گوارش/ دوره ۱۱، شماره ۴، زمستان ۱۳۸۵، ۲۵۹-۲۷۲

راهنمای درمان هپاتیت مزمن ب در ایران

انجمن متخصصین گوارش و کبد ایران
معاونت سلامت، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

دکتر مهدی محمدنژاد[۱، ۲]
[۱] مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران
[۲] استادیار، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی ایران

اعضای پانل مشارکت‌کننده در تهیه راهنمای درمانی:

Prof. Anna SF Lok, Prof. Mario Rizzetto, Prof. Jens Rasenack, Prof. William Carman, Prof. Tarik Asselah, Prof. Reza Malekzadeh

چکیده

هپاتیت مزمن ب به دنبال عفونت مزمن و مداوم با ویروس هپاتیت ب ایجاد می‌گردد. عفونت مزمن با این ویروس در بیماران مختلف سیر متغیری داشته‌است و دهها سال پس از عفونت مداوم، در حدود یک‌سوم از بیماران به سیروز و تعدادی نیز به کارسینوم هپاتوسلولر مبتلا می‌شوند. در حال حاضر شش دارو برای درمان هپاتیت مزمن ب مورد تأیید قرار گرفته است: اینترفرون آلفا، پگ‌اینترفرون آلفا، لامیوودین، آدفوویر، انتکاویر، و تلبیوودین. این داروها ویروس هپاتیت ب را به طور کامل از بدن ریشه‌کن نمی‌کنند، بلکه موجب سرکوب ویروس در بدن می‌شوند. تا زمانی که این داروها بتوانند ویروس را به طور مداوم در بدن سرکوب کنند، سودمند خواهند بود.

با مصرف طولانی‌مدت داروهای خوراکی ضدویروس (آنالوگ‌های نوکلئوتیدی یا نوکلئوزیدی) احتمال ایجاد مقاومت دارویی زیاد می‌شود. در ضمن داروهای جدیدتر ضدویروس هپاتیت ب در ایران بسیار گران هستند و بسیاری از بیماران توانایی مالی تهیه داروهای جدیدتر را ندارند. از آنجا که درمان هپاتیت مزمن ب مشکل است و پزشکان محترم در نقاط مختلف کشور به شیوه‌های متفاوتی این بیماران را درمان می‌کنند، تهیه یک راهنمای درمانی برای درمان هپاتیت مزمن ب در ایران به‌شدت مورد نیاز بوده است. این راهنمای درمانی بر اساس بهترین یافته‌های علمی موجود و بر اساس نظر افراد متبحر، جهت درمان هپاتیت مزمن ب در ایران تهیه و توسط انجمن متخصصین گوارش و کبد ایران تأیید شده است.

گوارش/ دوره ۱۱، شماره ۴، زمستان ۱۳۸۵، ۲۵۹-۲۷۲

تاریخ دریافت: ۸۵/۱۲/۲ **تاریخ اصلاح نهایی:** ۸۵/۱۲/۵ **تاریخ پذیرش:** ۸۵/۱۲/۶

مقدمه

در سالهای اخیر پیشرفتهای چشمگیری در تشخیص و درمان هپاتیت مزمن ب به وجود آمده و این امر موجب شده است هر چند سال یک بار تغییر و تحولات قابل توجهی در نحوه درمان چنین بیمارانی ایجاد شود. اگرچه در چند سال اخیر راهنماهای درمانی متعددی برای هپاتیت مزمن ب در سطح دنیا ارائه شده است (۱-۴)، با گذشت زمان و انجام تحقیقات جدید، تفاوتهای قابل توجهی در بین این قبیل راهنماهای درمانی مشاهده می‌شود. ضمناً بسیاری از داروهای جدید قیمت بسیار بالایی دارند و اکثر بیماران ایرانی توانایی مالی تهیه چنین داروهایی را ندارند. همچنین نحوه درمان بیماران دچار هپاتیت مزمن ب در بین پزشکان کشور بسیار متفاوت است و سوالات بسیاری برای آنان در این زمینه مطرح است. این امر موجب شد تا انجمن متخصصین گوارش و کبد ایران به تهیه راهنمای درمانی برای هپاتیت مزمن ب در کشور اقدام کند. برای تهیه این راهنما، افراد متبحر و شناخته‌شده جهانی در این زمینه، از جمله پروفسور ریزتو (Prof. Mario Rizzetto) از ایتالیا، پروفسور کارمن (Prof. William Carman) از انگلیس، پروفسور راسنیک (Prof. Jens Rasenack) از آلمان، پروفسور عسله (Prof. Tarik Asselah) از فرانسه و پروفسور ملک‌زاده از ایران در پانلی

نویسنده مسئول: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان شریعتی، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد
تلفن: ۸۸۰۱۹۰۰۸ نمابر: ۸۸۰۱۲۹۹۲
E-mail: mehdim@ams.ac.ir

در کنگره بیماریهای گوارش ایران در مشهد در آذر ماه ۸۵ شرکت کردند و سوالات مهم و بحث‌انگیز متعدد و مهمی که پاسخ آنها به‌راحتی در مقالات چاپ شده در این زمینه یافت نمی‌شود از آنان پرسیده شد. همچنین نظرات پروفسور لاک (Prof. Anna Lok) از آمریکا نیز در مورد سوالات مطرح‌شده از طریق پست الکترونیک دریافت شد. این راهنمای درمانی بر اساس یافته‌های تحقیقات اخیر در زمینه هپاتیت ب و همچنین نظرات افراد مذکور تهیه شده است. در این راهنما به اختلاف نظرهای معدود بین اعضای پانل نیز اشاره خواهد شد.

شایان ذکر است که در صورت ارائه تحقیقات جدیدتر در طی سالهای آینده، و همچنین در صورت ارائه داروهای جدید با قیمت ارزانتر در کشور، توصیه‌های این راهنمای درمانی نیاز به بازبینی خواهند داشت.

در هر قسمت از این راهنمای درمانی توصیه‌های مربوط عنوان شده است. درجه‌بندی توصیه‌ها بدین گونه است:

- توصیه با درجه I: توصیه بر مبنای مطالعات متعدد تصادفی دوسوکور یا متاآنالیزهای معتبر.
- توصیه با درجه II: توصیه بر مبنای حداقل یک مطالعه بزرگ با طراحی مناسب با یا بدون گروه شاهد، مطالعات کوهورت و یا مورد-شاهد.
- توصیه با درجه III: توصیه بر مبنای مطالعات توصیفی و یا تجربه شخصی افراد متبحر.

اپیدمیولوژی

حدود ۳۵۰ میلیون نفر در دنیا مبتلا به عفونت مزمن با HBV می‌باشند.(۵)، در مطالعه‌ای که ۷ سال قبل در ایران انجام شد، ۱/۷٪ از مردم کشور به این عفونت مبتلا بودند.(۶)، البته شیوع عفونت در مناطق مختلف کشور متفاوت است، به طوری که حدود ۴/۵٪ از اهالی گنبد کاووس (۷)، و حدود ۱۵٪ از کولیهای مقیم اطراف شهر کرد(۸) مبتلا به عفونت مزمن HBV می‌باشند. ویروس هپاتیت B دارای هشت ژنوتیپ است. ژنوتیپ غالب HBV در ایران، ژنوتیپ D است (۹، ۱۰)، و حدود ۸۰٪ از مبتلایان به عفونت مزمن HBV در ایران، HBeAg منفی دارند.(۱۱)

سیر بالینی و تعاریف

پس از ورود ویروس HBV به بدن، بیماری در ۹۵٪ اطفال و ۳ تا ۵٪ بالغین مزمن می‌شود.(۱۲)، نوزادانی که از مادران مبتلا به هپاتیت مزمن ب متولد می‌شوند، در صورت ابتلا به ویروس HBV، اغلب HBeAg مثبت، آنزیم نرمال، تیتر ویروس بالا و بیماری خفیفی در بیوپسی کبد دارند. به این مرحله، فاز تحمل ایمنی (immune tolerant phase) گفته می‌شود. ممکن است این مرحله تا دهه دوم یا سوم زندگی به طول بینجامد. پس از این مرحله، آنزیمهای کبدی تعدادی از بیماران، در حالی که هنوز HBeAg مثبت دارند، بالا می‌رود و در بیوپسی کبد بیشتر آنها بیماری قابل توجه و شدید کبدی یافت می‌شود. به این مرحله، هپاتیت مزمن ب از نوع HBeAg مثبت (HBeAg positive chronic hepatitis B) گفته می‌شود. در صورت طولانی شدن این مرحله، ممکن است فیبروز پیشرفته کبدی و یا سیروز ایجاد شود. پس از این مرحله به طور خودبه‌خود یا با درمان، HBeAg منفی و HBeAb مثبت می‌شود و اصطلاحاً HBeAg seroconversion رخ می‌دهد. بعد از آن تیتر ویروس اکثر بیماران پایین می‌آید، آنزیمهای کبدی نرمال می‌شوند و شدت بیماری کبدی نیز کاهش می‌یابد. به این بیماران ناقلان غیر فعال ویروس هپاتیت ب (inactive HBV carrier) گفته می‌شود. چنین بیمارانی پیش‌آگهی خوبی دارند و ممکن است پس از چند دهه، آن هم به علل غیرکبدی، فوت کنند. با این حال تعدادی از این بیماران در حالی که HBeAg منفی دارند، تیتر ویروسی بالایی پیدا می‌کنند و آنزیمهای کبدی ایشان بالا می‌رود و در بیوپسی کبد بیماری قابل توجه کبدی پیدا می‌کنند. به این بیماران، مبتلایان به هپاتیت مزمن ب از نوع HBeAg منفی (HBeAg negative chronic hepatitis B) گفته می‌شود. بیماری این افراد ممکن است به سمت سیروز و یا کارسینوم هپاتوسلولر (HCC) پیشرفت کند. در واقع اکثر بیماران سیروزی ناشی از HBV، دارای HBeAg منفی می‌باشند.

معیارهای تشخیصی برای هر یک از مراحل بیماری، بر اساس تعریف کارگاه NIH، در جدول ۱ دیده می‌شود.(۱۳)، البته گاهی در بیماران HBeAg منفی، افتراق بین ناقلان غیرفعال از بیماران دچار هپاتیت مزمن دشوار می‌شود، زیرا ممکن است در بیماران دچار هپاتیت مزمن از نوع HBeAg منفی، تیتر HBV DNA سرم نوسانهای زیادی داشته باشد و گاهی تیتر ویروس پایین‌تر از ۱۰۰,۰۰۰ copies/ml (یا ۲۰,۰۰۰ IU/ml) نیز بشود. به عنوان مثال در مطالعه‌ای، دوسوم بیماران دچار هپاتیت مزمن از نوع HBeAg منفی و تمام ناقلان غیرفعال، دارای تیتر ویروسی کمتر از ۱۰۰,۰۰۰ copies/ml بوده‌اند (۱۴)؛ لذا سطح ویروس به‌تنهایی برای افتراق این دو گروه کافی نیست و ممکن است اندازه‌گیری سریال ALT و حتی گاهی انجام بیوپسی کبد برای افتراق این دو گروه به کار رود.

شایان ذکر است که در سیر بالینی عفونت HBV، میزان بالای سطح سرمی HBV DNA یکی از مهمترین عوامل پیش‌بینی‌کننده سیروز است.(۱۵)

تشخیص عفونت مزمن ویروس هپاتیت ب

مثبت بودن HBsAg برای مدت بیش از شش ماه، به عنوان عفونت مزمن در نظر گرفته می‌شود. مثبت بودن HBsAg، همراه با مثبت بودن IgG anti-HBc و منفی بودن IgM anti-HBc نیز نشانگر عفونت مزمن است.

جدول ۱: معیارهای تشخیصی برای هر یک از مراحل عفونت مزمن با HBV*

ناقل غیرفعال ویروس HBV
• HBsAg مثبت بیش از شش ماه
• HBeAg منفی
• HBV DNA سرم کمتر از ۲۰۰۰ IU/ml (یا ۱۰,۰۰۰ copies/ml)
• ALT سرم همیشه نرمال
• فقدان فیبروز یا التهاب شدید در بیوپسی کبد ▲
هپاتیت مزمن ب از نوع HBeAg مثبت
• HBsAg مثبت بیش از شش ماه
• HBeAg مثبت
• HBV DNA سرم بیش از ۲۰,۰۰۰ IU/ml (یا ۱۰۰,۰۰۰ copies/ml)
• ALT بالا (مداوم یا متناوب)
• فیبروز یا التهاب قابل توجه در بیوپسی کبد
هپاتیت مزمن ب از نوع HBeAg منفی
• HBsAg مثبت بیش از شش ماه
• HBeAg منفی
• HBV DNA سرم بیش از ۲۰,۰۰۰ IU/ml *
• ALT بالا (مداوم یا متناوب)
• فیبروز یا التهاب قابل توجه در بیوپسی کبد

* از مراجع ۱، ۱۲ و ۸۵ برای تهیه این جدول استفاده شده است.

▲ بیوپسی کبد در ناقلین غیر فعال HBV الزامی نمی‌باشد (به متن مراجعه شود).

* در بیماران با هپاتیت مزمن از نوع HBeAg منفی تیتر HBV DNA سرم نوسانهای زیادی دارد و گاه ممکن است HBV DNA بین ۲۰۰۰ IU/ml تا ۲۰,۰۰۰ IU/ml نیز باشد (به متن مراجعه شود).

ارزیابیهای لازم برای بیمار مبتلا به عفونت مزمن HBV

ارزیابیهای مذکور در جدول ۲ باید برای بیماران مبتلا به عفونت مزمن HBV انجام شود. باید شرح حال (شامل سابقه خانوادگی و سابقه مصرف الکل) بیماران گرفته شود و معاینه جسمانی، آزمونهای عملکرد کبدی و بررسی از نظر سایر بیماریهای مزمن کبدی (هپاتیت C، هپاتیت D و کبد چرب غیرالکلی) انجام گیرد. لازم است غربالگری کارسینوم هپاتوسلولر به‌ویژه در بیماران در معرض خطر بالا (سیروز کبدی، سابقه خانوادگی مثبت HCC و آقایان با سن بیش از ۴۵ سال) (۱) انجام شود. غربالگری معمولاً با انجام سونوگرافی کبدی و اندازه‌گیری آلفا فتوپروتئین هر شش ماه یک بار صورت می‌گیرد. البته باید در نظر داشت که در ناقلان مزمن ویروس هپاتیت ب، ممکن است HCC در هر سنی حتی بدون وجود سیروز رخ دهد.

در ارزیابی اولیه فرد مبتلا به عفونت مزمن HBV، لازم است HBeAg و HBeAb و در صورت امکان سطح سرمی ویروس HBV اندازه‌گیری شود. شایان ذکر است که بررسی PCR به صورت کیفی (qualitative HBV DNA PCR)، ارزشی در ارزیابی بیمار مبتلا به عفونت مزمن HBV ندارد. زیرا این آزمایش نمی‌تواند ناقلان غیرفعال

جدول ۲: ارزیابی بیمار مبتلا به عفونت مزمن HBV

ارزیابیهای اولیه در فرد مبتلا به عفونت مزمن با HBV
• شرح حال و معاینه جسمانی
• HBeAb و HBeAg
• Albumin، PT، Bilirubin، Alkaline phosphatase، ALT، AST و CBC
• quantitative HBV DNA ترجیحاً با روش real time PCR
• HDV Ab و HCV Ab
• HIV Ab (در بیماران در معرض خطر عفونت HIV)
• IgG anti-HAV
• غربالگری HCC در بیماران در معرض خطر بالا
• بیوپسی کبد (در صورت وجود اندیکاسیون)
• غربالگری از نظر عفونت با ویروس هپاتیت ب (HBsAg و HBsAb) در افراد در تماس نزدیک با فرد مبتلا
• توصیه به قطع مصرف الکل
• توضیح در مورد روشهای انتقال عفونت HBV و پیشگیری از آن
پیگیری ارزیابیهای دوره‌ای بیمار بدون درمان
• اندازه‌گیری دوره‌ای AST و ALT هر ۶ تا ۱۲ ماه یک بار
• با بالا رفتن آنزیمهای کبدی اندازه‌گیری quantitative HBV DNA به روش PCR و بررسی از نظر سایر علل بالا رفتن آنزیمهای کبدی
• غربالگری دوره‌ای HCC در بیماران در معرض خطر بالا

* از مراجع ۱ و ۵۷ برای تهیه این جدول استفاده شده است.

HBV را از بیماران دچار هپاتیت مزمن ب افتراق دهد. باید میزان کمّی ویروس (quantitative HBV DNA)، ترجیحاً با روش real time PCR اندازه‌گیری شود. این روش مقادیر بسیار کم ویروس (حدود ۱۰۰۰ copies/ml، تقریباً معادل ۲۰۰ IU/ml) را اندازه‌گیری می‌کند. اگر میزان ویروس کمتر از این مقدار باشد، نتیجه آزمایش منفی (یا غیر قابل اندازه‌گیری) گزارش می‌شود.

علاوه بر این، باید جهت بررسی وضعیت ایمنی نسبت به ویروس هپاتیت A، برای بیماران IgG anti-HAV انجام شود و به بیماران anti-HAV منفی واکسن ضدهپاتیت A تزریق گردد. در مطالعه‌ای در ایران حدود ۲۰٪ مبتلایان به عفونت مزمن HBV دارای antiHAV منفی بوده‌اند.(۱۶)، بیماران در معرض خطر HIV نیز باید از این نظر بررسی شوند.

باید قطع مصرف الکل به تمام بیماران مبتلا به عفونت مزمن HBV (به‌ویژه در بیماران سیروزی) توصیه شود. همچنین باید تمام افرادی که در معرض تماس نزدیک با شخص مبتلا بوده‌اند، از نظر HBV تحت غربالگری قرار گیرند. غربالگری HBV با انجام آزمایشهای HBsAg و HBsAb انجام می‌شود. افراد مستعد برای ابتلا به ویروس (HBsAg و HBsAb منفی) باید واکسن ضد HBV دریافت کنند. اگر به عنوان آزمون غربالگری، آزمایش anti-HBc نیز انجام شود، ممکن است با افرادی مواجه شویم که فقط anti-HBc مثبت داشته باشند

(Isolated anti-HBc). در عده‌ای از این افراد، نتیجهٔ آزمایش مثبت کاذب است. عده‌ای دیگر سابقه قبلی تماس با HBV دارند و یا ممکن است سطوح بسیار پایین ویروس در بدن ایشان وجود داشته باشد (Low level HBV infection). نشان داده شده است که تزریق واکسن ضد HBV به افراد Isolated anti-HBc، موجب مثبت شدن HBsAb در ۵۰ تا ۸۰ درصد ایشان می‌شود(۱۷)؛ لذا می‌توان به این افراد نیز واکسن ضد HBV تزریق کرد، اگرچه این نکته هنوز در مرحله تحقیقات می‌باشد.

بیمارانی که تحت درمان قرار ندارند، باید به صورت دوره‌ای (حداقل هر ۶ تا ۱۲ ماه یک بار) از نظر آنزیمهای کبدی ارزیابی شوند، زیرا حتی ناقلان غیرفعال HBV نیز ممکن است در هر زمان دچار بیماری فعال کبدی و هپاتیت مزمن ب از نوع HBeAg منفی شوند.

چه شخصی باید تحت بیوپسی کبد قرار گیرد؟

هدف از بیوپسی کبد تعیین میزان التهاب و نکروز (Grade) و میزان فیبروز کبدی (stage) در بیماران است.

یک نمونه خوب بیوپسی کبد باید حداقل یک و نیم سانتی‌متر طول (۱۸) و حداقل شش تا هشت فضای پورت داشته باشد.(۱۹)، با توجه به اینکه شاخصهای سرمی و رادیولوژیک متعددی به عنوان جایگزین بیوپسی کبد تحت مطالعه قرار گرفته‌اند، هنوز هیچ شاخصی نتوانسته است به طور کامل جایگزین آن شود. نرمال بودن ALT نمی‌تواند تضمینی برای فقدان بیماری قابل توجه کبدی باشد. در مطالعه‌ای که در مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران (DDRC) انجام شد، ۱۱٪ از بیماران HBeAg منفی با آنزیم نرمال دارای فیبروز قابل توجه کبدی (Ishak stage≥3) بودند.(۱۱)، البته تنها حدود ۲٪ از بیماران با آنزیم نرمال و HBV DNA کمتر از ۱۰,۰۰۰ copies/ml دارای فیبروز قابل توجه کبدی بوده‌اند.(۱۱)

اعضای پانل معتقد بودند در بیماران با آنزیم کبدی همیشه نرمال و تیتر HBV DNA کمتر از ۱۰,۰۰۰ copies/ml (یا ۲۰۰۰ IU/ml)، پیگیری دوره‌ای آنزیمهای کبدی بدون انجام بیوپسی کبد کافی است. همچنین تمام اعضای پانل (جز یک نفر) اعتقاد داشتند که بهتر است قبل از درمان بیمارانی که به احتمال قوی بیماری شدید کبدی دارند (بیماران با آنزیمهای کبدی بالا و تیتر HBV DNA بیش از ۲۰,۰۰۰ IU/ml)، بیوپسی کبد انجام شود. بدیهی است در صورتی که چنین بیماری تمایل به بیوپسی کبد نداشته باشد، درمان بدون آن انجام خواهد شد. بیشترین سودمندی بیوپسی کبد مربوط به بیمارانی است که یافته‌های آزمایشگاهی بینابینی دارند. به عنوان مثال بیمار با ALT برابر ۵۰ U/L (حداکثر نرمال ۴۰ U/L) و تیتر ویروسی ۱۰,۰۰۰ IU/ml باید تحت بیوپسی کبد قرار گیرد و در صورتی که بیماری شدید کبدی در بیوپسی داشته باشد، درمان انجام شود. برای تصمیم‌گیری در مورد انجام بیوپسی کبد در بیمارانی که آنزیم کبدی نرمال دارند، بین اعضای پانل اتفاق نظر وجود نداشت. به عنوان مثال در مورد بیماری که آنزیمهای کبدیش در چند نوبت نرمال بوده است و تیتر ویروس ۱۰,۰۰۰ IU/ml می‌باشد، بعضی از اعضای پانل اعتقاد داشتند برای چنین بیماری بیوپسی کبد انجام نمی‌دهند و وضعیت او را با اندازه‌گیری دوره‌ای آنزیمهای کبدی پیگیری می‌کنند. برخی دیگر از جمله پروفسور لاک و پروفسور ریزتو اعتقاد داشتند چنین بیماری اگر سن بالای ۴۰ سال داشته باشد، احتمال بیماری شدید کبدی در او زیاد است و بیوپسی کبد باید انجام شود تا بتوان در مورد شروع درمان بر طبق شرایط بیمار تصمیم‌گیری کرد. اگر چنین بیماری جوان باشد، وی را با اندازه‌گیری دوره‌ای آنزیمهای کبدی و HBV DNA پیگیری می‌کنند و در صورت بالا رفتن آنزیم کبدی بیوپسی را انجام می‌دهند. در بیمار با HBeAg مثبت با آنزیم کبدی نرمال که برای اولین بار آنزیمهای کبدی بالا پیدا کرده است نیز ممکن است در حال HBeAg seroconversion به صورت خودبه‌خودی باشد. بهتر است در مورد چنین بیماری ۳ تا ۶ ماه صبر کنیم و پس از آن در صورت پایین نیامدن آنزیمهای کبدی و عدم HBeAg serocnversion بیوپسی کبد را انجام دهیم.(۱)

در بیمارانی که تمایل به انجام بیوپسی کبد ندارند و یا موارد منع کاربرد بیوپسی کبد وجود دارد و یافته‌های آزمایشگاهی بینابینی دارند، شاخصهای غیرتهاجمی فیبروز کبد می‌تواند جهت تصمیم‌گیری برای شروع درمان سودمند باشد. به عنوان مثال در مطالعه‌ای که در DDRC انجام شد، در بیماران HBeAg منفی، فرمولی متشکل از تیتر HBV DNA، آلبومین، شمارش پلاکت و آلکالن فسفاتاز توانست فیبروز قابل توجه کبدی را با دقت سطح زیر منحنی ROC برابر ۰/۹۱ در گروه تمرین و ۰/۸۵ در گروه اثبات (validation group) پیش‌بینی کند.(۱۱)

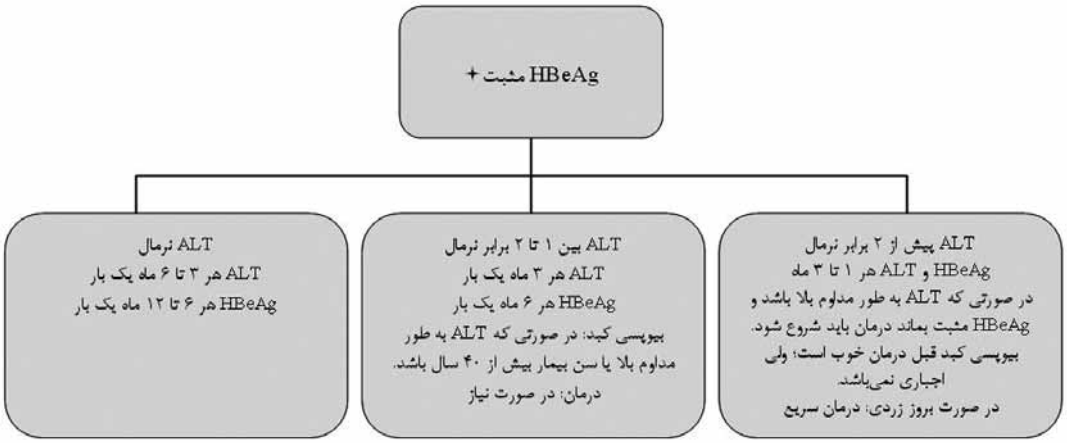
شکلهای ۱ و ۲ به طور خلاصه موارد کاربرد بیوپسی کبد در بیماران HBeAg مثبت و HBeAg منفی را نشان می‌دهند.

درمان هپاتیت مزمن ب

اهداف درمان هپاتیت مزمن ب

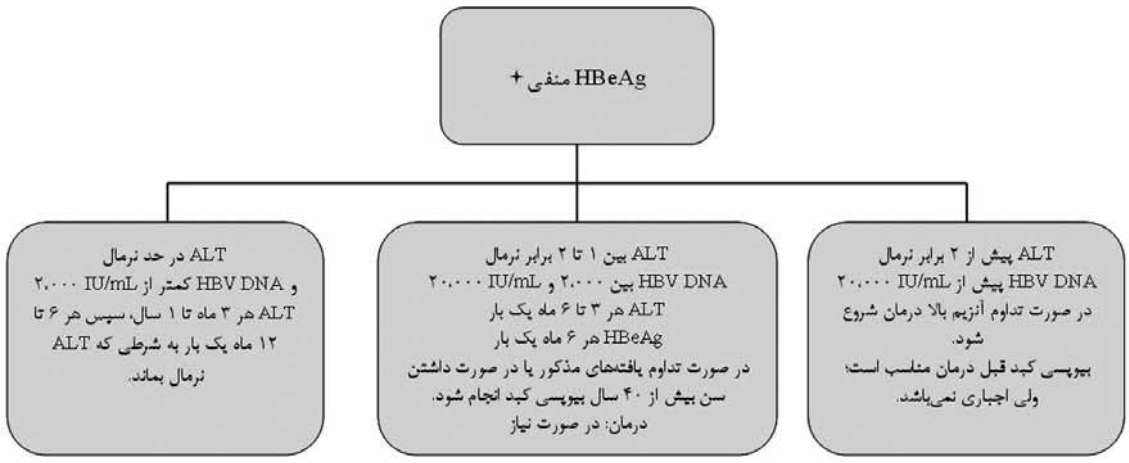
بر خلاف هپاتیت C، ریشه‌کنی کامل ویروس هپاتیت ب از بدن بسیار مشکل و به احتمال زیاد غیرممکن است. هدف نهایی درمان در هپاتیت مزمن ب سرکوب کردن مداوم ویروس در بدن برای پیشگیری از سیروز جبران‌نشده و عوارض آن، پیشگیری از کارسینوم هپاتوسلولر و کاهش مرگ‌ومیر ناشی از عوامل فوق است. با توجه به اینکه ارزیابی بیمار برای دستیابی به این اهداف نیازمند پیگیری او برای سالهای طولانی است، هدفهای فرعی و جانشین مد نظر قرار می‌گیرند.

در بیماران دچار هپاتیت مزمن از نوع HBeAg مثبت، هدف اصلی درمان، منفی شدن HBeAg است. در بیماران دچار هپاتیت مزمن از



شکل ۱: نحوه برخورد با بیمار ناقل مزمن HBV از نوع HBeAg مثبت*

*برای تهیه این شکل از مرجع ۸۵ استفاده شده است.
+ غربالگری از نظر HCC در صورت نیاز انجام می‌شود (به متن مراجعه شود).



شکل ۲: نحوه برخورد با بیمار ناقل مزمن HBV از نوع HBeAg منفی*

*برای تهیه این شکل از مرجع ۸۵ استفاده شده است.
+ غربالگری از نظر HCC در صورت نیاز انجام می‌شود (به متن مراجعه شود).

نوع HBeAg منفی، هدف درمان، نرمال شدن مداوم ALT و سرکوب مداوم ویروس است؛ به طوری که HBV DNA منفی شود و یا به کمتر از ۲۰۰۰ IU/ml برسد.(۲۰)، منفی شدن HBsAg در اثر درمان بسیار ایده‌آل است؛ اگرچه این اتفاق در عده کمی از بیماران رخ می‌دهد.

درمان کدام بیمار لازم است؟

با توجه به اینکه درمان هپاتیت مزمن ب مشکل است و بسیاری از بیماران نیاز به درمان طولانی‌مدت دارند، قیمت داروها بالا است و احتمال رخ دادن مقاومت دارویی نیز وجود دارد، لازم است درمان تنها در بیمارانی شروع شود که واقعاً نیازمند آن هستند. برای تصمیم‌گیری در مورد شروع درمان، وضعیت سریال آنزیمهای کبدی، تیتر HBV DNA، سن بیمار و وضعیت هیستولوژیک کبد باید مد نظر قرار گیرد.

یافته‌های هیستولوژیک کبد در هپاتیتهای مزمن، توسط پاتولوژیستها نمره‌بندی می‌شود. سیستمهای نمره‌دهی متعددی در این زمینه وجود دارد. سیستم مرسوم در ایران و بسیاری از نقاط دنیا سیستم ایشاک (Ishak scoring system) است. بر اساس این سیستم میزان التهاب و نکروز کبدی (grade) و میزان فیبروز کبدی (stage) به طور جداگانه نمره داده می‌شوند. در این سیستم حداکثر grade برابر ۱۸ و حداکثر stage فیبروز کبدی برابر ۶ است.(۲۱)، براساس تعریف کارگاه NIH، میزان grade برابر با ۴ یا بیشتر به عنوان یکی از معیارهای

تشخیص هپاتیت مزمن ب در نظر گرفته شده است.(۱، ۱۳)، ولی ملاک بیماری قابل توجه کبدی در هپاتیت مزمن C میزان stage فیبروز برابر با ۳ یا بیشتر در نظر گرفته شده است.(۲۲)، بیماری که آنزیمهای کبدی بالا، تیتر ویروسی بیش از IU/ml ۲۰,۰۰۰ و فیبروز قابل توجه کبدی (stage برابر با ۳ یا بیشتر) دارد، قطعاً بیماریش جدی است و نیازمند درمان است. برخلاف آن، بیماری که به عنوان مثال آنزیم کبدی نرمال و تیتر ویروسی پایین دارد و stage و grade او در بیوپسی کبد به ترتیب برابر با ۱ و ۳ است، بیماری خفیف دارد و درمان او ضروری نیست. ولیکن بسیاری از بیماران با یافته‌های هیستولوژیک بینابینی نسبت به دو مثال بالا (gray zone) مراجعه می‌کنند. در این شرایط وضعیت سریال آنزیمهای کبدی، تیتر ویروس و سن بیمار نیز باید مد نظر قرار گیرد. به عنوان مثال بیماری که مکرراً آنزیمهای کبدی بیش از دو برابر نرمال، تیتر ویروسی IU/ml ۲۰,۰۰۰ و در بیوپسی کبد stage برابر ۱ و grade برابر ۶ دارد، بهتر است درمان شود. منتها بیمار جوانی با یافته‌های هیستولوژیک مشابه، ولی با آنزیمهای کبدی همیشه نرمال و تیتر ویروسی پایین، بهتر است بدون انجام درمان پیگیری شود. بیماران با آنزیم کبدی بالا و یافته‌های هیستولوژیک خفیف باید از نظر سایر علل مرتبط با بالا رفتن آنزیمهای کبدی (مانند علل دارویی، NASH، الکل، هپاتیت D و ...) بررسی شوند. چنین بیمارانی باید تحت پیگیری دقیق قرار گیرند و اگر در آینده نشانه‌های پیشرفت بیماری کبدی (مثلاً آنزیمهای کبدی بسیار بالا همراه با تیتر ویروسی بالا) در آنها ظاهر شود، ممکن است درمان برای ایشان مد نظر قرار گیرد.(۲۳)

آیا بیماری که آنزیم کبدی همیشه نرمال و stage برابر با ۴ (فیبروز پلی پیشرفته) و یا بالاتر دارد، نیازمند درمان است؟ در مطالعه‌ای که در مورد بیماران با stage برابر ۴ و یا بالاتر که ۲۰٪ از آنها آنزیم کبدی نرمال داشتند، انجام شد ثابت شده است که درمان ضدویروسی می‌تواند جلوی رخ دادن سیروز جبران‌نشده و کارسینوم هپاتوسلولر را بگیرد(۲۴)؛ لذا بهتر است چنین بیمارانی تحت درمان قرار گیرند.

در مورد بیمارانی که آنزیمهای کبدی همیشه نرمال و HBV DNA برابر با IU/ml ۱۰,۰۰۰ دارند ولی stage مساوی با ۳ (فیبروز پلی خفیف) و grade مساوی با ۱۰ در بیوپسی کبد دارند، چه باید کرد؟ در مورد درمان چنین بیمارانی شواهد و مطالعه کافی وجود ندارد. لذا نظر اعضای پانل در این مورد سوال شد. بین اعضای پانل در این زمینه اختلاف نظر وجود داشت. تعدادی از اعضای پانل اعتقاد داشتند باید چنین بیماری را پیگیری کرد و درمان را تنها زمانی شروع نمود که بیمار آنزیمهای کبدی بالا پیدا کند. ولی برخی دیگر (مانند پروفسور ریزتو و پروفسور لاک) اعتقاد داشتند بهتر است چنین بیماری درمان شود.

توصیه: تصمیم‌گیری در مورد درمان بر مبنای سن بیمار، میزان سریال ALT سرم، تیتر HBV DNA سرم و یافته‌های هیستولوژیک کبد انجام می‌شود. لازم است بیماران با آنزیم کبدی بالا (به صورت مداوم یا متناوب)، در صورتی که فیبروز کبدی متوسط (stage برابر با ۲ یا بالا تر) و یا التهاب کبدی قابل توجه (grade برابر با ۶ یا بالاتر) داشته باشند، تحت درمان قرار گیرند (III). اگر بیماران با آنزیم کبدی نرمال فیبروز کبدی پیشرفته (stage برابر با ۴ یا بیشتر) داشته باشند، باید تحت درمان قرار گیرند (III). بیماران با آنزیم کبدی نرمال و stage برابر با ۳ بهتر است تحت درمان قرار گیرند(III).

داروهای تأییدشده برای درمان هپاتیت مزمن ب★

تاکنون شش دارو برای درمان هپاتیت مزمن ب توسط FDA مورد تأیید قرار گرفته است: اینترفرون آلفا، پگ‌اینترفرون آلفا، لامیوودین، آدفوویر (adefovir dipivoxil با نام تجاری Hepsera) انتکاویر (entecavir با نام تجاری Baraclude) و تلبیوودین (telbivudine با نام تجاری Tyzeka).

مزایای اینترفرون مشخص بودن طول دوره درمان با این دارو و عدم بروز مقاومت دارویی است. مصرف اینترفرون در بیماران با سیروز جبران‌نشده ممنوع است. اصلی‌ترین عوارض آن علائم مشابه آنفلوانزا، سایتوپنی و بیماریهای اتوایمیون تیروئید است.

داروهای خوراکی نوکلئوزیدی (یا نوکلئوتیدی) عارضه قابل توجهی ندارند. اگرچه مواردی از نفروتوکسیسیته با دوزهای بالای آدفوویر گزارش شده است، با دوز به کار رفته در هپاتیت مزمن ب (روزانه ۱۰ میلی‌گرم) عارضه قابل توجه کلیوی مشاهده نمی‌شود.

مهمترین مزیت لامیوودین قیمت ارزان آن می‌باشد و مهمترین ضرر این دارو احتمال بالای بروز مقاومت دارویی است. لامیوودین سریعتر از آدفوویر موجب سرکوب سطح سرمی ویروس می‌شود. انتکاویر حتی از لامیوودین نیز بهتر و قویتر سطح سرمی HBV DNA را سرکوب می‌کند. ضمناً موارد مقاومت دارویی به آدفوویر، انتکاویر و تلبیوودین کمتر از لامیوودین است.

سه داروی آدفوویر، انتکاویر و تلبیوودین قیمت بسیار بالایی دارند و اکثر بیماران ایرانی توانایی مالی تهیه این داروها را ندارند. اخیراً آدفوویر هندی (با نام تجاری Adesera) در ایران با قیمت ارزان در دسترس قرار گرفته است. اگرچه تمام مطالعات آدفوویر بر روی Hepsera انجام شده، و مؤثر بودن Adesera در مطالعات دقیق ثابت نشده است، ولی با توجه تجربه شخصی متخصصین کبد در کشور در طول یک سال اخیر، به نظر می‌رسد Adesera نیز در درمان بیماران با هپاتیت مزمن ب مؤثر باشد.

دوز و نحوه تجویز داروهای مذکور در درمان هپاتیت مزمن ب به شرح زیر است:

اینترفرون آلفا: ۱۰ میلیون واحد تزریق زیرجلدی سه بار در هفته در

★ دکتر مهدی محمدنژاد (نویسنده مقاله) اعلام می‌کند هیچ گونه ارتباط یا علائق اقتصادی با هیچ یک از شرکتهای دارویی یا تجاری ندارد.

بیماران HBeAg مثبت و ۳ تا ۶ میلیون واحد سه بار در هفته در بیماران HBeAg منفی.(۲۵)

پگ‌اینترفرون آلفا ۲α (Pegasys): ۱۸۰ میکروگرم تزریق زیرجلدی یک بار در هفته.

لامیوودین: ۱۰۰ میلی‌گرم روزانه خوراکی.

آدفوویر: ۱۰ میلی‌گرم روزانه خوراکی.

انتکاویر: ۰/۵ میلی‌گرم روزانه خوراکی برای بیمارانی که قبلاً داروی خوراکی ضدویروسی مصرف نکرده‌اند و ۱ میلی‌گرم روزانه در بیمارانی که مقاوم به لامیوودین می‌باشند.

تلبیوودین: ۶۰۰ میلی‌گرم روزانه خوراکی.

در مورد طول مدت درمان در قسمتهای بعدی توضیح داده خواهد شد.

درمان هپاتیت مزمن ب از نوع HBeAg مثبت

هر یک از شش داروی مذکور را می‌توان برای این بیماران به کار برد. اینترفرون آلفا موجب منفی شدن HBeAg (HBeAg loss) در ۳۳٪ بیماران می‌شود.(۲۶)، بیماران دارای ALT بالاتر و HBV DNA پایین‌تر، بهتر به درمان پاسخ می‌دهند.(۲۴)، میزان منفی شدن HBeAg با پگ‌اینترفرون نیز در همین حدود (۳۴٪) است.(۲۷)، درمان یک‌ساله با لامیوودین نیز در ۳۲٪ موارد موجب منفی شدن HBeAg و در ۱۷٪ موارد موجب منفی شدن HBeAg به علاوه مثبت شدن HBeAb (HBeAg seroconversion) می‌شود.(۲۸)، ادامه درمان تا ۳ سال موجب افزایش موارد HBeAg seroconversion تا ۴۰٪ می‌شود و ادامهٔ آن تا ۵ سال و این موارد را تا ۵۰٪ افزایش می‌دهد.(۲۹ و ۳۰)

متأسفانه درمان با لامیوودین تا ۱ و ۵ سال، موجب ایجاد مقاومت دارویی به ترتیب در ۱۴٪ و ۶۹٪ موارد می‌شود.(۳۱)

درمان یک‌ساله با آدفوویر نیز موجب HBeAg loss در ۲۴٪ و HBeAg seroconversion در ۱۲٪ بیماران و درمان سه ساله با این دارو موجب HBeAg seroconversion در ۴۶٪ بیماران می‌شود.(۳۲)، میزان موارد مقاومت دارویی به آدفوویر با یک‌سال درمان بسیار نادر است؛ ولی مقدار آن پس از سه سال درمان به ۱۱٪ و پس از پنج سال درمان به ۲۹٪ می‌رسد.(۳۳)، در بیمارانی که پس از یک سال درمان، همچنان HBV DNA بالایی دارند، احتمال پیدایش مقاومت دارویی در آینده (۴۲) بیشتر است.(۳۴)

انتکاویر بسیار قویتر از لامیوودین است و بیش از ده برابر موجب کاهش HBV DNA سرم می‌شود. البته درمان یک‌ساله با انتکاویر تنها در ۲۲٪ بیماران موجب HBeAg loss می‌شود.(۳۵)، درمان سه‌ساله با آن نیز موجب HBeAg loss در ۳۳٪ بیماران و HBV DNA PCR منفی در ۹۰٪ بیماران می‌گردد.(۳۶)، در بیمارانی که قبلاً لامیوودین دریافت نکرده بودند، هیچ موردی از مقاومت دارویی با انتکاویر پس از دو سال درمان گزارش نشده است (۳۷)؛ اما در بیمارانی که از قبل به لامیوودین مقاوم بودند، در صورت دریافت انتکاویر، پس از دوسال درمان ۹٪ مقاومت به انتکاویر (۳۸) و پس از سه سال درمان ۳۲٪ مقاومت به آن گزارش شده است.(۳۹)، با توجه به قیمت بالای انتکاویر در حال حاضر، نمی‌توان استفاده معمول از این دارو را در ایران توصیه کرد. توصیه زیر بر اساس شواهد ذکرشده در بالا و نظر اعضای پانل ارائه شده است.

توصیه: برای درمان هپاتیت ب نوع HBeAg مثبت، در بیمارانی که جوانتر هستند، تیتر HBV DNA پایین‌تر و ALT بالاتری دارند استفاده از اینترفرون آلفا (برای ۱۶ هفته) یا پگ‌اینترفرون آلفا (برای ۴۸ هفته) به عنوان خط اول درمان توصیه می‌شود (II). در سایر بیماران، استفاده از آدفوویر به عنوان خط اول درمان ارجح است.

درمان با آدفوویر را باید تا زمانی ادامه داد که HBeAg منفی شود و شش ماه پس از آن نیز ادامه یابد (I). جهت بررسی احتمال پیدایش مقاومت دارویی، اندازه‌گیری تیتر HBV DNA هر شش ماه در طول درمان با داروهای خوراکی (مانند آدفوویر) توصیه می‌شود (II).

درمان هپاتیت مزمن ب از نوع HBeAg منفی

هر یک از شش داروی تأییدشده را می‌توان برای این بیماران به کار برد. اینترفرون آلفا موجب پاسخ به درمان ۴۰ تا ۹۰٪ بیماران در انتهای درمان می‌شود. با این حال موارد عود بیماری پس از قطع درمان، بسیار شایع است به طوری که تنها در ۲۰ تا ۳۰٪ بیماران، پاسخ مداوم پس از قطع درمان دیده می‌شود.(۴۰ و ۴۱)، پیش‌بینی‌کننده‌های پاسخ مداوم به اینترفرون در بیماران HBeAg منفی عبارتند از: طول مدت درمان بیشتر (یک تا دوسال)، نرمال شدن سریع آنزیمها بر روی درمان و سن کمتر.(۴۰ و ۴۱)، شایان ذکر است که برخلاف بیماران HBeAg مثبت، در بیماران HBeAg منفی سطح سرمی بالای ALT پیش‌بینی‌کننده پاسخ مداوم به اینترفرون نیست.(۴۰ و ۴۱)، درمان یک‌ساله با پگ‌اینترفرون نیز موجب پاسخ ویرولوژیک مداوم (HBV DNA منفی دو سال پس از قطع درمان) در ۲۳٪ از بیماران و منفی شدن HBsAg در ۶٪ از آنها می‌شود. به نظر می‌رسد درمان ترکیبی با دو داروی پگ‌اینترفرون و لامیوودین سود چندانی نسبت به درمان با پگ‌اینترفرون به‌تنهایی نداشته باشد.(۴۳)، شایان ذکر است پاسخ به اینترفرون یا پگ‌اینترفرون در بیماران با ژنوتیپ D ویروس هپاتیت ب کمتر از سایر ژنوتیپ‌ها است.(۴۴ و ۴۵)، با توجه به اینکه ژنوتیپ غالب HBV در ایران ژنوتیپ D است (۹ و ۱۰)، این نکته باید در تصمیم‌گیری درمانی با اینترفرون یا پگ‌اینترفرون در بیماران ایرانی مد نظر قرار گیرد.

درمان یک‌ساله با لامیوودین موجب بهبود بیوشیمیایی و ویرولوژیک حدود ۷۰ تا ۹۰٪ بیماران می‌شود (۴۶)؛ اما اغلب بیماران پس از قطع دارو دچار عود بیماری می‌شوند. در مطالعه اخیر، موارد عود بیماری پس از

قطع درمان، تنها در نیمی از بیمارانی که به مدت دوسال تحت درمان با لامیوودین بودند و در این دوره مکرراً HBV DNA منفی داشتند رخ داده است.(۴۷)، البته نتیجه این مطالعه باید در مطالعات بعدی تحت بررسی مجدد قرار گیرد. متأسفانه در بیماران HBeAg منفی هر چه طول مدت درمان با لامیوودین طولانی‌تر شود، موارد عود بیماری در حین درمان (virologic breakthrough) افزایش می‌یابد که علت آن بروز موارد مقاومت به لامیوودین است. به عنوان مثال پاسخ ویرولوژیک به لامیوودین از ۸۱٪ در سال اول، به ۶۱٪ در سال دوم، ۵۲٪ در سال سوم و ۳۹٪ در سال چهارم کاهش می‌یابد.(۴۸)، با توجه به موارد کمتر مقاومت به آدفوویر، نتایج پاسخ به درمان با آدفوویر در بیماران HBeAg منفی بهتر است. با مصرف آدفوویر پاسخ ویرولوژیک به درمان از ۵۱٪ در سال اول، به ۷۱٪ در سال دوم و ۷۹٪ در سال سوم افزایش می‌یابد. در سالهای چهارم و پنجم نیز پاسخ ویرولوژیک به ترتیب در ۷۸٪ و ۶۷٪ بیماران دیده می‌شود.(۴۹ و ۵۰)، یافته‌های فوق مؤید این مطلب است که آدفوویر به علت بروز موارد کمتر مقاومت به آن در درمانهای طولانی‌مدت بیماران HBeAg منفی، پاسخ ویرولوژیک بهتری نسبت به لامیوودین ایجاد کرده است و داروی ارجح به شمار می‌رود. البته یکی از مشکلات آدفوویر این است که سرعت ایجاد پاسخ ویرولوژیک با آن آهسته‌تر از لامیوودین است، در نتیجه موارد پاسخ به درمان با آن در سال اول کمتر از درمان با لامیوودین است؛ اگرچه این میزان در سالهای بعد بالاتر می‌رود. البته پس از مصرف ۲ یا ۳ سال آدفوویر، بیشتر بیماران پس از قطع درمان دچار عود بیماری می‌شوند.(۴۹)، در مطالعه جدیدی نشان داده شده است که می‌توان درمان را در آن دسته از بیمارانی که پس از ۴ تا ۵ سال از مصرف آدفوویر همچنان PCR منفی دارند، قطع کرد؛ زیرا تقریباً در ۷۰٪ ایشان عود بیماری مشاهده نشده است.(۵۱)، علاوه بر آن ممکن است درمان پنج‌ساله با آدفوویر موجب منفی شدن HBsAg در ۱۴٪ بیماران شود.(۵۱)، درمان چهار تا پنج‌ساله با آدفوویر می‌تواند برگشت فیبروز کبدی را نیز در بیش از نیمی از بیماران به دنبال داشته باشد.(۵۲)

درمان بیماران HBeAg منفی با انتکاویر به مدت یک سال موجب منفی شدن HBV DNA در ۹۰٪ بیماران می‌شود (۵۳)؛ اگرچه قطع انتکاویر پس از درمان یک‌ساله موجب عود بیماری در اکثر بیماران می‌گردد.(۵۳)، درمان با این دارو برای دو سال نیز منفی شدن HBV DNA را در ۹۴٪ بیماران سبب می‌شود.(۵۴)، در بیمارانی که قبلاً لامیوودین دریافت نکرده بودند مقاومت به انتکاویر با درمانهای یک یا دوساله گزارش نشده است. نکات فوق مؤید برتری قابل توجه انتکاویر در مقایسه با لامیوودین در درمان بیماران HBeAg منفی است؛ بنابراین انتکاویر یکی از بهترین داروهای خط اول درمان بیماران مبتلا به هپاتیت ب از نوع HBeAg منفی است که به علت قیمت بسیار بالای آن، استفاده معمول از آن در ایران توصیه نمی‌شود. درمان یک‌ساله با تلبیوودین نیز موجب منفی شدن HBV DNA در ۸۸٪ موارد می‌شود؛ البته در ۲٪ مورد مقاومت دارویی نیز مشاهده شده است.(۵۵ و ۵۶)، با توجه به قیمت بالای تلبیوودین و فقدان مطالعات کافی در مورد آن، استفاده معمول از این دارو در ایران توصیه نمی‌شود. توصیه زیر بر اساس شواهد ذکرشده و نظر اعضای پانل ارائه شده است.

توصیه: داروی آدفوویر به عنوان خط اول درمان در بیماران مبتلا به هپاتیت ب از نوع HBeAg منفی در ایران توصیه می‌شود (II). جهت بررسی احتمال بروز مقاومت دارویی، بهتر است سطح سرمی HBV DNA هر ۶ ماه یک بار در حین درمان کنترل شود. طول دقیق مدت درمان با آدفوویر نامشخص است. در صورتی که HBsAg بر روی درمان با آدفوویر منفی شود می‌توان دارو را قطع کرد.

می‌توان با احتیاط در بیماران غیر سیروزی که پس از ۴ تا ۵ سال درمان با آدفوویر همچنان HBV DNA منفی و ALT نرمال دارند، درمان را قطع کرد. البته با توجه به اینکه احتمال عود بیماری در حدود ۳۰٪ این بیماران وجود دارد، باید چنین بیمارانی پس از قطع درمان نیز تحت پیگیری دوره‌ای با آزمونهای عملکرد کبدی و تیتر HBV DNA سرم قرار گیرند (II).

همچنین بیمارانی که تیتر HBV DNA آنها ۶ ماه پس از شروع درمان، همچنان بالا مانده یا به کمتر از ۲ لگاریتم در مبنای ۱۰ (یعنی به کمتر از یک‌صدهزارم مقدار اولیه) کاهش پیدا نکرده است، فاقد پاسخ به درمان (primary non-responder) محسوب می‌شوند. بهتر است رژیم دارویی چنین بیمارانی تغییر کند و یا داروی آنتی‌ویرال دوم به آن اضافه شود (III).

اگرچه لامیوودین خط اول درمان نمی‌باشد، در حال حاضر تعداد قابل توجهی از بیماران با HBeAg منفی در کشور ما تحت درمان با این دارو قرار دارند. لازم است این بیماران لامیوودین را برای چند سال مصرف کنند. طول دقیق مدت درمان با لامیوودین نامشخص است. در صورتی‌که HBsAg بر روی درمان با لامیوودین منفی شود می‌توان دارو را قطع کرد.

در بیماران سیروزی قطع لامیوودین یا آدفوویر ممکن است خطرناک باشد و باعث تشدید بیماری کبدی شود؛ بنابراین در چنین بیمارانی باید دارو را تا زمان منفی شدن HBsAg ادامه داد و در صورت بروز مقاومت دارویی، داروی دوم ضدویروسی را به درمان اضافه کرد (II).

در بیمارانی که تحت درمان با لامیوودین یا آدفوویر قرار دارند لازم است تیتر HBV DNA به طور دوره‌ای (هر ۶ ماه یک بار) جهت بررسی از نظر مقاومت دارویی کنترل شود. در بیماران HBeAg منفی که جوانتر هستند و تیتر HBV DNA پایین‌تری دارند می‌توان به طور متناوب از اینترفرون (به مدت ۴۸ هفته) یا پگ‌اینترفرون (به مدت ۴۸ هفته) به عنوان خط اول درمان استفاده کرد (II).

درمان بیماران دچار مقاومت دارویی

با مصرف هر یک از داروهای خوراکی ضدویروس هپاتیت ب

(آنالوگ‌های نوکلئوزیدی یا نوکلئوتیدی) ممکن است مقاومت دارویی به طور بالقوه رخ دهد. در بیمارانی که دچار مقاومت دارویی می‌شوند بهبود هیستولوژیک ناشی از درمان متوقف می‌شود و در تعدادی از ایشان بدتر شدن وضع هیستولوژیک کبد نیز رخ می‌دهد.(۵۷، ۵۸ و ۵۹)، علاوه بر این، احتمال رخ دادن کارسینوم هپاتوسلولر و مرگ‌ومیر بیماران سیروزی که دچار مقاومت دارویی می‌شوند بالاتر می‌رود.(۶۰)

سه تعریف را باید در بیماران با مقاومت دارویی مد نظر قرار داد: مقاومت ژنوتیپی (genotypic resistance) به مواردی اطلاق می‌شود که موتاسیون ایجادکننده مقاومت دارویی (به عنوان مثال موتاسیون YMDD به دنبال مصرف لامیوودین) با PCR یا روشهای دیگر یافت شود. عود ویرولوژیک در روی درمان (virologic breakthrough) به مواردی اطلاق می‌شود که بیمار در حال مصرف داروی ضدویروسی است و تیتر سرمی HBV DNA بیش از ده برابر نسبت به حداقل سطح ویروسی قبلی در حین درمان بالاتر می‌رود. عود بیوشیمیایی در حین درمان (biochemical breakthrough) به مواردی اطلاق می‌شود که ALT پس از نرمال شدن با درمان، مجدداً در حین آن بالا برود.(۶۱)، لازم است دو واژه relapse و breakthrough را از یکدیگر افتراق دهیم. به عنوان مثال در بیماری که در حین مصرف لامیوودین سطح سرمی HBV DNA پایینی دارد و مدتی پس از قطع این دارو سطح سرمی HBV DNA او بالا می‌رود، relapse رخ می‌دهد و مقاومت دارویی محسوب نمی‌شود. در چنین بیماری ممکن است شروع مجدد لامیوودین موجب پایین آمدن مجدد HBV DNA شود. در حالی که در بیماران دچار virologic breakthrough در حین درمان، سطح سرمی HBV DNA هنگام مصرف لامیوودین بالا می‌رود.

در بیمارانی که دچار مقاومت دارویی می‌شوند، ابتدا مقاومت ژنوتیپی (genotypic resistance) و پس از مدتی virologic breakthrough و درنهایت (پس از چند ماه یا یکی دو سال) biochemical breakthrough رخ می‌دهد.(۵۸)، آیا لازم است پس از بروز مقاومت ژنوتیپی و یا virologic breakthrough درمان ضدویروسی دوم شروع شود و یا اینکه باید منتظر رخ دادن biochemical breakthrough باشیم و در آن زمان درمان جدید را شروع کنیم؟ اخیراً مشخص شده است که بهتر است درمان ضدویروسی دوم پس از رخ دادن مقاومت ژنوتیپی و یا virologic breakthrough شروع شود؛ زیرا احتمال پاسخ به درمان در بیمارانی که پس از رخ دادن biochemical breakthrough تحت درمان قرار گرفته‌اند، کاهش می‌یابد.(۶۲)

بیماران دچار مقاومت دارویی به لامیوودین

هر چه طول درمان با لامیوودین بیشتر شود احتمال بروز مقاومت دارویی بالاتر می‌رود. درمان یک‌ساله با لامیوودین موجب ایجاد مقاومت دارویی به آن در ۱۴٪ موارد می‌شود و احتمال مقاومت دارویی پس از ۵ سال درمان به ۶۹٪ افزایش می‌یابد.(۳۱)، هرچه کاهش سطح ویروس سریعتر و بهتر رخ دهد احتمال مقاومت دارویی در آینده کمتر خواهد بود. احتمال رخ دادن مقاومت دارویی در آینده برای بیمارانی که در شش ماه اول پس از شروع لامیوودین، HBV DNA منفی پیدا کنند تنها ۸٪ است، اما بیمارانی که شش ماه پس از شروع درمان HBV DNA بیش از ۱۰,۰۰۰ copies/ml دارند به احتمال ۶۴٪ در چند سال آینده به لامیوودین مقاوم خواهند شد.(۶۳)، آدفوویر در درمان بیماران مقاوم به لامیوودین کاملاً مؤثر است.(۶۴)، مصرف آدفوویر به‌تنهایی در بیماران مقاوم به لامیوودین، موجب بروز مقاومت به آدفوویر در ۱۵٪ موارد در طی دو سال آینده می‌شود، در حالی که مصرف همزمان آدفوویر و لامیوودین کاهش ۴درصدی موارد مقاومت به آدفوویر را سبب می‌شود.(۶۵)، بنابراین در بیماران دچار مقاومت به لامیوودین، مصرف همزمان آدفوویر و لامیوودین بهتر از مصرف آدفوویر به‌تنهایی است.

گاه هنگام ارزیابی بیماران مبتلا به هپاتیت ب با بیمارانی برخورد می‌کنیم که از ابتدا بیماری خفیفی در بیوپسی کبد داشته‌اند و ضرورت زیادی برای شروع درمان ضدویروسی برای آنها وجود نداشته است، اما چون از قبل برای ایشان لامیوودین تجویز شده است، در حال حاضر به لامیوودین مقاوم شده‌اند. در چنین بیمارانی معمولاً قطع لامیوودین بی‌خطر است و می‌توان درمان را متوقف کرد.(۶۶ و ۶۷)، البته باید این بیماران با اندازه‌گیری آنزیمهای کبدی و تیتر HBV DNA تحت پیگیری قرار گیرند؛ زیرا گاه مواردی از flare up بیماری کبدی پس از قطع لامیوودین در بیماران مقاوم به آن گزارش شده است.(۶۸)، بدیهی است در بیماران دچار فیبروز پیشرفته کبدی یا سیروز، در صورت رخ دادن مقاومت به لامیوودین شروع فوری آدفوویر ضروری است.

ممکن است مصرف لامیوودین به‌تنهایی تا مدتی پس از بروز مقاومت به آن، موجب سرکوب جمعیتی از ویروسها که مقاوم نشده‌اند (wild type virus) شود (۶۹)، اما اغلب پس از گذشت زمان، جمعیت ویروسهای مقاوم جهش‌یافته در بدن بیمار غالب می‌شود و مصرف لامیوودین به‌تنهایی سودمند نخواهد بود.(۷۰)

انتکاویر نیز در بیماران مقاوم به لامیوودین مؤثر است.(۷۱)، اما تجویز آن در بیماران مقاوم به لامیوودین، موجب بروز مقاومت به انتکاویر در ۹٪ از بیماران پس از دوسال درمان (۳۸) و در ۳۲٪ از موارد پس از سه سال درمان می‌شود.(۳۹)، پس به علت وجود مقاومت متقابل ★ بین این دو دارو، انتکاویر انتخاب مناسبی برای بیماران مقاوم به لامیوودین نمی‌باشد.

تنوفوویر (tenofovir) داروی مناسبی در درمان بیماران دچار مقاومت به لامیوودین است. در مطالعات انجام‌شده بر روی بیماران مقاوم به لامیوودین، تنوفوویر از آدفوویر نیز قویتر و مؤثرتر بوده است.(۷۲)، پیش‌بینی می‌شود در آینده نزدیک تنوفوویر جایگزین آدفوویر در درمان

★ Cross resistance

بیماران مقاوم به لامیوودین شود. البته هنوز تنوفوویر تأییدیه FDA را به این منظور دریافت نکرده است.

توصیه: در بیماران مصرف‌کننده لامیوودین، کنترل دوره‌ای تیتر HBV DNA (ترجیحاً هر شش ماه یک بار) با روش real time PCR برای پیدا کردن موارد virologic breakthrough لازم است (II). در بیمارانی که از ابتدا بیماری خفیف کبدی داشته‌اند و شروع درمان برای آنها ضرورت زیادی نداشته‌است، می‌توان لامیوودین را پس از رخ دادن virologic breakthrough قطع کرد. چنین بیمارانی باید با کنترل دوره‌ای ALT و سطح سرمی HBV DNA پیگیری شوند (II). بدیهی است در صورت تشدید بیماری کبدی باید چنین بیمارانی آدفوویر دریافت کنند. البته در بیمارانی که در بدو درمان با لامیوودین فیبروز قابل توجه کبدی یا سیروز داشته‌اند، بهتر است پس از رخ دادن virologic breakthrough منتظر نمانیم و آدفوویر را زودتر شروع کنیم (II). در بیماران مقاوم به لامیوودین، مصرف همزمان لامیوودین و آدفوویر بهتر از مصرف تنهای آدفوویر است (II).

بیماران دچار مقاومت دارویی به آدفوویر

موارد مقاومت دارویی به آدفوویر با یک سال درمان بسیار نادر است؛ ولی پس از سه سال درمان مقاومت دارویی به ۱۱٪ و پس از پنج سال درمان به ۲۹٪ می‌رسد.(۳۳)، احتمال بیمارانی که پس از یک سال درمان همچنان HBV DNA بالا داشته باشند برای اینکه در آینده مقاومت دارویی پیدا کنند بیشتر است.(۳۴)، اگرچه هنوز مطالعه بزرگ درمانی در بیماران مقاوم به آدفوویر منتشر نشده است، گزارشهای پراکنده نشان‌دهندهٔ این مطلب هستند که چنین بیمارانی به لامیوودین پاسخ می‌دهند.(۷۳ و ۷۴)

توصیه: مصرف همزمان آدفوویر و لامیوودین در بیمارانی که حین درمان با آدفوویر، به این دارو مقاومت پیدا کرده‌اند توصیه می‌شود (III).

بیماران دچار مقاومت چندداروییی

با زیاد شدن موارد مصرف آنالوگ‌های نوکلئوزیدی (یا نوکلئوتیدی)، گاه با موارد مقاومت چندداروییی برخورد می‌کنیم. به عنوان مثال بیماری ابتدا تحت درمان با لامیوودین بوده و روی درمان با این دارو دچار virologic breakthrough شده و سپس برای وی آدفوویر شروع شده است. ممکن است تا مدتی سطح ویروس سرکوب شود و بیمار پس از چند سال، حین مصرف آدفوویر نیز virologic breakthrough پیدا کند. درمان چنین بیمارانی بسیار مشکل است و هنوز درمان استانداردی برای ایشان پیدا نشده است. ممکن است برای چنین بیماری، در صورتی که سیروز و یا فیبروز پیشرفته کبدی داشته باشد، درمانهای تجربی مانند تنوفوویر و یا ترکیب دو داروی تنوفوویر و emtricitabine (با نام تجاری Truvada) به کار رود. البته چنین داروهایی قیمت بسیار بالایی دارند و پیش‌بینی می‌شود بیماران پس از چند سال به این داروها نیز مقاوم شوند.

پیشگیری از بروز مقاومت دارویی

پروفسور لاک توصیه کردند در کشورهایی مانند ایران که امکان تهیه داروهای گران‌قیمت برای اکثر بیماران وجود ندارد، بهترین استراتژی برای پیشگیری از موارد مقاومت چندداروییی این است که اصلاً از ابتدا درمانی برای بیمارانی که بیماری خفیف کبدی دارند و درمان آنها خیلی ضروری نیست، شروع نشود.

استراتژیهای دیگری را نیز می‌توان برای کاهش موارد مقاومت دارویی به کار برد؛ از آنجا که احتمال مقاومت به لامیوودین زیاد است، بهتر است به عنوان خط اول درمان به کار نرود. همین طور بهتر است داروهایی (مانند لامیوودین و انتکاویر) که با یکدیگر مقاومت متقابل دارند به طور همزمان مصرف نشوند. همچنین مصرف تنهای آدفوویر در بیمارانی که قبلاً لامیوودین دریافت کرده و به این دارو مقاوم شده‌اند، احتمال مقاومت چند دارویی را بالا می‌برد (۶۵) و بهتر است در این بیماران لامیوودین و آدفوویر همزمان مصرف شوند.

درمان سیروز در زمینه هپاتیت ب

بیماران سیروزی را می‌توان به دو دسته جبران‌شده و جبران‌نشده تقسیم کرد. در سیروز جبران‌شده هنوز آسیت ایجاد نشده است و اختلال شدید عملکرد کبدی وجود ندارد. در حالی که در سیروز جبران‌نشده آسیت رخ می‌دهد و آزمونهای عملکرد کبدی (مانند آلبومین، PT و بیلی‌روبین) مختل هستند. ثابت شده است که لامیوودین می‌تواند از رخ دادن کارسینوم هپاتوسلولر و یا مرگ‌ومیر در بیماران با سیروز جبران‌شده پیشگیری کند.(۲۴)، حتی بیمارانی که بر روی درمان به لامیوودین مقاومت پیدا کرده بودند سرنوشت بهتری نسبت به بیماران دریافت‌کننده پلاسبو داشتند.(۲۴)، در بیماران مبتلا به سیروز جبران‌نشده نیز درمان ضدویروسی با لامیوودین (۷۵) یا آدفوویر (۷۶) می‌تواند جلوی پیشرفت بیشتر بیماری کبدی را بگیرد و حتی موجب بهبود عملکرد کبدی شود. به‌ندرت مواردی نیز از بهبود هیستولوژیک سیروز کبدی در اثر درمان ضدویروسی گزارش شده است.(۷۷ و ۷۸)، استفاد از اینترفرون در بیماران مبتلا به سیروز جبران‌نشده در زمینه هپاتیت ب ممنوع است و حتی در بیماران مبتلا به سیروز جبران‌شده نیز استفاده از داروهای ضدویروسی خوراکی ارجح است.(۶۱)

با توجه به اینکه بیماران سیروزی نیازمند درمان طولانی و به مدت نامعلوم با داروی ضدویروسی خوراکی هستند، آدفوویر به عنوان خط اول درمان، مناسبتر از لامیوودین است؛ اما همان طور که قبلاً ذکر شد

سرعت اثر آدفوویر کندتر از لامیوودین است و در بیماران مبتلا به سیروز جبران‌نشده که کاهش سریع سطح ویروس ضروری است، این نگرانی در مورد آدفوویر وجود دارد. بعضی مؤلفین پیشنهاد کرده‌اند که تجویز دو داروی لامیوودین و آدفوویر در بیماران مبتلا به سیروز جبران‌نشده، از ابتدا به صورت همزمان شروع شوند.(۶۱)، با این روش هم سطح ویروس سریعتر پایین می‌آید و هم مقاومت دارویی، کمتر رخ می‌دهد. در این مورد از اعضای پانل سوال شد. با توجه به فقدان شواهد کافی در این زمینه بین اعضای پانل اختلاف نظر بود. بعضی از اعضای پانل مانند پروفسور لاک ترجیح می‌دادند از ابتدا در بیماران مبتلا به سیروز جبران‌نشده، ترکیبی از دو داروی لامیوودین و آدفوویر را به کار ببرند.

در اغلب مطالعات انجام‌شده در مورد بیماران سیروزی، بیماران دارای تیتر ویروس بیش از ۱۰,۰۰۰ یا ۱۰۰,۰۰۰ copies/ml تحت درمان قرار گرفته‌اند. با این حال بهتر است با توجه به درگیری شدید کبدی در این بیماران، موارد دارای HBV DNA مثبت (با هر مقدار تیتر) تحت درمان ضدویروسی قرار گیرند.(۶۱)، در مورد درمان ضدویروسی بیماران مبتلا به سیروز جبران‌نشده که HBsAg مثبت و HBV DNA منفی دارند از اعضای پانل سوال شد و ایشان موافق درمان ضدویروسی در این بیماران نبودند.

توصیه: بیماران سیروزی دارای HBV DNA مثبت (با هر مقدار تیتر) باید با داروی ضدویروسی تحت درمان قرار گیرند (III). آدفوویر در ایران به عنوان خط اول درمان، در بیماران مبتلا به سیروز جبران‌شده، توصیه می‌شود (II). در بیماران مبتلا به سیروز جبران‌نشده بهتر است دو داروی لامیوودین و آدفوویر را از ابتدا به طور همزمان شروع کرد (III). برای بررسی از نظر virologic breakthrough باید تیتر HBV DNA هر شش ماه بر روی درمان کنترل شود. باید در بیماران سیروزی که حین مصرف تنهای آدفوویر دچار virologic breakthrough می‌شوند لامیوودین به‌سرعت به رژیم درمانی اضافه شود (III). در آن دسته از بیماران سیروزی نیز که حین مصرف تنهای لامیوودین دچار virologic breakthrough می‌شوند به‌سرعت آدفوویر به رژیم درمانی اضافه شود (III). در تمام بیماران سیروزی باید غربالگری کارسینوم هپاتوسلولر AFP و سونوگرافی کبد، هر شش ماه یک بار انجام شود (II). کلیه بیماران سیروزی باید جهت بررسی از نظر وجود واریس مری تحت آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی قرار گیرند (III). کلیه بیماران مبتلا به سیروز جبران‌نشده نیز باید با معرفی به مرکز پیوند کبد، از این نظر بررسی گردند (I).

ناقلان هپاتیت ب تحت شیمی‌درمانی

به احتمال ۲۰ تا ۵۰٪ ممکن است هپاتیت ب، در صورتی که ناقلان HBV تحت شیمی‌درمانی یا درمانهای سرکوب‌کننده ایمنی قرار بگیرند، مجدداً فعال شود.(۷۹)، گاه ممکن است فعال شدن مجدد هپاتیت ب در این بیماران موجب بروز زردی و پیشرفت بیماری کبدی شود. حتی گاه ممکن است سیستم ایمنی افرادی که HBsAg منفی و HBcAb مثبت دارند پس از شیمی‌درمانی، ضعیف شوند و ویروس HBV مجدداً فعال و HBsAg ایشان مثبت گردد.(۷۷)، داروی Rituximab، که یک آنتی‌بادی مونوکلونال ضدCD20 است، همین طور کورتیکوستروئیدها بیش از سایر داروهای سرکوب‌کننده ایمنی با احتمال فعال شدن مجدد ویروس هپاتیت ب همراه می‌باشند.(۸۰)، در این شرایط شروع لامیوودین به صورت پروفیلاکسی می‌تواند جلوی فعال شدن هپاتیت ب را بگیرد.(۸۱)، بهتر است یک هفته قبل از شروع شیمی‌درمانی و یا شروع دوز بالای کورتیکوستروئید در بیمارانی که جزو ناقلان غیرفعال هپاتیت ب هستند، لامیوودین شروع شود.(۸۲)، بهترین طول دوره درمان با لامیوودین برای این بیماران نامشخص است. در بیشتر مطالعات قبلی لامیوودین یکی دو ماه پس از اتمام شیمی‌درمانی قطع شده است؛ بنابراین بهتر است در این بیماران لامیوودین تا شش هفته پس از قطع شیمی درمانی ادامه یابد.(۲ و ۸۳)، خوشبختانه در این موارد که طول مدت مصرف لامیوودین کوتاه است احتمال رخ دادن مقاومت دارویی کم می‌باشد.

ممکن است هپاتیت ب در بیمارانی که قبل از شروع شیمی‌درمانی سطوح بالاتری از HBV DNA دارند، پس از قطع لامیوودین مجدداً فعال شود (۸۴)، پس لازم است در بیمارانی که سطوح بالای HBV DNA و یا بیماری پیشرفته کبدی دارند داروی ضدویروسی برای مدت طولانی‌تری ادامه یابد. برخی محققین پیشنهاد کرده‌اند برای چنین بیمارانی که به مدت طولانی‌تری داروی ضدویروسی دریافت می‌کنند آدفوویر بهتر از لامیوودین است.(۵۷)، البته مدرک و شاهد کافی در این مورد وجود ندارد.

توصیه: برای ناقلان غیرفعال HBV که قرار است تحت شیمی‌درمانی قرار بگیرند لازم است لامیوودین یک هفته قبل از شیمی‌درمانی شروع شود و حداقل تا شش هفته پس از قطع آن ادامه یابد (II). پیگیری این بیماران با اندازه‌گیری آنزیمهای کبدی پس از قطع لامیوودین لازم است (II). در بیمارانی که قبل از شیمی‌درمانی سطوح بالای HBV DNA و یا بیماری پیشرفته‌تر کبدی دارند باید داروی آدفوویر شروع شود و طول مدت درمان مانند درمان بیماران هپاتیت مزمن ب تنظیم گردد (II). لامیوودین در بیمارانی که پیش‌بینی می‌شود طول درمان آنها کمتر از یک سال باشد و آدفوویر در مواردی که پیش‌بینی می‌شود درمان بیش از یک سال ادامه یابد، ارجح است. در ناقلان هپاتیت ب که قرار است شیمی‌درمانی شوند اینترفرون آلفا توصیه نمی‌شود.

نتیجه‌گیری

این راهنمای درمانی بر اساس بهترین شواهد موجود و نظر اعضای پانل به گونه‌ای تهیه شد که بهترین درمان را بر اساس امکانات موجود

در کشور به بیماران ارائه کند.

با توجه به اینکه تحقیقات در زمینه درمان هپاتیت مزمن ب به‌سرعت در حال پیشرفت است و با توجه به اینکه ممکن است در آینده داروهای جدیدتر (به‌ویژه تنوفوویر و انتکاویر) با قیمت ارزان در کشور در دسترس بیماران قرار بگیرد، بی‌تردید توصیه‌های این راهنمای درمانی در سالهای آینده تغییراتی خواهند داشت.

References

1- Lok AS, McMahon BJ. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34: 1225-41.
2. Liaw YF, Leung N, Lau GK, Merican I, McCaughan G, Gane E, *et al.* Asian-Pacific consensus update working party on chronic hepatitis B. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Int* 2005; 25: 472-89.
3. EASL International consensus conference on hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39S1: 3-25.
4. Lok AS, McMahon BJ. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology* 2004; 39: 857-61.
5. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *J Hepatol* 2003; 39: 64-9.
6. Massarrat MS, Tahaghoghi-Mehrizi S. Iranian national health survey: a brief report. *Arch Iran Med* 2002; 5: 73-9.
7. Pourshams A, Nasiri J, Mohammadkhani A, Nasrollahzadeh D. Hepatitis B in Gonbad-Kavoos: Prevalence, risk factors, and intrafamilial spreading. *Govaresh* 2004; 9: 222-5.
8. Hosseini Asl SK, Avijgan M, Mohamadnejad M. High prevalence of HBV, HCV, and HIV infections in gypsy population residing in Shar-e-Kord. *Arch Iran Med* 2004; 7: 20-2.
9. Alavian SM, Keyvani H, Rezai M, Ashayeri N, Sadeghi HM. Preliminary report of hepatitis B virus genotype prevalence in Iran. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5211-3.
10. Mohamadkhani A, Poustchi H, Bowden S, Montazeri G, Ayres A, Devill P, *et al.* Clinical significance of hepatitis B virus genotype, precore and core promoter mutations among Iranian patients with a range of liver disease. *Govaresh* 2006; 11 (Suppl 1): 59.
11. Mohamadnejad M, Montazeri G, Fazlollahi A, Zamani F, Nasiri J, Nobakht H, *et al.* Noninvasive markers of liver fibrosis and inflammation in chronic hepatitis B-virus related liver diseases. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2537-45.
12. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, Roumeliotou-Karayannis A, Gerin JL, Purcell RH. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. *Gastroenterology* 1987; 92: 1844-50.
13. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000--summary of a workshop. Gastroenterology 2001; 120: 1828-53.
14. Chu CJ, Hussain M, Lok ASF. Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 2002; 36: 1408-15.
15. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-In HBV (the REVEAL-HBV) Study Group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006; 130: 678-86.
16. Moghani Lankarani M, Alavian SM, Manzoori Joybari H. Anti HAV antibody in HBV carriers. *Govaresh* 2004; 9: 237-41.
17. Lok AS, Lai CL, Wu PC. Prevalence of isolated antibody to hepatitis B core antigen in an area endemic for hepatitis B virus infection: implications in hepatitis B vaccination programs. *Hepatology* 1988; 8: 66-70.
18. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 1449-57.
19. Kaserer K, Fiedler R, Steindl P, Müller CH, Wrba F, Ferenci P. Liver biopsy is a useful predictor of response to interferon therapy in chronic hepatitis C. *Histopathology* 1998; 32: 454-61.
20. Mohanty SR, Kupfer SS, Khiani V. Treatment of chronic hepatitis B. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 446-58.
21. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, *et al.* Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696-9.
22. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seef LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147-71.
23. Hadziyannis SJ, Papatheotoridis GV, Vassilopoulous D. Precore mutant chronic hepatitis B-Approach to management. *Med Gen Med* 2003; 5: 1.
24. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrel G, Lee CZ, Yuen H, *et al.* Lamivudine for patients with chronic hepatitis B, and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521-31.
25. Manesis EK, Hadziyannis SJ. Interferon-alpha treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2001; 121: 101-9.
26. Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med* 1993; 119: 312-23.
27. Lau GK, Piratvisuth YT, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, *et al.* Peginterferon alfa-2a, lamivudine and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2682-95
28. Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, *et al.* A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B.

N Engl J Med 1998; 339: 61-8.
29. Leung NWY, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY, *et al.* Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001; 33: 1527-32.
30. Guan R, Lai CL, Liaw YF, *et al.* Efficacy and safety of 5 years lamivudine treatment of Chinese patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: A 60-A 61.
31. Liaw YF. Results of lamivudine in Asian trials. Proceedings of EASL International Consensus Conference on Hepatitis B: 2002 September 13-14; Geneva. Geneva: European Association for the Study of the Liver.
32. Marcellin P, Chang T, Lim S, *et al.* Increasing serologic, virologic and biochemical response over time to adefovir dipivoxil (ADV) 10 mg in HBeAg chronic hepatitis B (CHB) patients (abstr). *J Hepatol* 2005; 42: 31.
33. Hadziyannis S, Tassopoulos N, Chang TT, *et al.* Long-term adefovir dipivoxil treatment induces regression of liver fibrosis in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: results after 5 years of therapy (abstr). *Hepatology* 2005; 42: 754 A.
34. Locarnini S, Qi W, Arterburn S, *et al.* Incidence and predictors of emergence of adefovir resistant HBV during four years of adefovir dipivoxil (ADV) therapy for patients with chronic hepatitis B (CHB) (abstr). *J Hepatol* 2005; 42: 17.
35. Chang T, Gish R, De Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, *et al.* A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1001-10.
36. Chang TT, Chao YC, Kaymakoglu S, *et al.* Entecavir maintained virologic suppression through 3 years of treatment in antiviral-naive HBeAg-positive patients. Program and abstracts of the 57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; October 27-31, 2006; Boston, Massachusetts. Abstract 109.
37. Gish RG, Chang TT, De Man RA, *et al.* Entecavir results in substantial virologic and biochemical improvement and HBeAg seroconversion through 96 weeks of treatment in HBeAg(+) chronic hepatitis B patients (study ETV-022) (abstr). *Hepatology* 2005; 42: 267 A.
38. Colonno R, Rose R, Levine S, *et al.* Entecavir two year resistance update: no resistance observed in nucleoside naïve patients and low frequency resistance emergence in lamivudine refractory patients (abstr). *Hepatology* 2005; 42: 573 A-574 A.
39. Colonno RJ, Rose RE, Pokornowski K, *et al.* Assessment at three years shows high barrier to resistance is maintained in entecavir-treated nucleoside naïve patients while resistance emergence increases over time in lamivudine refractory patients [abstract]. *Hepatology* 2006; 44 (Suppl 1): 229 A-230 A.
40. Manesis EK, Hadziyannis SJ. Interferon-alpha treatment and retreatment of hepatitis B e antigennegative chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2001; 121: 101-9.
41. Lampertico P, Del Ninno E, Vigano M, Romeo R, Donato MF, Sablon E, *et al.* Long-term suppression of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B by 24-month interferon therapy. *Hepatology* 2003; 37: 756-63.
42. Marcellin P, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, Piratvisuth T, *et al.* The majority of patients wit HBeag-negative chronic hepatitis B treated with peginterferon alpha-2a (40 KD) [Pegasys®] sustain responses two years post-treatment. *J Hepatol* 2006; 44 (Suppl 2): S 275.
43. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, *et al.* Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Eng J Med* 2004; 351: 1206-17.
44. Erhardt A, Blondin D, Hauck K, Sagir A, Kohnle T, Heintges T, *et al.* Response to interferon alfa is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D. *Gut* 2005; 54: 1009-13.
45. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, *et al.* Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 123-9.
46. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, Heathcote J, Buti M, Goldin RD, *et al.* Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen negative/ hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999; 29: 889-96.
47. Fung SK, Wong F, Hussain M, Lok S. Sustained response after a 2-year course of lamivudine treatment of hepatitis B e antigennegative chronic hepatitis B. *J Viral Hepatol* 2004; 11: 432-8.
48. Gaia S, Marzano A, Smedile A, Barbon V, Abate ML, Olivero A, *et al.* Four years of treatment with lamivudine: clinical and virological evaluations in HBe antigen-negative chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 281-7.
49. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, *et al.* Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2673-81.
50. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, *et al*. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006; 131: 1743-51.
51. Hadziyannis SJ, Sevastianos V, Rapti IN, Tassopoulos N. Sustained biochemical and virologic remission after discontinuation of 4 to 5 years of adefovir dipivoxil (ADV) treatment in HBeAg-negative chronic hepatitis B. Program and abstracts of the 57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; October 27-31, 2006; Boston, Massachusetts. Abstract 114.
52. Hadziyannis *et al.* AASLD 2005. Abstract LB14.
53. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, *et al.* Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1011-26.
54. Shouval D, Akarca US, Hatzis G, Kitis G, Lai CL, Cheinquier H, *et al.* Countinued virologic and biochemical improvement through 96 weeks of entecavir treatment in HBeAg(-) chronic hepatitis B patients (Study ETV-027). *J Hepatol* 2006; 44 (Suppl 2): S 21
55. Thongsawat S, Lai CL, Gane E, Chao G, Fielman B, Brown N. Telbivudine displays consistent antiviral efficacy across patient subgroups for the treatment of chronic hepatitis B: results from the GLOBE study. *J Hepatol* 2006; 44 (Suppl 2): S 49.
56. Hou JL, Yin YK, Xu DZ, *et al.* A phase III comparative trial of telbivudine and lamivudine for treatment of chronic

hepatitis B in Chinese patients: first-year results. Program and abstracts of the 2006 Shanghai-Hong Kong International Liver Congress; March 25-28, 2006; Shanghai, China. Abstract 180.
57. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papaioannou C. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 32: 847-51.
58. Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papadimitropoulos V, Hadziyannis SJ. Course of virologic breakthroughs under long-term lamivudine in HBeAg-negative precore mutant HBV liver disease. *Hepatology* 2002; 36: 219-26.
59. Locarnini S, Hatzakis A, Heathcote J, Keeffe EB, Liang TJ, Mutimer D, *et al.* Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2004; 9: 679-93.
60. Di Marco V, Marzano A, Lampertico P, Andreone P, Santantonio T, Almasio PL, *et al.* Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. *Hepatology* 2004; 40: 883-91.
61. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SB, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, *et al.* A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: An update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 936-62.
62. Lampertico P, Vigano M, Manenti E, Iavarone M, Lunghi G, Colombo M. Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotypic resistance to lamivudine. *Hepatology* 2005; 42: 1414-9.
63. Yuen MF, Sablon E, Hui CK, Yuan HJ, Decraemer H, Lai CL. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 2001; 34: 785-91.
64. Peters M, Hann HW, Martin P, Heathcote EJ, Buggisch P, Rubin R, *et al.* Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine resistance and chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2004; 126: 91-101.
65. Lampertico P, *et al.* EASL 2006. Abstract 116.
66. Liaw YF, Chien RN, Yeh CT. No benefit to continue lamivudine therapy after emergence of YMDD mutations. *Antiv Ther* 2004; 9: 257.
67. Wong VW, Chan HL, Wong ML, Leung N. Is it safe to stop lamivudine after the emergence of YMDD mutants during lamivudine therapy for chronic hepatitis B? (abstract). *J Hepatol* 2002; 36: 177.
68. Honkoop P, Niesters HG, de Man RA, Osterhaus AD, Schalm SW. Lamivudine resistance in immunocompetent chronic hepatitis B. Incidence and patterns. *J Hepatol* 1997; 26: 1393-5.
69. Atkins M, Hunt CM, Brown N, *et al.* Clinical significance of YMDD mutant hepatitis B virus (HBV) in a large cohort of lamivudine-treated hepatitis B patients (abstract). *Hepatology* 1998; 28: 319.
70. Dienstag JL, Cianciara J, Karayalcin S, Kowdley KV, Willems B, Plisek S, *et al.* Durability of serologic response after lamivudine treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2003; 37: 748-55.
71. Chang TT, Gish RG, Hadziyannis SJ, Cianciara J, Rizzetto M, Schiff ER, *et al.* A dose-ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in Lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients. *Gastroenterology* 2005; 129: 1198-209.
72. van Bommel F, Wunsche T, Mauss S, Reinke P, Bergk A, Schurmann D, *et al. Hepatology* 2004; 40: 1421-5.
73. Lim SG, Hadziyannis S, Tassopoulos N, *et al.* Clinical profile of HBeAg- chronic hepatitis B patients with adefovir dipivoxil resistance mutations (abstract). *J Hepatol* 2005; 42 (Suppl 2): 184 A.
74. Locarnini S, Qi W, Arterburn S, *et al.* Incidence and predictors of emergence of adefovir resistant HBV during four years of adefovir dipivoxil (ADV) therapy for patients with chronic hepatitis B (CHB) (abstr). *J Hepatol* 2005; 42: 17.
75. Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B, Pomier-Layrargues G, Fenyves D, Bilodeau M, *et al.* Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 31: 207-10.
76. Schiff E, Lai CL, Neuhaus P, *et al.* Adefovir dipivoxil (ADV) provides significant clinical benefit, reduces MELD score and prevents transplantation in chronic hepatitis B patients waitlisted for liver transplantations (OLT) with lamivudine resistance (LAM-R) (abstr). *J Hepatol* 2005; 42: 5.
77. Dienstag J, Goldin R, Heathcote EJ, Hann HW, Woessner M, Stephenson SL, *et al*. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003; 124: 105-17.
78. Malekzadeh R, Mohamadnejad M, Rakhshani N, Nasseri-Moghaddam S, Merat S, Tavangar SM, *et al.* Reversibility of cirrhosis in chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 344-7.
79. Simpson ND, Simpson PW, Ahmed AM, Nguyen MH, Garcia G, Keeffe EB, *et al.* Prophylaxis against chemotherapy-induced reactivation of hepatitis B virus infection with lamivudine. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 68-71.
80. Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, Au YW, Yueng YH, Leung AY, *et al.* Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006; 131: 59-68.
81. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, Cheng HC, Au WY, Lai LS, *et al.* Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003; 125: 1742-9.
82. Kohrt HE, Ouyang DL, Keeffe EB. Systematic review: lamivudine prophylaxis for chemotherapy induced reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1003-16.
83. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006; 43: 209-20.
84. Hui CK, Cheung WW, Au WY, Lie AK, Zhang HY, Yueng YH, *et al.* Hepatitis B reactivation after withdrawal of pre-emptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy. *Gut* 2005; 54: 1597-603.
85. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-39.

Guidelines on The Management of Chronic Hepatitis B in Iran

Iranian Association of Gastroentrology and Hepatology
Undersecretary of Health, Ministry of Health and Medical Education

ABSTRACT

Chronic hepatitis B is caused by persistent infection with the hepatitis B virus (HBV). Chronic infection has a variable course after several decades resulting in cirrhosis in up to one-third of patients and liver cancer in a proportion of those with cirrhosis. Currently, there are six approved therapies for hepatitis B: interferon alpha, pegylated interferon alpha, and four nucleos(t)ide analogues: lamivudine, adefovir (Hepsera), entecavir (Baraclude) and telbivudine (Tyzeka). These drugs can not eradicate HBV. Thus, clinical benefit is dependent upon the ability to maintain sustained suppression of HBV replication. However, long-term treatment with nucleos(t)ide analogues is associated with increasing rates of drug resistance, and the newer anti-HBV drugs are very expensive in Iran, and most patients can not afford to pay for the newer drugs.

Given the difficulties on the management of HBV infection, and diverse practices of the physicians on this management in the country, the development of a guideline for the management of chronic hepatitis B in Iran was urgently needed.

This guideline is based on the best available evidences as well as expert recommendations on the management of chronic hepatitis B in Iran, and is approved by the Iranian Association of Gastroenterology and Hepatology. *Govaresh/* Vol. 11, No. 4, Winter 2006; 259-272

Mohamadnejad M
Digestive Disease Research Center, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Gastrointestinal and Liver Disease Research Center, Iran University of Medical Sciences

Corresponding Author:
Mehdi Mohamadnejad M.D., Digestive Disease Research Center, Shariati Hospital, Karger-e-Shomali Ave., Tehran, Iran.
Tel: +98 21 88019008
Fax: +98 21 88012992
E-mail: mehdim@ams.ac.ir