



Çoklu Koinfeksiyonlar

Dr. H. Şener Barut
Gaziosmanpaşa Üniversitesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji AD, Tokat

Epidemiyoloji

- Çoklu hepatit virüsleriyle koinfeksiyon (HBV/HCV, HBV/HDV, veya HCV/HBV/HDV) oranı çevresel ve bazı başka faktörlere göre değişir.
- Avrupa'da HIV pozitif hastalar içinde hepatit koinfeksiyonu olanların oranı kuzeyden güneye gittikçe artar. Akdeniz bölgesinde çoklu koinfeksiyon çok görülür çünkü bu bölgede HDV sıklığı fazladır
- İkili, üçlü enfeksiyonlar, iv ilaç alışkanlığı olanlarda risk faktörü cinsel temas olanlara göre daha sık gözlenir

- İv uyuşturucu kullanan 223 kişide, HCV, HBV, HDV, ve HIV virüsleriyle çoklu enfeksiyon prevalansını değerlendiren bir çalışmaya göre
 - %8'inde tüm markerlar negatif
 - %20,6'sı sadece bir virüs ile enfekte
 - %40'ı 2 virüs ile enfekte
 - %28,7'si 3 virüs ile enfekte ve
 - %2,6'sı 4 virüs ile enfekte bulunmuştur



Dünyada HIV, HBV ve HCV ile enfekte olan insanların sayısı

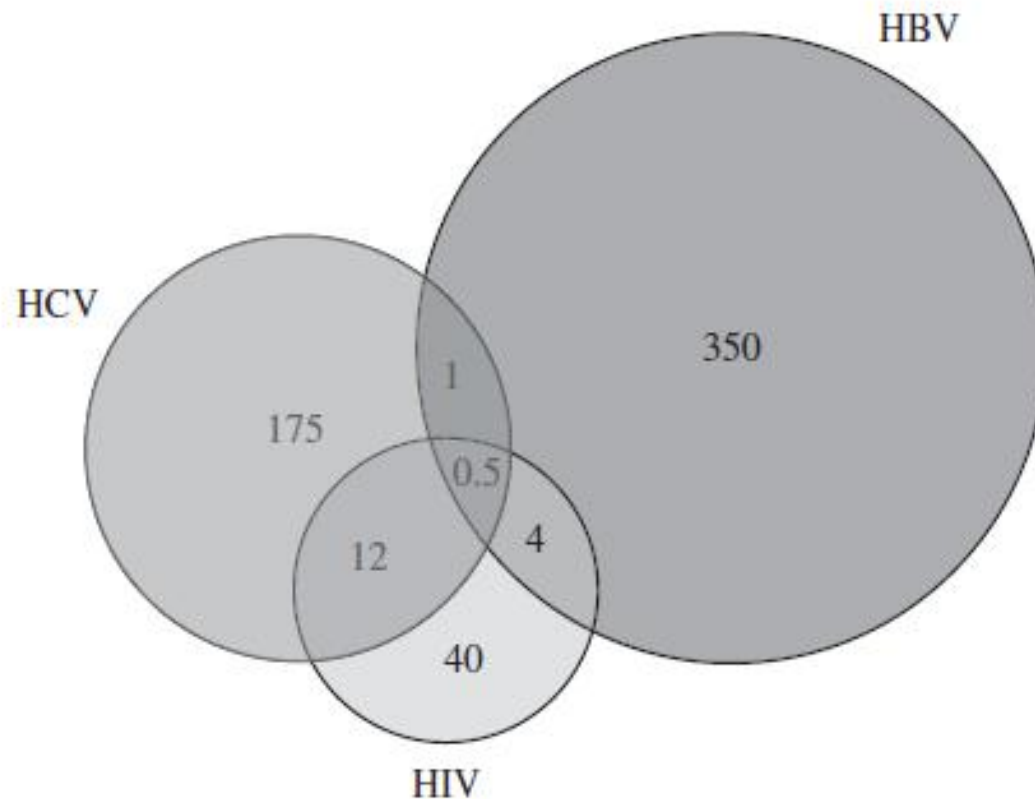


Figure 1. Estimated number (in millions) of subjects infected with HIV, HBV and HCV worldwide.

- Hem HIV poz hem HIV negatif olanlarda HBV/HCV, HBV/HDV veya üçlü enfeksiyonlar iv ilaç kullanımı ile sıkı ilişkilidir.
- Coğrafik bölgeye ve riskli davranış tipine göre değişmek üzere **HIV pozitif hastaların** %0,4 ila %50'si **birden fazla hepatit virüsü** taşır.
- Gelişmiş ülkelerde HIV pozitiflerde **birden fazla** hepatit virüsüyle enfeksiyon prevalansı %5'den azdır, ama genel popülasyona göre daha yüksektir.

HIV negatiflerde B ve C koinfeksiyonu

- İki virüs birbirlerinin replikasyonunu inhibe etmeye çalışırlar, en sık gözlenen virolojik profil birinin diğeri üzerine baskınlık kurduğu profildir.
- Kesitsel çalışmalara bakıldığında hastaların yarısında HCV dominant virüs iken, HBV hastaların %25'inde dominant virüstür.
- Bu konuda sonradan eklenen virüsün bir öncekini baskıladığına dair bir görüş vardır.
- Ayrıca HBV/HCV koinfeksiyonunda siroza gidiş hızlanmaktadır.

B+C koinfeksiyonu

- Raimondo ve ark B+C enfeksiyonu olan 103 hastayı 1 yıl boyunca izlediler
- Hastaların %70'inde virolojik profil stabil iken %30unda viremilerde fluktuasyonlar olmuştur.
- Hastalardaki virolojik profiller ve görülme yüzdeleri
 - %25 her ikisi aktif (HBV DNA $\geq$ 100 000 kopya/mL and HCV RNA $\geq$ 600 IU/mL)
 - %15 hiçbiri aktif değil
 - %15 HBV aktif/HCV inaktif
 - %49 HCV aktif
- B+C koinfeksiyonu olan hastaların viremi düzeylerinin yakın takibi gerekir

- B baskınlığında etnisite önemli (Nguyen ve ark, 2011): Asya ülkelerinde B'nin baskın olma oranı Asya ırkından olmayanlara göre yüksek ama yine C'nin baskın olma oranı B'den yüksek
- Deneysel çalışmalar:
 - Viral dominantan daha çok konak-virüs etkileşiminin indirekt etkileri sorumlu
 - Bazı hastalarda iki virüs birbirinden bağımsız olarak davranabilmektedir
- Tedavi: Aktif replike olanın tedavisi verilir.

Table 4. Predictors of HBV Dominance at Baseline Among HBV/HCV Dual-Infected Patients

	Unadjusted OR (95% CI)	<i>P</i> Value	Adjusted OR (95% CI)	<i>P</i> Value
Sex		0.17		0.13
Female	1		1	
Male	1.84 (0.76-4.44)		2.1 (0.82-5.27)	
Age	0.98 (0.95-1.01)	0.18	0.97 (0.94-1.00)	0.1
Ethnicity		0.03		0.01
Non-Asian	1		1	
Asian	5.49 (1.20-25.1)		7.35 (1.52-35.5)	
Baseline ALT		0.47		0.26
>40	1		1	
≤40	1.33 (0.61-2.93)		1.64 (0.70-3.82)	

Abbreviation: CI, confidence interval.

Nguyen ve ark

B+C koinfeksiyonu: Sonuç

- Genelde virüslerden biri baskındır
- Her iki virüsün aktif replikasyonu nadir görülür. Bunlarda son dönem karaciğer hastalığı gelişme şansı yüksektir.
- HBV DNA'nın negatif olduğu HBsAg pozitif/HCV RNA pozitif olguların doğal gidişatı HCV ile monoinfekte olanlara benzerdir.

B+C+D koinfeksiyonları

Mathurin ve ark'nın çalışması (Fransa,2000)

- B+C veya B+C+D enfeksiyonu olan 50 hasta sadece C enfeksiyonu olan 50 hasta ile karşılaştırılmıştır.
 - B+C: 34 hasta
 - B+C+D: 16 hasta
- Multipl enfeksiyonu olan hastalarda HCV RNA pozitifliği görülme sıklığı daha az
- **Üçlü enfeksiyon:** HDV RNA bakılan 11 hastanın 2'sinde her üç virüs de aktif replike oluyor
- **Üçlü enfeksiyonu** olanların %64'ünde siroz var
- **Üçlü enfeksiyonu** olan hastalarda HBV replikasyonu %25'inde gözlenirken **HCV RNA hastaların çok az bir kısmında saptanmıştır**,
 - HCV viremi düzeyi sadece C enfeksiyonu olanlardan daha düşük bulunmuştur.

B+C+D koinfeksiyonları

Mathurin ve ark'nın çalışması (Fransa,2000)

- **Sonuçta** multiple enfeksiyonu olan hastalarda sirozun daha sık görüldüğü
- **Multiple enfeksiyonun HCV replikasyonunu azalttığı**
- **Üçlü enfeksiyonda** hastaların %80'inde HCV RNA ve HBV replikasyon göstergeleri (saptanabilir HBV DNA* veya HBeAg pozitifliği) negatif bulunduğu **HDV'nin dominant** virüs olduğu yazarlarca bildirilmiştir.

*Digene Hybrid Capture test (Murex, Châtillon, France). The range of detection was between 2.5 and 2000 pg ml/ml

B+C+D çalışmaları

Jardi et al, Hepatology 2001

- Birbiri ardısıra başvuran **çoklu enfeksiyonu olan 65 hasta**,
 - 25 HBV/HCV,
 - 18 HBV/HDV,
 - 22 HBV/HCV/HDV.
- Kontrol grubunda kronik HBV enfeksiyonu olan 55 hasta ve kronik HCV enfeksiyonu olan 55 hasta yer almış.
- Otörler B+C+D üçlü enfeksiyonunda D'nin dominant virüs olduğunu, **D'in C üzerindeki baskılayıcı etkisinin B'ye göre daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.**
- Ayrıca viral replikasyonun karşılıklı etkileşiminin genomik faktörlerden etkilenmediği ortaya konmuştur.

B+C+D

Raimondo ve ark, Hepatology 2006

- B+C+D enfeksiyonu olan 30 hasta 1 yıl boyunca izlenmiş, kontrol grubu yok
- 15'inde HBV ve HCV inaktif
- 15'inde HBV ve/veya HCV aktif replike oluyor ($\geq$ HBV DNA düzeyi 10^5 kopya/mL ve HCV RNA $\geq$ 600 IU/mL)
 - 9 hastada HBV aktif
 - 5 hastada HCV aktif
 - 1 hastada her ikisi de aktif
- HBV ve/veya HCV aktif bulunan 15 hastanın 8'inde dalgalanan virolojik patern gözlemlenmiştir

HIV pozitiflerde hepatit
virüsleriyle koinfeksiyonlar

Bhasin D, Zhang X, et al. Semin Liver Dis. 2012 Aug;32(3):262-6.
doi: 10.1055/s-0032-1323632. Epub 2012

Bir Vaka Sunumu

- HIV+HBV+HCV ile enfekte erkek hasta karaciğer enzim yüksekliği nedeniyle sevk ediliyor.
- Hasta HIV için antiretroviral tedavi (emtricitabine-tenofovir, ritonavir, ve fosamprenavir) ve bunun yanında HBV'yi suprese edici tedavi almakta.
 - Daha önce HCV için tedavi almış ve kalıcı virolojik yanıtı var.
 - Hasta klinik olarak iyi, herhangi bir semptomu veya dekompanse bulgusu yok.
- Birkaç aydır sebat eden aminotransferaz yüksekliği var (200-225 U/L civarında)
- Karaciğer enzim yüksekliğinin sebepleri araştırılıyor; safra yolları obstrüksiyonu yok, otoantikörler negatif.
- HCV RNA negatif, HBV DNA düşük düzeyde pozitif.

A case of quadruple viral infections and elevated aminotransferase activities.

- Hastada en sonunda anti-delta antikoru ve HDV RNA pozitif bulunuyor
- Karaciğer biyopsi yapılıyor. Histoloji (siroz), seroloji ve klinik bulgulara dayanarak Kronik delta enfeksiyonu tanısı konuyor.
- Kronik viral hepatit B'si olup HBV DNA seviyesi düşük olan fakat karaciğer enzimleri yüksek olan hastalarda HDV enfeksiyonu düşünülmelidir

- HIV pozitif hastalarda çoklu viral hepatit (HBV/HV, HBV/HDV, HCV/HBV/HDV) prevalansı **gelişmiş ülkelerde** %5'den azdır fakat bu oran genel populasyondan yüksektir.

HIV+B+D

- Avrupa'da iv uyuşturucu kullanan ve HIV+B enfeksiyonu olanlarda HDV enfeksiyonu prevalansı EUROSIDA çalışmasına göre %42.3.

HIV pozitiflerde B ve D etkileşimi

- İlerlememiş HIV hastalığı olan ve aynı zamanda HDV RNA pozitif olan 16 hastanın sadece birinde HBV DNA pozitif bulunmuş ve bu oran HIV negatif kontrol grubundan farklı değil.
- Daha ileri HIV hastalığı ve HDV koinfeksiyonu olan hastaları inceleyen bir başka çalışma: Hastaların üçte birinde HDAg saptanırken HBV DNA %25inde pozitif saptanmıştır.
- Yani HIV enfeksiyonu HDV replikasyonunu artırmakta ve **D'nin B üzerindeki baskılayıcı etkisini azaltmaktadır.**
- Buti ve ark: HIV pozitiflerde B+D+C varsa klinik prognoz daha kötü

HIV+HBV+HCV

- HAART tedavileri çıkmadan önceki dönemde HIV/HBV koinfeksiyonu olup karaciğer yetmezliğinden ölen 35 hastanın 33ünde beraberinde HCV enfeksiyonu saptanmıştır (multiple viral hepatitis Gaeta GB).
- HIV pozitif hastalardaki B/C koinfeksiyonunun klinik prognozu HIV monoenfeksiyonu veya tek bir hepatit virüsüyle koinfeksiyona nazaran daha kötüdür

HIV+HBV+HCV

- Bonacini ve ark anormal karaciğer fonksiyon testleri olan 472 HIV pozitif hastayı prospektif olarak izlemişler ve
 - %70'i B veya C ile monoinfekte iken
 - %3,8'inde 2'li veya 3'lü hepatit koenfeksiyonu
- Multiple hepatit koenfeksiyonu olanlarda mortalite diğerlerinden yüksek çıkmıştır.
- **HBV/HCV koenfeksiyonu HIV pozitiflerin yaklaşık %3-5'inde görülür.**
- İranın Lorestan eyaletinde 391 HIV poz hastanın %94'ünde Hepatit virüsleriyle koenfeksiyon saptanmış,
 - bunların %14.5 sinde HBsAg pozitif,
 - %72si anti-HCV pozitif ve
 - %7.9unda hem HBsAg hem de anti-HCV pozitif bulunmuştur

HIV+HBV+HCV

- HIV/HBV/HCV enfeksiyonu olanların prognozu sadece HIV/HCV enfeksiyonu olanlara göre daha kötüdür (Teira ve ark, AIDS 2013)
- De Luca ve ark ART alan hastalarda B/C koenfeksiyonu veya sadece C enfeksiyonu varsa CD4 sayılarındaki düzelmenin daha az yoğun olduğunu gösterdiler.
- HIV + hepatiti olan hastalarda HCC insidansı HIV negatif olanlara göre daha yüksektir.
- HBV/HCV koenfeksiyonu varsa (hem HIV pozitiflerde hem de HIV negatiflerde) HCC, daha erken yaşta görülmektedir.

HIV ve çeşitli hepatit virüsleriyle enfeksiyon (B+C)

Morsica et al

	B+C	B	C	p
Hasta sayısı	21	18	33	
HBV DNA (poz/neg)	16/21 (76)	18/0		0,02
HCV RNA(poz/neg)	12/9 (57)		33	<0,001
HDV RNA (Poz/neg)	9/12 (43)	2/16 (11)		0,028

- Daha immüno kompetan hastalar ele alınmıştır.
- HIV+HBV+HCV enfeksiyonu olanlarda HBV DNA pozitifliği saptama olasılığı HCV RNA pozitifliği saptama olasılığından fazladır,
- 7 hastada hem HCV RNA hem de HBV DNA pozitif
- HBV, HCV viremi düzeyini düşürüyor.
- HBV'nin HCV replikasyonunu daha güçlü baskıladığını söyleyebiliriz

HIV ve çeşitli hepatit virüsleriyle enfeksiyon

Morsica et al

TABLE 4. Characteristics of HIV-Positive Patients in Group 1BC by HDV RNA Detection

	1BC (n = 12) HDV RNA Neg	1BC (n = 9) HDV RNA Pos	<i>P</i>
Risk factors for HIV			
IVDU	8 (66.6%)	9 (100%)*	0.15
Man with man sex	2 (16.7%)	—	
Heterosexual contacts	2 (16.7%)	—	
HBV DNA (log ₁₀ copies/mL; median, IQR)	3.54 (3.15–7.36)	4.05 (3.76–4.66)	0.59
HBV DNA pos	8 (66.7%)	8 (88.9%)	0.33
HBV genotype			
A	1 of 5 (20%)	—	0.39
D	4 of 5 (80%)	8 of 8 (100%)	
G	—	—	

*One HDV RNA–positive patients had undetectable HBV DNA levels.

Neg, negative; pos, positive.

- HIV+B+C olanlara D eklenirse, HBV replikasyonu bundan pek etkilenmiyor, HCV etkileniyor mu?

HIV+B+C enfeksiyonu olan hastalarda kronik B veya C hepatitinin tedavisi

Table 1. Main characteristics of the study population.

Serum virological marker(s)	Subjects, no.	Treatment	Outcome
HCV RNA ⁺ only	5	Pegylated IFN- α 2a plus ribavirin	Three subjects experienced HCV sustained virological response; no single rebound in HBV DNA
HBV DNA ⁺ only	9	Lamivudine and/or tenofovir	No single rebound in HCV RNA
HCV RNA ⁺ and HBV DNA ⁺	2	Pegylated IFN- α 2a plus ribavirin Lamivudine and/or tenofovir	Negative for HBV DNA on anti-HBV therapy Rebound in HCV RNA on completion of anti-HCV therapy in all
HCV RNA ⁻ and HBV DNA ⁻	1	Lamivudine	No changes
HDV Ab ⁺ only	3	Lamivudine and/or tenofovir	No changes in HDV serostatus; no rebound in HCV RNA
HDV Ab ⁺ and HCV RNA ⁺	1	Pegylated IFN- α 2a plus ribavirin Lamivudine and tenofovir	No changes in HDV serostatus Rebound in HCV RNA on completion of anti-HCV therapy

NOTE. Doses of the drugs were as follows: pegylated interferon (IFN)- α 2a, 180 μ g weekly; ribavirin, 1000 mg/day if weight <75 kg and 1200 mg/day if weight >75 kg; lamivudine, 300 mg daily; tenofovir, 300 mg daily. Ab, antibody; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HDV, hepatitis delta virus.

- Soriano ve ark'nın çalışması: HBsAg ve anti-HCV pozitif 21 hasta ele alınmış. 4ünde anti-delta pozitif.
- Geri kalan 17 hastanın 9'unda sadece HBV DNA poz (%53), 5'inde sadece HCV RNA pozitif (%30), 2'sinde hem HCV RNA hem HBV DNA pozitif, bir hastada her ikisi de negatif

HIV+B+C

- Soriano ve ark'nın bu çalışmasına göre; HIV pozitiflerde B ve C virüsleri birbirlerini baskılamaya çalışırlar, bu tür hastalarda özellikle immünitesi daha iyi durumda olanlarda genelde HBV DNA pozitifliğine daha çok rastlanmaktadır
- Hangi virüs aktifse ona tedavi verilir. Dominant virüs tedavi ile serumda negatifleştikten sonra diğer virüsün aktifleşme olasılığı pek yoktur

Maida ve ark'nın çalışması (2008)

HIV poz'ler içinde HBsAg ve anti-HCV pozitif hastalar

- 67 hastanın 47'si HBV tedavisi almakta,
 - 47 hastanın 16'sında anti-delta pozitif
- HCV RNA %52sinde HBV DNA %37'sinde pozitif
- HBV DNA negatifliğini etkileyen faktörler
 - HBeAg negatifliği ve anti-HBV tedavi
- HBV tedavisi verilmezse HBV sıklıkla aktif şekilde replike olur
- HBV ve HCV replikasyonu birbirlerini etkilemiyorlar

B+C veya B+C+D olanlar sadece B veya sadece C olanlarla karşılaştırıldığında;

Arribas, AIDS 2005

- HBsAg pozitif ve/veya anti-HCV pozitif ve aynı zamanda HIV pozitif olan 423 hasta çalışmaya alınmış.
- Çoklu hepatit prevalansı yaklaşık %5 (20 hasta)
- Çoklu hepatiti olan 20 hastanın 5'inde (25%) ikili hepatit (4 BC ve 1 BD) ve 15'inde (75%) üçlü hepatit (BCD) enfeksiyonu vardı.
- Hepatit B,C,D enf'u olan 15 hastanın, 10 unda geçmiş/non-replikatif hepatit D enfeksiyonu (pozitif total anti-HD, negatif HD IgM) varken 5'inde kronik/replikatif hepatit D (tekrarlayan pozitif HD IgM) vardı.
- Çalışma başlatıldığında HBsAg pozitif hastalar arasında, lam veya tenofovir içeren rejim alanların oranları şöyleydi:
 - 62% (HB),
 - 75% (HBC),
 - 46.7% (HBCD).

Table 2. Laboratory findings in single (B or C), dual (BD or BC) and triple (BCD) hepatitis in HIV-infected patients.

	Hepatitis						<i>P</i>
	Single		Dual		Triple		
	B	C	B chronic D	BC	BC past D	BC chronic D	
<i>n</i> (%)	16 (3.8)	387 (91.5)	1 (0.2)	4 (0.9)	10 (2.4)	5 (1.2)	
High AST [<i>n</i> (%)]	12 (70.6)	265 (68.5)	1 (100)	3 (75)	8 (80)	5 (100)	n.s.
High ALT [<i>n</i> (%)]	14 (82.4)	303 (78.1)	1 (100)	4 (100)	8 (89)	5 (100)	n.s.
Serum HCV-PCR negative [<i>n</i> (%)]	NA	47 (12)	NA	3 (75)	6 (60)	5 (100)	0.00016 ^a 0.00001 ^b 0.00001 ^c
Serum HBeAg negative [<i>n</i> (%)]	6 (37.5)	n.a.	1 (100)	1 (25)	8 (80)	5 (100)	0.0344 ^d 0.01475 ^e
Serum anti-HbeAg positive [<i>n</i> (%)]	6 (37.5)	n.a.	1 (100)	1 (25)	8 (80)	5 (100)	0.0344 ^d 0.01475 ^e
Serum HBV-DNA negative [<i>n</i> (%)] (hybridization)	7 (43.7)	n.a.	1 (100)	2 (50)	8 (80)	5 (100)	^f
HBV DNA copies/ml [median (IQR)] (PCR)	199 (199–600 000)	n.a.	0	1.2 × 10 ⁷ (1349–8.1 × 10 ⁷)	13 600 (0–7.5 × 10 ⁷)	0 (0–1450)	^f

^aBC versus C.

^bBC past D versus C.

^cBC chronic D versus C.

^dBC past D versus B.

^eBC chronic D versus B.

^fComparisons not performed due to different rates of lamivudine use at the the time of HBV DNA determination. n.s., Non-significant; n.a., not applicable; IQR, interquartile range; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

- B+C veya B+C+D enfeksiyonu olanlar sadece C enfeksiyonu olanlar ile karşılaştırıldığında, HCV RNA negatifliği, çoklu enfeksiyonu olanlarda daha çok görülmektedir
- B+C veya B+C+D enfeksiyonu olanlar sadece sadece B enfeksiyonu olanlar ile karşılaştırıldığında HBeAg negatifliği çoklu koinfeksiyonu olanlarda daha çok görülmekte.
- Üçlü BCD enfeksiyonu olan hastalarda HDV, hem HBV hem HCV replikasyonunu inhibe eden dominant virüs olarak görünmektedir.

Maida ve ark'nın çalışması (2008)

HIV poz'ler içinde HBsAg ve anti-HCV pozitif hastalar

- 67 hastanın 47'si HBV tedavisi almakta,
- 47 hastanın 16'sında anti-delta pozitif
- HCV RNA %52sinde HBV DNA %37'sinde pozitif
- HDV koinfeksiyonu HCV replikasyonunu baskılıyor. **HDV koinfeksiyonu spontan HCV klirensini sağlayan bağımsız bir faktördür.**

Longitudinal evaluation of viral interactions in treated HIV-hepatitis B co-infected patients with additional hepatitis C and D virus

A. Boyd,¹ K. Lacombe,^{1,2} P. Miaillhes,³ J. Gozlan,^{4,5} P. Bonnard,⁶ J.-M. Molina,⁷ C. Lascoux-Combe,⁸ L. Serfaty,⁹ E. Gault,^{10,11} M. Desvarieux^{1,12} and P.-M. Girard^{1,2} ¹INSERM, Paris and UMR-S707,

Tedavi almakta olan HIV+HBV enfekte hastalarla HIV+HBV+HCV ve/veya D enfeksiyonu hastalarda viral etkileşimler

- Hastaların çoğu kombine ART ve/veya lamivudin tedavisi alıyordu. %17,5'inin rejiminde tenofovir vardı.
HIV+B: 265 HIV+B+C:19
HIV+B+D:12 HIV+B+C+D:12
- Ort 33 ay boyunca takip var
- B'nin yanında D veya C enfeksiyonu varsa HBV'de baskılanma var (sadece HIV+B'ye göre), yani D'nin ve C'nin B üzerinde baskılayıcı etkisi var
- Dörtlü enfeksiyonda B'deki bu baskılanma çok belirgin değil

- Dörtlü enfeksiyonda HDV replikasyonu görülme olasılığı HIV+B+D'ye göre daha fazladır
- Dörtlü enfeksiyonda HIV+B+C'ye göre çok daha fazla oranda HCV RNA'yı negatif buluruz
- Tedavi alan koinfekte hastalarda HDV, HCV ve HBV replikasyonunu baskılamaya çalışır

Tedavi

- HIV pozitif ve HBV/HCV ikili enfeksiyonu olan hastalarda
 - IFN-rib kombinasyonunun etkinlik ve güvenilirliği : bilgi az fakat diğer HIV pozitif hastaların sonuçlarıyla benzer olduğu söylenebilir
 - Bu hastalarda pegile interferon ve ribavirin kombinasyonunun etkinliği ile ilgili bilgi de sınırlıdır.
- Özellikle ciddi karaciğer fibrozu durumlarında bütün replike olan virüslerin tedavisi düşünülmelidir.
- Dominant olan virüsün tedavisi ile diğer virüs üzerindeki inhibisyonun kalkarak aktive olabileceğine ilişkin görüşler olsa da Soriano ve ark'nın bir çalışmasında böyle olmadığı ile ilgili bulgular vardır (Soriano V JID).

Sonuçlar

- HIV negatiflerde B+C enfeksiyonu varsa C daha aktif
- HIV pozitiflerde B+C enfeksiyonu varsa B daha aktif
- Hem HIV pozitiflerde hem HIV negatiflerde B+C+D enfeksiyonu varsa C ortadan kayboluyor
 - HIV negatiflerde B'nin aktif olma olasılığı %25-30 civarında
- HIV pozitiflerde B+C+D enfeksiyonu varsa D daha çok replike oluyor, B'deki baskılanma azalıyor (Boyd ve ark), hatta bir çalışmada HBV DNA'yı pozitif bulma olasılığı %88.



Son EACS klavuzuna göre

- Deltavirüs koenfeksiyonu olan HIV pozitif hastalarda ciddi karaciğer fibrozu varsa ($\geq F2$) tenofovir bazlı ART ile birlikte uzun dönemli (>18 ay) pegile interferon tedavisi düşünülmelidir.
 - Tedavi etkinliği HBV DNA ve HDV RNA'nın yanında biyokimyasal parametreler ile takip edilmeli, ayrıca karaciğer fibrozu göstergeleri de izlenmelidir.
- Hastada aynı zamanda HCV RNA pozitifliği varsa mutlaka anti HCV tedavisi verilmelidir ki hasta HCV için kalıcı virolojik yanıt şansından faydalanabilsin.
- HDV tedavisinin son hedefi aslında kalıcı HDV RNA negatifliği ve anti-HBs oluşumudur.
- Delta enfeksiyonlu hastalarda son dönem karaciğer hastalığı veya HCC varsa ve aktif HCV koenfeksiyonu da yoksa aslında **karaciğer transplantasyonu** bu hastalara mutlaka önerilir.