ribavirinle 24 haftalık tedaviye kalıcı viral yanıt açısından karşılaştırılmış ve anlamlı fark bulunamamıştır (6). Kalıcı viral yanıt oranları, HBV/HCV koinfeksiyonlu olgulardan daha önce interferon almamış olanlarda %69, daha önceden interferon alıp nüks edenlerde %69.2; kronik HCV infeksiyonlu olgulardan daha önce interferon almamış olanlarda %67.2, daha önceden interferon alıp nüks edenlerde %57.7 bulunmuştur. Bu çalışmada HCV için kalıcı viral yanıtı olumsuz yönde etkileyen parametrelerin başlangıç HCV RNA düzeyinin yüksek olması, genotipin 1b olması ve fibroz skorunun yüksek olması olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada tedavi öncesi 16 koinfeksiyonlu olguda HBV DNA'nın pozitif olduğu görülmüştür. Bir diğer çalışmada da HBV/HCV koinfeksiyonlu olgularda standard interferon ve ribavirinle 24 haftalık tedavi sonrası HCV infeksiyonu için kalıcı viral yanıt oranının %69 olup kronik HCV infeksiyonundan farklı olmadığı görülmüştür (10). Literatürde iki olgu bildirisi dışında kronik HCV ve HBV/HCV koinfeksiyonlu olgu gruplarını pegile interferon ve ribavirinden oluşan kombine tedaviye yanıt açısından karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır (7,8). Olgu bildirilerinden birinde HCV RNA ve HBV DNA pozitifliği olan HCV genotip 1b ile infekte bir olguya 48 hafta süreyle pegile interferon ve ribavirinden oluşan tedavi verilmiş ve 17. haftada HCV RNA negatifleşmesi görülmüştür (7). Bu olguda tedavi sonu ikinci yılda HBV DNA ve HCV RNA negatif bulunmuştur. Diğer bir olgu bildirisinde HCV genotip 2 ile infekte ve başlangıçta HCV RNA'sı pozitif ve HBV DNA'sı negatif olan HBV/HCV koinfeksiyonlu bir olguda 52 haftalık pegile interferon ve ribavirin kombine tedavisi ile tedavinin 34. haftasında HCV RNA negatifleşmiş ve tedavi sonu 43. haftada da HCV RNA negatifliğinin devam ettiği görülmüştür (8). Bizim çalışmamızda HBV/HCV koinfeksiyonu nedeniyle en az üç ay pegile interferon ve ribavirin kombine tedavisi alan yedi olgudan dördünde erken virolojik yanıt varken üç olguda yanıt alınamamıştır. Kronik HCV infeksiyonlu olguların ise 82'sinde erken virolojik yanıt varken 15 olguda yanıt alınamamıştır. HBV/HCV koinfeksiyonlu olgularda erken virolojik yanıt oranları kronik HCV infeksiyonlu olgulara göre daha kötüymiş gibi görünmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Bu sonucun koinfeksiyonlu grupta olgu sayılarının az olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Koinfeksiyonlu

gruptaki olgu sayısının azlığı yanında bu çalışmanın eksik yönlerinden bir diğeri de koinfeksiyonlu grupta izleme süreleri henüz kısa olduğu için kalıcı viral yanıt oranlarının değerlendirilmeye alınamamış olmasıdır.

Bu çalışmanın sonuçları olgu sayıları az olmakla birlikte kronik HCV infeksiyonlu olgularla HBV/HCV koinfeksiyonlu olgular arasında pegile interferon ve ribavirinden oluşan kombine tedaviye erken virolojik yanıt açısından anlamlı fark bulunmadığını düşündürmüştür.

### Kaynaklar

1. Sagnelli E, Coppola N, Scolastico C, *et al.* Virologic and clinical expressions of reciprocal inhibitory effect of hepatitis B, C, and delta viruses in patients with chronic hepatitis. *Hepatology* 2000; 32(5): 1106-10
2. Zarski JP, Bohn B, Bastie A, *et al.* Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. *J Hepatol* 1998; 28(1): 27-33
3. Mathurin P, Thibault V, Kadidja K, *et al.* Replication status and histological features of patients with triple (B, C, D) and dual (B, C) hepatic infections. *J Viral Hepat* 2000; 7(1): 15-22
4. Sato S, Fujiyama S, Tanaka M, *et al.* Coinfection of hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 1994; 21(2): 159-66
5. Liu CJ, Chen PJ, Lai MY, Kao JH, Jeng YM, Chen DS. Ribavirin and interferon is effective for hepatitis C virus clearance in hepatitis B and C dually infected patients. *Hepatology* 2003; 37(3): 568-76
6. Chuang WL, Dai CY, Chang WY, *et al.* Viral interaction and responses in chronic hepatitis C and B coinfecting patients with interferon-alpha plus ribavirin combination therapy. *Antivir Ther* 2005; 10(1): 125-33
7. Rautou PE, Asselah T, Saadoun D, Martinot M, Valla D, Marcellin P. Hepatitis C virus eradication followed by HBeAg to anti-HBe seroconversion after pegylated interferon-alpha 2b plus ribavirin treatment in a patient with hepatitis B and C coinfection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18(9): 1019-22
8. Potthoff A, Deterding K, Trautwein C, Rifai K, Manns MP, Wedemeyer H. Sustained HCV-RNA response and hepatitis Bs seroconversion after individualized antiviral therapy with pegylated interferon alpha plus ribavirin and active vaccination in a hepatitis C virus/hepatitis B virus-coinfecting patient. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19(10): 906-9
9. Jardi R, Rodriguez F, Buti M, *et al.* Role of hepatitis B, C, and D viruses in dual and triple infection: influence of viral genotypes and hepatitis B precore and basal core promoter mutations on viral replicative interference. *Hepatology* 2001; 34(2): 404-10
10. Hung CH, Lee CM, Lu SN, *et al.* Combination therapy with interferon-alpha and ribavirin in patients with dual hepatitis B and C infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20(5): 727-32