



وزارت بهداشت و آموزش پزشکی ایران



TAGH

راهنمای درمان هیپاتیت مزمن ب

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



تهران، خیابان کارگر شمالی، جنب مرکز قلب تهران

کوچه شهرپور، شماره ۱۳، واحد ۱

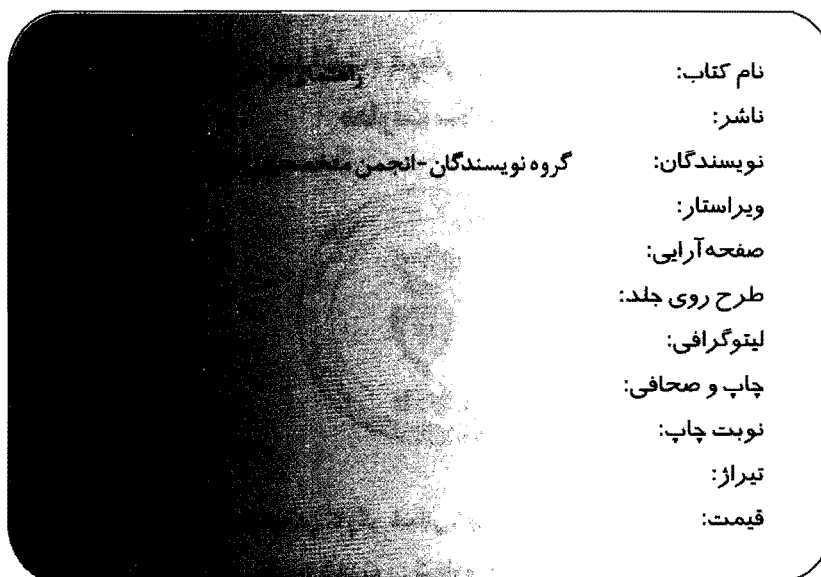
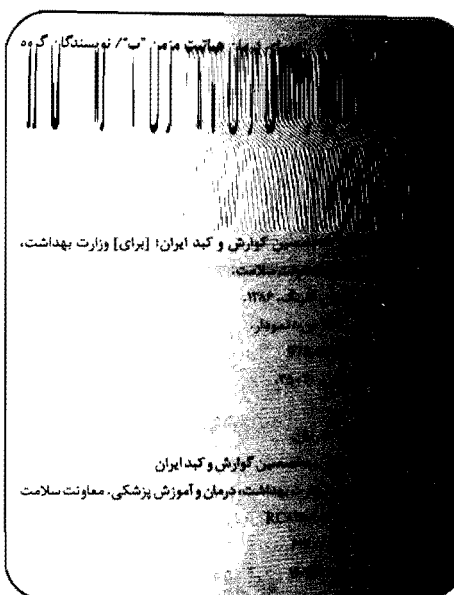
تلفن و نمابر: ۸۸ ۳۳ ۵۰ ۶۱-۳

website: www.iagh.org

e-mail: info@iagh.org



شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۵۰۶۰۰۰۲-۷ ISBN: 978-600-5060-02-7



هرگونه استفاده از مطالب این کتاب با ذکر منبع بلامانع است.



تهران، خیابان انقلاب، خیابان فخررازی، خیابان لبافی‌نژاد، شماره ۱۷۰



اعضای پانل مشارکت‌کننده در تهیه راهنمای درمانی:

- ▶ Prof. Reza Malekzadeh,
- ▶ Prof. Seyed Moayed Alavian,
- ▶ Prof. Rahim Aghazadeh,
- ▶ Prof. Anna SF Lok,
- ▶ Prof. Mario Rizzetto,
- ▶ Prof. Jens Rasenack,
- ▶ Prof. William Carman,
- ▶ Prof. Tarik Asselah,
- ▶ Dr. Mehdi Mohammadnejad

تهیه و تنظیم: دکتر مهدی محمدنژاد

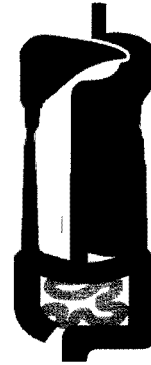
نشانی: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان شریعتی، مرکز تحقیقات

بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران

تلفن: ۸۸۰۱۹۰۰۸

نمابر: ۸۸۰۱۲۹۹۲

نشانی الکترونیک: mehdim@ams.ac.ir



مقدمه

در سالهای اخیر پیشرفتهای چشمگیری در تشخیص و درمان هپاتیت مزمن ب به دست آمده و هر چند سال یک بار تغییر و تحولات قابل توجهی را در نحوه درمان چنین بیمارانی به دنبال داشته است. 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 درمان مشاهده می شود. علاوه بر این بسیاری از داروهای جدید قیمت بسیار بالایی دارند و اکثر بیماران ایرانی ناتوان از تهیه آنها هستند. همچنین نحوه درمان بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن ب در بین پزشکان کشور بسیار متفاوت و مطرح کننده سوالات بسیاری برای آنان است. همین 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 شناخته شده جهانی در این زمینه از جمله پروفیسور ریزتو از ایتالیا، پروفیسور کارمن از انگلیس، پروفیسور راسنیک از آلمان، پروفیسور عسله از فرانسه و پروفیسور ملک زاده از ایران در پانلی در کنگره گوارش ایران در مشهد در آذر ماه ۸۵ شرکت کردند و سوالات مهم و بحث انگیز متعددی که پاسخ آنها به راحتی در مقالات مرتبط چاپ شده یافت نمی شود از اعضای پانل پرسیده شد. علاوه بر این نظرات پروفیسور لاک از آمریکا نیز در مورد سوالات مطرح شده از طریق پست الکترونیک دریافت شد. این راهنمای درمان بر اساس یافته های تحقیقات اخیر در زمینه هپاتیت ب و همین طور طبق نظرات افراد مذکور تهیه شده و به موارد معدود اختلاف نظر بین اعضای پانل نیز اشاره کرده است.

شایان ذکر است که در صورت ارائه تحقیقات جدیدتر در طی سالهای آینده، همین طور در صورت ارائه داروهای جدید و ارزانتر در کشور، بازبینی توصیه های این راهنمای درمان در سالهای آینده ضروری است.

در هر قسمت از این راهنمای درمان، توصیه های مرتبط لازم عنوان شده است. درجه بندی توصیه ها بدین گونه است: توصیه درجه I؛ توصیه بر مبنای مطالعات متعدد تصادفی دو سو کور یا متا آنالیزهای معتبر، توصیه درجه II؛ توصیه بر مبنای



حداقل یک مطالعه وسیع با طراحی مناسب با/بدون گروه شاهد، مطالعات گروهی و یا مورد-شاهدی، توصیه درجه III؛ توصیه بر مبنای مطالعات توصیفی و یا تجربه شخصی صاحب نظران (experts).

اپیدمیولوژی

حدود ۳۵۰ میلیون نفر در دنیا مبتلا به عفونت مزمن با HBV می باشند. (۵)، در مطالعاتی که ۷ سال قبل در ایران انجام شد، ۱/۷٪ از مردم کشور به این عفونت دچار بودند. (۶)، البته شیوع عفونت در مناطق مختلف کشور متفاوت است و حدود ۴/۵٪ از اهالی گنبد کاووس (۷) و ۱۵٪ از کولیهای مقيم اطراف شهرکرد (۸) مبتلا به عفونت مزمن HBV هستند. ویروس هپاتیت B، هشت ژنوتیپ را شامل می شود. ژنوتیپ D، ژنوتیپ غالب HBV در ایران است (۹ و 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 می شود. (۱۲)، نوزادانی که از مادران مبتلا به هپاتیت مزمن ب متولد می شوند اغلب در صورت ابتلا به ویروس HBV، HBeAg مثبت، آنزیم نرمال، تیتروویروس بالا و بیماری خفیف در بیوپسی کبد دارند. به این مرحله، فاز تحمل ایمنی (immune tolerant phase) گفته می شود. ممکن است این مرحله تا دهه دوم و سوم زندگی به طول بینجامد. پس از این مرحله، آنزیمهای کبدی تعدادی از بیماران در حالی که هنوز HBeAg مثبت دارند، بالا می رود و در بیوپسی کبد بیشتر آنان بیماری قابل توجه و شدید کبدی مشاهده می شود. به این مرحله، هپاتیت مزمن ب از نوع HBeAg-مثبت (HBeAg positive chronic hepatitis B) گفته می شود. ممکن است در صورت طولانی شدن این مرحله، فیبروز پیشرفته کبدی و یا سیروز ایجاد شود. پس از این مرحله به طور خودبه خود یا با درمان، HBeAg منفی و HBeAb مثبت می شود و اصطلاحاً HBeAg seroconversion رخ



می دهد. پس از این، تیتر ویروس در اکثر بیماران پایین می آید، آنزیمهای کبدی طبیعی می شوند و شدت بیماری کبدی نیز کاهش می یابد. به چنین بیمارانی، ناقلین غیر فعال ویروس هپاتیت ب (inactive HBV carrier) گفته می شود. این بیماران، پیش آگهی خوبی دارند و ممکن است پس از چند دهه به دلایل دیگری غیر از علل کبدی فوت کنند. با این حال تعدادی از این بیماران در حالی که HBeAg منفی دارند، تیتر ویروسی بالایی پیدا می کنند و آنزیمهای کبدی ایشان بالا می رود و در پیروسی کبد، بیماری قابل توجه کبدی را نشان می دهند. این گروه از بیماران، مبتلایان هپاتیت مزمن ب از نوع HBeAg منفی (HBeAg negative chronic hepatitis B) نامیده می شوند. ممکن است بیماری چنین بیمارانی به سمت سیروز و یا کارسینوم هپاتوسلولر (HCC) پیشرفت کنند. در واقع اکثر بیماران سیروزی ناشی از HBV، دارای HBeAg منفی هستند.

معیارهای تشخیصی برای هر یک از مراحل بیماری بر اساس تعریف کارگاه NIH در جدول ۱ دیده می شود. (۱۳)، شایان ذکر است که گاه در بیماران HBeAg منفی افتراق بین ناقلین غیر فعال از بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن دشوار می شود، چرا که ممکن است در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن از نوع HBeAg منفی، تیتر HBV DNA سرم نوسانهای زیادی داشته باشد و گاه تیتر ویروس نیز پایین تر از $100,000 \text{ IU/ml}$ ($20,000 \text{ IU/ml}$) شود. به عنوان مثال در مطالعه ای، دوسوم بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن از نوع HBeAg منفی و تمام ناقلین غیر فعال، دارای تیتر ویروسی کمتر از $100,000 \text{ copies/ml}$ بوده اند. (۱۴)، بنابراین بررسی سطح ویروس به تنهایی برای افتراق این دو گروه کافی نیست و ممکن است اندازه گیری سریال ALT و حتی گاه بیوپسی کبد برای این کار مورد نیاز باشد.

شایان ذکر است که در سیر بالینی عفونت HBV، میزان بالای سطح سرمی HBV DNA یکی از مهمترین عوامل پیش بینی کننده 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 و 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 نرمال (به طور مداوم) • فقدان فیبروز یا التهاب شدید در بیوپسی کبد^ا
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 سرم بالا (به طور 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 سرم بالا (به طور مداوم یا متناوب) • فیبروز یا التهاب قابل توجه در بیوپسی کبد

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

^ا بیوپسی کبد در ناقلین غیرفعال HBV الزامی نمی‌باشد (به متن مراجعه شود).

* در بیماران با هپاتیت مزمن از نوع HBeAg-منفی، تیتراژ 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. گرفتن شرح حال (شامل سابقه خانوادگی و سابقه مصرف الکل) و انجام معاینه جسمانی، آزمایشهای عملکرد کبدی و بررسی از نظر سایر بیماریهای مزمن کبدی (هپاتیت C، هپاتیت D و کبد چرب غیرالکلی) ضروری است. لازم است غربالگری کارسینوم هپاتوسلولر به ویژه 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 سونوگرافی کبد و اندازه گیری آلفا فتوپروتئین هر شش ماه یک

جدول ۲: ارزیابی بیمار مبتلا به عفونت مزمن با HBV*

ارزیابیهای اولیه در فرد مبتلا به عفونت مزمن با HBV
• شرح حال و معاینه جسمانی • HBeAg و HBeAb • AST, ALT, Alkaline phosphatase, Bilirubin, PT, Albumin و CBC • quantitative HBV DNA ترجیحاً به 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 دوره ای بیمار بدون درمان
• اندازه گیری دوره ای AST و ALT هر ۶ تا ۱۲ ماه یک بار • با بالا رفتن آنزیمهای کبدی اندازه گیری quantitative HBV DNA به روش PCR و بررسی از نظر سایر علل بالا رفتن آنزیمهای کبدی • غربالگری دوره ای HCC در بیماران در معرض خطر بالا

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



بار انجام می‌شود. البته باید در نظر داشت که در ناقلین 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 بررسی PCR به صورت کیفی (qualitative HBV DNA PCR) در ارزیابی بیمار مبتلا به عفونت مزمن HBV ارزشی ندارد، زیرا این آزمون نمی‌تواند ناقلین غیرفعال HBV را از بیماران دچار هپاتیت مزمن ب افتراق دهد. لازم است میزان کمی ویروس (quantitative HBV DNA)، ترجیحاً به روش real time PCR اندازه‌گیری شود. این روش مقادیر بسیار کم ویروس (حدود ۱۰۰۰ copies/ml و تقریباً معادل ۲۰۰ IU/ml) را اندازه‌گیری می‌کند. در صورتی که میزان ویروس کمتر از این مقدار باشد نتیجه آزمون منفی (یا غیرقابل اندازه‌گیری - undetectable) گزارش می‌شود.

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

قطع مصرف الکل باید به تمام بیماران مبتلا به عفونت مزمن HBV (به ویژه 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. آزمایش غربالگری برای HBV شامل آزمایش‌های HBsAg و HBsAb است. افراد مستعد 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 دارند (isolated anti-HBc). در عده‌ای از این افراد، آزمایش مثبت کاذب است. عده‌ای دیگر سابقه قبلی تماس با HBV را دارند و یا ممکن است سطوح بسیار پایین ویروس در بدن ایشان وجود



داشته باشد (low level HBV infection). علاوه بر این ممکن است در موارد نادری در مراحل اولیه ورود ویروس HBV به بدن، anti-HBc از نوع IgM تنها نشانه سرولوژیک ابتلا به HBV باشد. نشان داده شده است که تزریق واکسن ضد HBV موجب مثبت شدن HBsAb در ۵۰ تا ۸۰ درصد افرادی که تنها دارای anti-HBc مثبت هستند، می شود (۱۷)؛ بنابراین بهتر است به این افراد نیز واکسن ضد HBV تزریق شود.

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 ناقلین غیرفعال HBV نیز ممکن است در هر زمانی دچار بیماری فعال کبدی و هپاتیت مزمن ب از نوع HBeAg-منفی گردند.

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 سانتی متر طول داشته باشند (۱۸) و حداقل شامل شش تا هشت فضای پورت باشد. (۱۹)، با توجه به اینکه شاخصهای سرمی و رادیولوژیک متعددی به عنوان جایگزین بیوپسی کبد تحت مطالعه قرار گرفته‌اند، هنوز هیچ مارکری نتوانسته است به طور کامل جایگزین بیوپسی کبد شود. طبیعی بودن ALT نمی تواند 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 طبیعی دارای فیبروز قابل توجه کبدی (Ishak stage ≥ 3) بودند. (۱۱)، البته تنها حدود ۲٪ از بیماران با آنزیم طبیعی و HBV DNA کمتر از ۱۰,۰۰۰ copies/ml دارای فیبروز قابل توجه کبدی بودند. (۱۱)

اعضای پانل معتقد بودند در بیماران دارای آنزیم کبدی همیشه نرمال همراه با تیتراژ HBV DNA کمتر از ۱۰,۰۰۰ copies/ml (۲۰۰۰ IU/ml)، پیگیری دوره‌ای با آنزیمهای



کبدی بدون انجام بیوپسی کافی است. ضمناً تمامی اعضای پانل، به جز یک نفر، معتقد بودند در بیمارانی که به احتمال قوی بیماری شدید کبدی دارند (بیماران با آنزیمهای کبدی بالا و تیتراژ HBV DNA بیش از $20,000 \text{ IU/ml}$) بهتر است بیوپسی کبد قبل از درمان انجام شود. البته بدیهی است در صورتی که این بیماران تمایل به بیوپسی کبد نداشته باشند، درمان بدون انجام بیوپسی انجام خواهد شد. بیشترین سودمندی بیوپسی کبد مربوط به بیمارانی است که یافته‌های آزمایشگاهی بینابینی (borderline) دارند. به عنوان مثال بیمار دارای ALT برابر 50 IU/ml (با حد اکثر نرمال 40 IU/ml) و تیتروویروس $10,000 \text{ IU/ml}$ باید تحت بیوپسی کبد قرار گیرد و در صورتی که در بیوپسی دارای بیماری شدید کبدی 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 کبدی، در چند نوبت نرمال و تیتروویروس $10,000 \text{ IU/ml}$ است، بعضی از اعضای پانل به انجام بیوپسی کبد عقیده‌ای نداشتند و با اندازه‌گیری دوره‌ای آنزیمهای کبدی، چنین بیماری را پیگیری می‌کردند. برخی دیگر از جمله پروفیسور لاک و پروفیسور ریز تو اعتقاد داشتند اگر چنین بیماری سن بالای ۴۰ سال داشته باشد احتمال بیماری شدید کبدی بیشتر است و بیوپسی کبد را انجام می‌دهند تا در مورد شروع درمان تصمیم‌گیری کنند. 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 انجام می‌دهند.

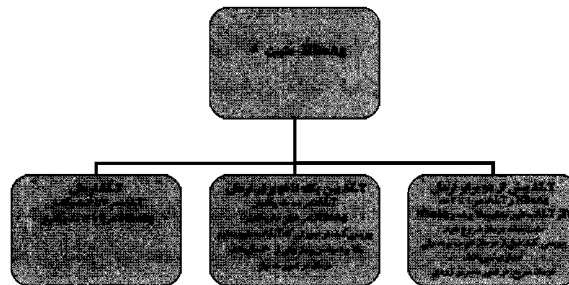
علاوه بر این ممکن است بیمار دارای HBeAg مثبت با آنزیم کبدی نرمال که برای اولین بار آنزیمهای کبدی بالا پیدا کرده است، در حال HBeAg seroconversion به حالت خودبه‌خود باشد. بهتر است در مورد چنین بیماری ۳ تا ۶ ماه صبر کنیم و پس از آن در صورت پایین نیامدن آنزیمهای کبدی و فقدان HBeAg seroconversion بیوپسی کبد را انجام دهیم. (۱)

در بیمارانی که تمایل به انجام بیوپسی کبد ندارند و یا موارد منع کاربرد بیوپسی کبد و یافته‌های آزمایشگاهی بینابینی دارند، شاخصهای غیرتهاجمی فیبروز کبد می‌توانند برای تصمیم‌گیری در مورد شروع درمان سودمند باشند. به عنوان مثال



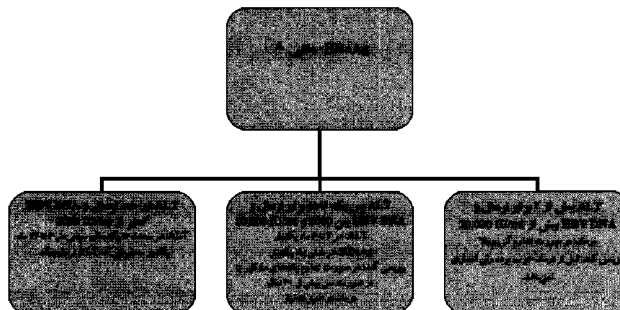
در مطالعه‌ای که در DDRC انجام شد، فرمولی متشکل از تیترا HBV DNA، آلبومین، شمارش پلاکت و آلکالن فسفاتاز در بیماران دارای HBeAg منفی توانست فیبروز قابل توجه کبدی را با دقت سطح زیر منحنی ROC برابر ۰/۹۱ در گروه تمرین و ۰/۸۵ در گروه اثبات (validation group) پیش‌بینی کند. (۱۱)

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



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

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



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 هپاتیت مزمن ب، سرکوب کردن مداوم ویروس در بدن برای پیشگیری از سیروز جبران نشده و عوارض آن، پیشگیری از کارسینوم هپاتوسلولر و کاهش مرگ و میر ناشی از عوامل فوق است. با توجه به اینکه ارزیابی بیمار برای دستیابی به این اهداف نیازمند پیگیری وی برای سالهای طولانی است، هدفهای فرعی و جانشین مد نظر قرار می‌گیرند.

در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن از نوع HBeAg-مثبت، هدف اصلی درمان منفی شدن HBeAg است. در درمان بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن از نوع HBeAg-منفی، هدف نرمال شدن ALT و سرکوب ویروس به طور مداوم است، به طوری که HBV DNA منفی شود و یا به کمتر از ۲۰۰۰ IU/ml برسد. (۲۰)، منفی شدن HbsAg بر روی 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، بسیاری از بیماران نیاز به درمان طولانی‌مدت دارند، قیمت داروها بالاست و احتمال رخ دادن مقاومت دارویی نیز وجود دارد، لازم است درمان تنها در بیمارانی شروع شود که واقعاً نیازمند درمان 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.

پاتولوژیست‌ها یافته‌های هیستولوژیک کبد در هپاتیت‌های مزمن را نمره‌بندی می‌کنند. سیستمهای نمره‌دهی متعددی در این زمینه وجود دارد. سیستم مرسوم در ایران و بسیاری از نقاط دنیا سیستم ایشاک (Ishak scoring system) است که بر اساس آن به میزان التهاب و نکروز کبدی (grade) و میزان فیروز کبدی (stage) به



طور جداگانه نمره داده می شود. در این سیستم حداکثر grade برابر ۱۸ و حداکثر stage برابر ۶ است. (۲۱)، بر اساس تعریف کارگاه NIH میزان grade برابر با ۴ یا بیشتر به عنوان یکی از معیارهای تشخیص هپاتیت مزمن ب در نظر گرفته می شود (۱ و ۱۳)، اما ملاک بیماری قابل توجه کبدی در هپاتیت مزمن C میزان stage فیروز ۳ یا بیشتر است. (۲۲)، بی تردید بیماری فردی که آنزیمهای کبدی بالا، تیتروویروسی بیش از ۲۰,۰۰۰ IU/ml و فیروز قابل توجه کبدی (stage برابر ۳ یا بیشتر) دارد، جدی و نیازمند درمان است. برعکس، بیماری که به عنوان مثال از آنزیم کبدی نرمال و تیتروویروسی پایین برخوردار است و در بیوپسی کبد Stage: ۱ و grade: ۳ دارد، مبتلا به بیماری خفیفی است و به درمان نیاز ندارد. با این حال، بسیاری از بیماران با یافته های هیستولوژیک بینابینی نسبت به دو مثال بالا (gray zone) مراجعه می کنند. در این شرایط وضعیت سریال آنزیمهای کبدی، تیتروویروس و سن بیمار نیز باید مد نظر قرار گیرد. به عنوان مثال بهتر است بیماری که به طور مکرر آنزیمهای کبدی بیش از دو برابر نرمال، تیتروویروسی IU/ml ۲۰,۰۰۰ و Stage: ۱ و grade: ۶ در بیوپسی کبد دارد، تحت درمان قرار بگیرد؛ در حالی که پیگیری بدون درمان بیمار جوانی با یافته های هیستولوژیک مشابه، ولی با آنزیمهای کبدی همیشه نرمال و تیتروویروسی پایین ارجح است. بیماران دارای آنزیم کبدی بالا و یافته های هیستولوژیک خفیف باید از نظر سایر علل بالا رفتن آنزیمهای کبدی (مانند علل دارویی، NASH، الکل، هپاتیت D و...) بررسی شوند. چنین بیمارانی باید تحت پیگیری دقیق قرار گیرند و ممکن است در آینده در صورتی که نشانه های پیشرفت بیماری کبدی (مثلاً آنزیمهای کبدی بسیار بالا همراه با تیتروویروسی بالا) در آنها ظاهر گردد، درمان برای ایشان در نظر گرفته شود. (۲۳)

آیا بیماری که آنزیم کبدی همیشه نرمال و stage برابر ۴ (فیروز پلی پیشرفته) یا بالاتر دارد نیازمند درمان است؟ در مطالعه ای که در مورد بیماران دارای stage: ۴ یا بالاتر انجام شد و در آن ۲۰٪ از بیماران آنزیم کبدی نرمال داشتند، مشخص شد که درمان ضدویروسی می تواند مانع بروز سیروز جبران نشده و کارسینوم هپاتوسلولر شود (۲۴)؛ بنابراین بهتر است چنین بیماری تحت درمان قرار گیرد.



برای بیماری که دارای آنزیمهای کبدی همیشه نرمال و HBV DNA برابر $10,000$ IU/ml است، ولی stage: ۳ (فیبروز پلی خفیف) و grade: ۱۰ در بیوپسی کبد دارد، چه باید کرد؟ در مورد درمان چنین بیماری مدرک و مطالعه کافی وجود ندارد، پس نظر اعضای پانل در این مورد سوال شد که در این زمینه اختلاف نظر داشتند. تعدادی از اعضای پانل اعتقاد داشتند که باید چنین بیماری را پیگیری کرد و درمان را تنها زمانی شروع نمود که بیمار آنزیمهای کبدی بالایی پیدا کند، اما برخی دیگر (مانند پروفیسور ریزتو و پروفیسور لاک) اعتقاد داشتند بهتر است چنین بیماری تحت درمان قرار گیرد.

توصیه: تصمیم‌گیری در مورد شروع درمان بر مبنای سن بیمار، میزان سریال ALT، سرم، تیتراژ HBV DNA سرم و یافته‌های هیستولوژیک کبد صورت می‌گیرد. لازم است بیماران دارای آنزیم کبدی بالا (به صورت مداوم یا متناوب) در صورتی که فیبروز کبدی متوسط (stage: ۲ یا بالاتر) دارند و یا مبتلا به التهاب کبدی قابل توجهی (grade ۶ یا بالاتر) هستند، تحت درمان قرار گیرند (III). در صورتی که بیماران دارای آنزیم کبدی نرمال نیز فیبروز کبدی پیشرفته (stage: ۴ یا بیشتر) داشته باشند، باید تحت درمان قرار گیرند (III). بیماران دارای آنزیم کبدی نرمال و stage: ۳ نیز بهتر است درمان شوند (III).

داروهای تأییدشده برای درمان هپاتیت مزمن ب *

FDA تاکنون شش دارو را برای درمان هپاتیت مزمن ب تأیید کرده است که عبارتند از: انترفرون آلفا، پگینترفرون آلفا، لامیوودین، آدفوویر (efovir dipivoxil)، ad با نام تجاری (Hepsera)، انتکاویر (entecavir با نام تجاری Baraclude) و تلبیوودین (telbivudine با نام تجاری Tyzeka).

مزایای انترفرون مشخص بودن طول دوره درمان با این دارو و رخ ندادن مقاومت دارویی است. مصرف انترفرون در بیماران مبتلا به سیروز جبران‌نشده ممنوع

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



است. اصلی‌ترین عوارض آن علائم مشابه آنفلوانزا، سیتوپنی و بیماریهای اتوایمیون تیروئید می‌باشند.

داروهای خوراکی نوکلئوزیدی (پانوکلتوزیدی) عارضه قابل توجهی ندارند. مواردی از نفروتوکسیسیته با دوزهای بالای آدفوویر گزارش شده‌اند، اما با دوز به‌کاررفته در هپاتیت مزمن ب (روزانه ۱۰ میلی‌گرم) عارضه قابل توجه کلیوی رخ نمی‌دهد.

مهمترین مزیت لامیوودین، قیمت ارزان آن و مهمترین ضرر آن احتمال بالای رخ دادن 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. علاوه بر این، موارد مقاومت دارویی به آدفوویر، انتکاویر و تلپیوودین کمتر از لامیوودین است.

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

دوز و نحوه تجویز داروهای مذکور در درمان هپاتیت مزمن ب به شرح زیر است:
انترفرون آلفا: ۱۰ میلیون واحد تزریق زیرجلدی سه بار در هفته در بیماران HBeAg-مثبت و ۳ تا ۶ میلیون واحد سه بار در هفته در بیماران HBeAg-منفی (۲۵) پگینترفرون آلفا (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 ضد ویروسی مصرف نکرده‌اند و ۱ میلی‌گرم روزانه در بیمارانی که مقاوم به لامیوودین می‌باشند.



تلیوودین: ۶۰۰ میلی گرم روزانه خوراکی

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

درمان هپاتیت مزمن ب از نوع HBeAg - مثبت

هر یک از شش داروی مذکور را می توان برای این بیماران به کار برد. انترفرن آلفا موجب منفی شدن HBeAg (HBeAg loss) در ۲۳٪ بیماران می شود. (۲۶)، بیماران دارای ALT بالاتر و HBV DNA پایین تر، بهتر به درمان پاسخ می دهند. (۲۴)، میزان منفی شدن HBeAg با پیگینترفرون نیز در همین حدود (۳۴٪) است. (۲۷)، درمان یک ساله با لامیوودین نیز در ۳۲٪ موارد موجب منفی شدن HBeAg و در ۱۷٪ موارد نیز موجب منفی شدن HBeAg به علاوه مثبت شدن HBeAb (HBeAg seroconversion) می شود. (۲۸)، ادامه درمان تا سه سال موجب افزایش ۴۰ درصدی و تا پنج سال موجب افزایش ۵۰ درصدی HBeAg seroconversion می شود. (۲۹ و ۳۰)

متأسفانه مصرف لامیوودین به مدت یک سال در ۱۴٪ موارد و مصرف آن به مدت پنج سال در ۶۹٪ موارد ایجاد مقاومت دارویی می کند. (۳۱) درمان یک ساله با آدفوویر موجب HBeAg loss در ۲۴٪ و seroconversion HBeAg در ۱۲٪ بیماران و درمان سه ساله با این دارو موجب seroconversion HBeAg در ۴۶٪ بیماران می شود. (۳۲)، میزان موارد مقاومت دارویی به آدفوویر با یک سال درمان بسیار نادر است، ولی میزان آن پس از سه سال درمان به ۱۱٪ و پس از پنج سال درمان به ۲۹٪ می رسد. (۳۳)، در بیمارانی که پس از یک سال درمان همچنان HBV DNA بالایی دارند شانس پیدایش مقاومت دارویی در آینده بیشتر است. (۳۴ و ۴۲)

انتکاویر بسیار قویتر از لامیوودین است و بیش از ده برابر موجب کاهش HBV DNA سرم می شود. البته درمان یک ساله با انتکاویر تنها در ۲۲٪ بیماران موجب HBeAg loss می شود. (۳۵)، درمان سه ساله با آن نیز موجب HBeAg loss در ۲۳٪ بیماران و HBV DNA PCR منفی در ۹۰٪ بیماران



راهنمای درمان هپاتیت مزمن ب

می‌گردد. (۳۶)، در بیمارانی که قبلاً لامیوودین دریافت نکرده باشند 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 دو سال 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 نمی‌توان در حال حاضر استفاده معمول از این دارو را در ایران توصیه کرد. توصیه زیر بر اساس مدارک و شواهد ذکر شده در بالا و نظر اعضای پانل آماده شده است.

توصیه: برای درمان هپاتیت ب از نوع HBeAg-مثبت، در بیماران جوانتر با تیتراژ HBV DNA پایین‌تر و ALT بالاتر، استفاده از انترفرون آلفا (برای ۱۶ هفته) یا پگینترفرون 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 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 تیتراژ 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 تأیید شده را می‌توان برای این بیماران به کار برد. انترفرون آلفا پاسخ به درمان ۴۰ تا ۹۰٪ بیماران را در انتهای درمان سبب 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 انترفرون در بیماران HBeAg-منفی عبارتند از: مدت درمان طولانی‌تر (یک تا دو سال)، 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 انترفرون نمی‌باشد. (۴۰ و ۴۱)، درمان یک ساله با پگینترفرون نیز موجب پاسخ ویرولوژیک مداوم



HBV DNA منفی دو سال پس از قطع درمان) در ۲۳٪ از بیماران، همین طور موجب منفی شدن HBsAg در ۶٪ از بیماران می‌شود. به نظر می‌رسد درمان ترکیبی با دو داروی پگینترفرون و لامیوودین سود چندانی نسبت به درمان با پگینترفرون به تنهایی نداشته باشد. (۴۳)، شایان ذکر است پاسخ به انترفرون یا پگینترفرون 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 انترفرون یا پگینترفرون در بیماران ایرانی مد نظر قرار گیرد.

درمان یک‌ساله با لامیوودین موجب بهبود بیوشیمیایی و ویرولوژیک در حدود ۷۰ تا ۹۰٪ بیماران می‌گردد (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 بیماران است که به مدت دو سال تحت درمان با لامیوودین بودند و بر روی درمان 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 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 طولانی مدت 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 بعد 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 بر روی درمان 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 دوساله با این دارو نیز منفی شدن HBV DNA را در ۹۴٪ بیماران سبب می‌شود. (۵۴)، در بیمارانی که قبلاً لامیوودین دریافت نکرده باشند مقاومت به انتکاویر با درمانهای یک‌ساله یا دوساله گزارش نشده است. نکات فوق مؤید برتری قابل توجه انتکاویر در مقایسه با لامیوودین در بیماران HBeAg-منفی است؛ بنابراین انتکاویر یکی از بهترین داروهای خط اول درمان بیماران مبتلا به هیپاتیت B از نوع HBeAg-منفی است که به علت قیمت بسیار بالای آن، استفاده معمول از آن در ایران توصیه نمی‌شود. درمان یک‌ساله با تللیوودین نیز موجب منفی شدن HBV DNA در ۸۸٪ موارد می‌شود و البته ۲٪ مورد مقاومت دارویی نیز مشاهده شده است. (۵۵ و ۵۶)، با توجه به قیمت بالای تللیوودین و فقدان مطالعات کافی در مورد آن، استفاده معمول از این دارو نیز در ایران توصیه نمی‌شود. توصیه زیر بر اساس شواهد و مدارک ذکرشده و نظر اعضای پانل آماده شده است.

توصیه: در ایران بهتر است لامیوودین به عنوان درمان خط اول در بیماران مبتلا به هیپاتیت نوع HBeAg-منفی در نظر گرفته شود؛ این امر به خصوص به این دلیل که اکثر قریب به اتفاق بیماران ایرانی با HBeAg-منفی دچار عفونت با ویروس ژنوتیپ D



می باشند، پیشنهاد می شود (ژنوتیپ D پاسخ بهتری به لامیوودین می دهد) (II).
در بیمارانی که تحت درمان با آدفوویر هستند جهت بررسی احتمال وقوع مقاومت دارویی، بهتر است سطح سرمی HBV DNA هر ۶ ماه یک بار در حین درمان کنترل شود. طول مدت درمان با آدفوویر نامشخص است. در صورتی که HBsAg بر روی درمان با آدفوویر منفی شود می توان دارو را قطع کرد.
می توان در بیماران غیرسیروزی که پس از ۴ تا ۵ سال درمان با آدفوویر همچنان DNA HBV منفی و ALT نرمال دارند، با احتیاط 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 تحت پیگیری دوره ای با آزمونهای عملکرد کبدی و تیتراژ HBV DNA سرم قرار گیرند (II).

بیمارانی که تیتراژ HBV DNA آنها پس از ۶ ماه از شروع درمان، همچنان بالا مانده یا به کمتر از ۲ لگاریتم در مبنای ۱۰ (یعنی به کمتر از یک صد هزارم مقدار اولیه) کاهش پیدا نکرده باشد، فاقد پاسخ به درمان (primary non-responder) محسوب می شوند. بهتر است در چنین بیمارانی رژیم دارویی تغییر یابد (III).
لامیوودین در ایران خط اول درمان است، در حال حاضر در کشور ما تعداد قابل توجهی از بیماران با HBeAg منفی تحت درمان با این دارو قرار دارند. طول مدت درمان با لامیوودین نامشخص است. در صورتی که HBsAg بر روی درمان با لامیوودین منفی شود می توان دارو را قطع کرد.
به خصوص 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 ضد ویروسی را به درمان اضافه کرد (II).

درمان بیماران دچار مقاومت دارویی

با مصرف هر یک از داروهای خوراکی ضد ویروس هپاتیت ب (آنالوگ های نوکلئوزیدی یا نوکلئوتیدی)، ممکن است به طور بالقوه مقاومت دارویی رخ دهد.



در بیمارانی که دچار مقاومت دارویی می شوند بهبود هیستولوژیک ناشی از درمان متوقف می شود و در تعدادی از ایشان وضع هیستولوژیک کبد نیز بدتر می گردد. (۵۷، ۵۸ و ۵۹)، علاوه بر این، احتمال بروز کارسینوم هپاتوسلولر و مرگ و میر در بیماران سیروزی که دچار مقاومت دارویی می شوند بالاتر می رود. (۶۰)

سه تعریف را باید در بیماران با مقاومت دارویی مد نظر قرار داد. مقاومت ژنوتیپی (genotypic resistance) به مواردی اطلاق می شود 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 می شود که بیمار در حال مصرف داروی ضدویروسی است و تیترا سرمی HBV DNA بیش از ده برابر نسبت به حداقل سطح ویروسی قبلی در روی درمان بالاتر می رود. عود بیوشیمیایی در روی درمان (biochemical breakthrough) به مواردی اطلاق می شود که ALT پس از نرمال شدن با درمان، مجدداً در حین درمان بالا برود. (۶۱)، لازم است دو واژه Relapse و breakthrough را از یکدیگر افتراق دهیم. به عنوان مثال در مورد بیماری که در حین مصرف لامیوودین سطح سرمی HBV DNA پایینی داشته و مدتی پس از قطع این دارو سطح سرمی HBV DNA بالا رفته، بیماری عود کرده است و مقاومت دارویی محسوب نمی شود. در چنین بیماری ممکن است شروع مجدد لامیوودین موجب پایین آمدن مجدد HBV DNA شود. در حالی که در بیماران مبتلا به عود ویرولوژیک در روی درمان، سطح سرمی HBV DNA حین مصرف لامیوودین بالا می رود.

در بیمارانی که دچار مقاومت دارویی می شوند، ابتدا مقاومت ژنوتیپی و پس از مدتی عود ویرولوژیک و در نهایت (پس از چند ماه یا یکی دو سال) عود شیمیایی رخ می دهد. (۵۸)، آیا لازم است پس از بروز مقاومت ژنوتیپی و یا عود ویرولوژیک درمان ضدویروسی دوم شروع شود و یا اینکه باید منتظر رخ دادن عود شیمیایی 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 عود ویرولوژیک شروع شود، زیرا احتمال پاسخ به درمان در بیمارانی که پس از رخ دادن عود



شیمیایی 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 به تنهایی 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 ۴ درصدی موارد مقاومت به آدفوویر را موجب می‌گردد. (۶۵)، بنابراین در بیماران دچار مقاومت به لامیوودین، مصرف همزمان آدفوویر و لامیوودین بهتر از مصرف آدفوویر به تنهایی است.

گاه هنگام ارزیابی بیماران مبتلا به هپاتیت B با بیمارانی برخورد می‌کنیم که از ابتدا بیماری خفیفی در بیوپسی کبد داشته‌اند و اندیکاسیون قوی برای شروع درمان ضدویروسی برای آنها وجود نداشته است، اما چون از قبل برای ایشان لامیوودین تجویز شده بود، 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 تیتراژ HBV DNA تحت پیگیری قرار گیرند، زیرا گاه مواردی از عود بیماری کبدی پس از قطع لامیوودین در بیماران مقاوم به لامیوودین گزارش شده است. (۶۸)، بدیهی است در بیماران دچار فیروز پیشرفته کبدی یا سیروز، در صورت رخ دادن مقاومت به



لامیوودین شروع فوری آدفوویر ضروری است.

ممکن است مصرف لامیوودین به تنهایی 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 جهش یافته در بدن بیمار غالب می‌شوند و مصرف لامیوودین به تنهایی 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 دو سال درمان (۳۸) و در ۲۲٪ از موارد پس از سه سال درمان می‌شود. (۳۹)، پس به علت وجود مقاومت متقابل (cross resistance) 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 انجام شده بر روی بیماران مقاوم به لامیوودین، تنوفوویر از آدفوویر نیز قویتر و مؤثرتر بوده است. (۷۲)، پیش‌بینی می‌شود در آینده نزدیک تنوفوویر در درمان بیماران مقاوم به لامیوودین جایگزین آدفوویر شود. البته هنوز تنوفوویر تأییدیه FDA را به این منظور دریافت نکرده است.

توصیه: در بیماران مصرف‌کننده لامیوودین، کنترل دوره‌ای تیتراژ HBV DNA (ترجیحاً هر شش ماه یک بار) با روش real time PCR جهت پیدا کردن موارد عود ویرولوژیک لازم است (II). در بیمارانی که از ابتدا بیماری خفیف کبدی داشته‌اند و اندیکاسیون قوی برای شروع درمان برای آنها وجود نداشته است، می‌توان لامیوودین را پس از رخ دادن عود ویرولوژیک 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 عود ویرولوژیک منتظر نماییم 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 اینکه بیمارانی که پس از یک سال درمان همچنان HBV DNA بالایی دارند، در آینده مقاومت دارویی پیدا کنند، بیشتر است. (۳۴)، اگرچه هنوز مطالعه بزرگ درمانی در بیماران مقاوم به آدفوویر منتشر نشده است، گزارشهای پراکنده نشان می‌دهند 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 چنددارویی

با زیاد شدن موارد مصرف آنالوگ‌های نوکلئوزیدی (یا نوکلئوتیدی) گاه با موارد مقاومت چنددارویی برخورد می‌کنیم. به عنوان مثال در بیماری که ابتدا تحت درمان با لامیوودین بوده و روی درمان با این دارو دچار عود ویرولوژیک 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 عود ویرولوژیک پیدا کند. درمان چنین بیمارانی بسیار مشکل است و هنوز درمان استاندارد برای آنها پیدا نشده است. ممکن است برای چنین بیمارانی در صورتی که سیروز و یا فیبروز پیشرفته کبدی داشته باشند، 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



رأبغضای درمان هپاتیت مزمن ب

مقاومت چنددارویی این است که اصلاً از ابتدا درمانی برای بیمارانی که بیماری خفیف کبدی دارند و اندیکاسیون محکمی برای درمان وجود ندارند شروع نشود. استراتژیهای دیگری را نیز می توان 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 شده اند، احتمال مقاومت چنددارویی را بالا می برد (۶۵) و بهتر است در این بیماران لامیوودین و آدفوویر همزمان مصرف شوند.

درمان سیروز در زمینه هپاتیت ب

بیماران سیروزی را می توان به دو دسته جبران شده و جبران نشده تقسیم کرد. در سیروز جبران شده هنوز آسیت ایجاد نشده است و عملکرد نامناسب شدید کبدی وجود ندارد، در حالی که در سیروز جبران نشده آسیت رخ می دهد و آزمونهای عملکرد کبدی (مانند آلبومین، PT و بیلی روبین) مختل هستند. ثابت شده است که لامیوودین می تواند از بروز کارسینوم هپاتوسلولر و یا مرگ و میر در بیماران با سیروز جبران شده پیشگیری کند. (۲۴)، حتی بیمارانی که بر روی درمان به لامیوودین مقاومت پیدا کرده بودند سرنوشت بهتری نسبت به بیماران دریافت کننده پلاسبو داشتند. (۲۴)، در بیماران مبتلا به سیروز جبران نشده نیز درمان ضدویروسی با لامیوودین (۷۵) یا آدفوویر (۷۶) می تواند جلوی پیشرفت بیشتر بیماری کبدی را بگیرد و حتی موجب بهبود عملکرد کبدی شود. در موارد نادری بهبود هیستولوژیک سیروز کبدی در اثر درمان ضدویروسی نیز گزارش شده است. (۷۷ و ۷۸)، استفاده از انترفرون در بیماران مبتلا به سیروز جبران نشده در زمینه هپاتیت ب ممنوع است و حتی در بیماران مبتلا به سیروز جبران شده نیز استفاده از داروهای ضدویروسی خوراکی ارجح است. (۶۱)

با توجه به اینکه بیماران سیروزی نیاز به درمان طولانی و به مدت نامعلوم با داروی



ضدویروسی خوراکی دارند، 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 جبران نشده که کاهش سریع سطح ویروس لازم است، این نگرانی در مورد آدفوویر وجود دارد. بعضی مؤلفین پیشنهاد کرده‌اند که دو داروی لامیوودین و آدفوویر در بیماران مبتلا به سیروز جبران نشده، 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 نبود مدارک و شواهد کافی در این زمینه بین اعضای پانل اختلاف نظر وجود داشت. بعضی از اعضای پانل مانند پروفیسور لاک ترجیح می‌دادند از ابتدا در بیماران مبتلا به سیروز جبران نشده، ترکیبی از دو داروی لامیوودین و آدفوویر را به کار ببرند.

در اغلب مطالعات انجام شده در مورد بیماران سیروزی، بیماران دارای تیترو ویروس بیش از 10^5 یا $100,000$ copies/ml تحت درمان قرار گرفته‌اند. با این حال بهتر است با توجه به درگیری شدید کبدی در این بیماران، موارد دارای DNA HBV مثبت (با هر تیترو) تحت درمان ضدویروسی قرار گیرند.^(۶۱)، در مورد درمان ضدویروسی در بیماران مبتلا به سیروز جبران نشده که HBsAg مثبت و DNA HBV منفی دارند از اعضای پانل سوال شد و ایشان موافق درمان ضدویروسی در این بیماران نبودند.

توصیه: بیماران سیروزی دارای DNA HBV مثبت (با هر مقدار تیترو) باید با داروی ضدویروسی تحت درمان قرار گیرند (III). آدفوویر در ایران به عنوان خط اول درمان، در بیماران مبتلا به سیروز جبران شده، توصیه می‌شود (II). در بیماران مبتلا به سیروز جبران نشده بهتر است دو داروی لامیوودین و آدفوویر را از ابتدا به طور همزمان شروع کرد (III). برای بررسی از نظر عود ویرولوژیک باید تیترو DNA HBV هر شش ماه یک بار بر روی درمان کنترل شود. باید در بیماران سیروزی که حین مصرف تنهای آدفوویر دچار عود ویرولوژیک می‌شوند، به سرعت لامیوودین به رژیم درمانی اضافه شود (III). در آن دسته از بیماران سیروزی نیز که حین



مصرف تنهای لامیوودین دچار عود ویرولوژیک می شوند، باید به سرعت 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 جبران نشده نیز باید با معرفی به مرکز پیوند کبد، از این نظر بررسی شوند (I).

ناقلان هپاتیت ب تحت شیمی درمانی

به احتمال ۲۰ تا ۵۰٪ ممکن است در ناقلان HBV که تحت شیمی درمانی یا درمانهای سرکوبکننده ایمنی قرار می گیرند، هپاتیت ب مجدداً فعال شود. (۷۹)، گاه ممکن است فعال شدن مجدد هپاتیت ب در این بیماران موجب بروز زردی و پیشرفت بیماری کبدی شود. حتی گاهی ممکن است سیستم ایمنی افرادی که HBsAg منفی و HbCAb مثبت دارند پس از شیمی درمانی تضعیف گردد و ویروس HBV مجدداً فعال و HBsAg ایشان مثبت شود. (۷۷)، داروی Rituximab، که یک آنتی بادی مونوکلونال ضد CD20 است، همین طور کورتیکواستروئیدها بیش از سایر داروهای سرکوبکننده ایمنی با احتمال فعال شدن مجدد ویروس هپاتیت ب همراه می باشند. (۸۰)، در این شرایط شروع لامیوودین به صورت پروفیلاکسی می تواند جلوی فعال شدن هپاتیت ب را بگیرد. (۸۱)، بهتر است یک هفته قبل از شروع شیمی درمانی و یا شروع دوز بالای کورتیکواستروئید 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 شیمی درمانی قطع شده است، بنابراین بهتر است در این بیماران لامیوودین تا شش هفته پس از قطع شیمی درمانی ادامه یابد. (۸۳ و ۸۲)، خوشبختانه در این موارد که طول مدت مصرف لامیوودین کوتاه است احتمال رخ دادن مقاومت دارویی کم می باشد.

ممکن است در بیمارانی که قبل از شروع شیمی درمانی سطوح بالاتری از



HBV DNA دارند، پس از قطع لامیوودین هپاتیت ب 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 مدارک و شواهد کافی در این مورد وجود ندارد.

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

نتیجه‌گیری

این راهنمای درمان بر اساس معتبرترین مدارک و 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 به سرعت در حال پیشرفت است و همچنین ممکن است در آینده داروهای جدیدتر (به‌ویژه تنوفوویر و انتکاویر) با قیمت ارزان در کشور در دسترس بیماران قرار بگیرند، بی تردید توصیه‌های این راهنمای درمان 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 A, 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, Papatheotridis 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-naïve 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. Colonna 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. Colonna 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 antigen-negative 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 with 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 antigen-negative 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, Cheinquer H, *et al.* Continued 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, Cianiara 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, Cianiara 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 HBsAg-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, Condeay LD, Willems B, Pomier-Layrargues G, Fenyses 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 for the Management of Chronic Hepatitis B



الطبعة الأولى: ٢٠٠٨

TAGH

مركز طبقات

www.tagh.org