راهنمای درمان هپاتیت مزمن ب
(بازبینی سال ۱۳۹۲)

دکتر مهدی محمدنژاد
دکتر زینب ملک زاده

انجمن متخصصین گوارش و کبد ایران
پژوهشکده تحقیقات گوارش و کبد
دانشگاه علوم پزشکی تهران

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 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(۱-۵)، با گذشت زمان و انجام تحقیقات جدید، تفاوتهایی بین راهنماهای درمان قابل مشاهده می شود. علاوه بر این بسیاری از داروهای جدید قیمت بسیار بالایی دارند و اکثر بیماران ایرانی توانایی مالی تهیه آنها را ندارند. همچنین نحوه درمان بیماران به هپاتیت مزمن ب در بین پزشکان کشور بسیار متفاوت و مطرح کنندهٔ 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.

ویرایش نخست این راهنمای درمانی در سال ۱۳۸۷ منتشر شد.

با توجه به پیشرفت قابل توجه در تحقیقات مرتبط با هپاتیت ب در چندسال اخیر و همچنین در دسترس قرار گرفتن برخی داروهای جدید در کشور، تصمیم گرفته شد تا ویرایش دوم این راهنمای درمانی تهیه گردد.

این راهنمای درمان بر اساس یافته های تحقیقات اخیر در زمینه هپاتیت ب تهیه شده است.

شایان ذکر است در صورت ارائه تحقیقات جدید تر در طی سالهای آینده، و همین طور در صورت ارائه داروهای جدید و ارزانتر در کشور، بازبینی مجدد 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 درجهI ؛ توصیه بر مبنای مطالعات متعدد تصادفی دوسوکور یا متا آنالیزهای معتبر، توصیه درجهII ؛ توصیه بر مبنای حد اقل 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).

ضمنا در این راهنمای درمانی، تیتر HBV DNA بر مبنای IU/ml (که بروش Real time PCR انجام شده)ذکر شده است. تقریبا یک IU/ml برابر با پنج Copies/ml میباشد.

اپیدمیولوژی

حدود ۳۵۰ میلیون نفر در دنیا مبتلا به عفونت مزمن با HBV می باشند. (۶)، در مطالعه ای که ۱۴ سال قبل در ایران انجام شد، ۱/۷٪ از مردم کشور به این عفونت دچار بودند. (۷)، البته شیوع عفونت در مناطق مختلف کشور متفاوت است و حدود ۴/۵٪ از اهالی گنبد کاووس (۸) و ۱۵٪ از کولی های مقیم اطراف شهر کرد (۹) مبتلا به عفونت مزمن HBV هستند. ویروس هپاتیت B، ده ژنوتیپ را شامل می شود. ژنوتیپ D ، ژنوتیپ غالب HBV در ایران است (۱۰ و ۱۱) و حدود ۸۰٪ از مبتلایان به عفونت مزمن HBV در ایران، HBeAg منفی دارند. (۱۲)

سیر بالینی و تعاریف

پس از ورود ویروس HBV به بدن، بیماری در ۹۵٪ اطفال و ۳ تا ۵٪ بالغین ، مزمن می شود. (۱۳)، نوزادانی که از مادران مبتلا به هپاتیت مزمن ب متولد می شوند. اغلب در صورت ابتلا به ویروس HBeAg ، HBV مثبت، آنزیم نرمال، تیتر ویروس 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 خود به خود یا با درمان، HBeAg منفی شده 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 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 بیوپسی 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 کارگروه NIH در جدول۱ دیده می شود.(۱۴) شایان ذکر است که 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 و میزان ALT نوسان های زیادی داشته باشد به عنوان مثال در مطالعه ای، دو سوم بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن از نوع HBeAg- منفی و تمام ناقلین غیرفعال، دارای تیتر ویروسی کمتر از ۲۰,۰۰۰IU/ml بوده اند. (۱۵)، بنابراین بررسی سطح ویروس در یک نوبت 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. (۱۶)

تشخیص عفونت مزمن ویروس هپاتیت ب

مثبت بودن HBsAg برای مدت بیش از شش ماه ، بعنوان عفونت مزمن در نظر گرفته می شود. 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 غیر فعال ویروس HBV
- HBsAg مثبت بیش از شش ماه
- HBeAg منفی
- HBV DNA سرم کمتر از ۲۰۰۰ IU/ml
- ALT سرم نرمال (به طور مداوم)**
- فقدان فیبروز یا التهاب متوسط و 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 ۱۰۰,۰۰۰copies/ml)
- ALT سرم بالاتر از نرمال (به طور مداوم یا متناوب)
- فیبروز یا التهاب متوسط تا شدید 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 بالاتر از نرمال (به طور مداوم یا متناوب)
- فیبروز یا التهاب متوسط تا شدید در بیوپسی کبد

* از مراجع ۱، ۱۲ و ۱۷ برای تهیه این جدول استفاده شده است.
** میزان حداکثر نرمال ALT، طبق تعریف مرسوم مطابق با ۴۰ IU/L در نظر گرفته میشود. (۱۸) برای اطمینان از نرمال بودن ALT، لازم است ALT بیمار حداقل ۴ با ۵ بار در طول سال اول تشخیص، اندازه گیری شود.
*** بیوپسی کبد در ناقلین غیر فعال HBV الزامی نمی باشد (به متن مراجعه شود).
**** در بیماران با HBeAg- منفی، تیتر HBV DNA سرم ممکن است نوسانهای زیادی داشته باشد. بعنوان مثال، ممکن است ناقلین غیرفعال گاهی اوقات تیتر ویروس بیش از ۲۰۰۰ IU/ml، داشته باشند ولی آنزیم کبدی نرمال بوده و در بیوپسی کبد فیبروز و التهاب وجود ندارد. (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 غیر الکلی) 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 معمولا با سونوگرافی کبدی و اندازه گیری آلفا فتوپروتئین هر شش ماه یک بار انجام می شود. 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 سطح سرمی ویروس HBV DNA اندازه گیری 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 نمی تواند ناقلین غیر فعال HBV را از بیماران دچار هپاتیت مزمن ب افتراق دهد. لازم است میزان کمّی ویروس (quantitative HBV DNA)، ترجیحاً با روش Real time PCR اندازه گیری شود. این روش مقادیر بسیار کم ویروس (حدود ۲۰۰IU/ml) را

جدول ۲: ارزیابی بیمار مبتلا با عفونت مزمن HBV*

ارزیابیهای اولیه در فرد مبتلا به عفونت مزمن با HBV

- شرح حال و معاینه جسمانی
- HBeAg, HBeAb
- CBC, AST, ALT, Alkaline phosphatase, Bilrubin, PT, Albumin
- quantitative HBV DNA ترجیحاً به روش real time PCR
- HCV Ab ELISA, HDV Ab ELISA
- 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 وHBsAb) 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
- اندازه گیری تیتر HBV DNA به روش Real time PCR کمّی سالی یکبار
- در صورت بالا رفتن آنزیمهای کبدی اندازه گیری تیتر HBV DNA به روش Real time PCR کمّی و بررسی از نظر سایر علل بالا رفتن آنزیمهای کبدی
- غربالگری دوره ای HCC در بیماران در معرض خطر بالا

*از مراجع ۱ و ۱۸ و ۱۹برای تهیه این جدول استفاده شده است.

اندازه گیری می کند. در صورتی که میزان ویروس کمتر از این مقدار باشد نتیجه منفی (یا غیر قابل اندازه گیری undetectable) گزارش می شود.

در بیماری که برای نخستین بار مراجعه کرده و HBeAg منفی و تیتر ویروسی پایین، و ALT نرمال دارد، لازم است در سال اول ALT هر سه ماه یکبار چک شود و درصورتیکه در چنین بیماری آنزیم کبدی بطور مداوم نرمال باشد، تشخیص ناقل غیر فعال داده میشود. پس از آن میتوان ALT را هر شش ماه یکبار و تیتر HBV DNA را سالی یکبار چک کرد.

علاوه بر این، لازم است برای بیماران IgG anti-HAV از نظر وضعیت ایمنی به ویروس هپاتیت A انجام شده و به بیماران دارای anti-HAV منفی واکسن ضد هپاتیت A تزریق گردد. در مطالعه ای در ایران حدود ۲۰٪ مبتلایان به عفونت مزمن HBV دارای anti-HAV منفی بوده اند. (۲۰)، بیماران در معرض خطر HIV باید از این نظر 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 بوده اند باید از نظر HBV تحت غربالگری قرار گیرند. آزمایش غربالگری برای HBV شامل آزمایش های HBsAg و HBsAb است. 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 دارند (isolated anti-HBc). در عده ای از این افراد، آزمایش مثبت کاذب است. عده ای 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 افرادی که تنها دارای anti- HBc مثبت هستند، می شود. (۲۱) بنابراین بهتر است به این افراد نیز واکسن ضد HBV تزریق شود.

بیمارانی که تحت درمان قرار ندارند باید بصورت دوره ای (حد اقل هر ۶ تا ۱۲ ماه یک بار) از نظر آنزیمهای کبدی ارزیابی شوند، زیرا حتی ناقلین غیر فعال 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 باشند (۲۲) و دارای حداقل شش تا هشت فضای پورت باشد. (۲۳)، با توجه به اینکه شاخصهای سرمی و رادیولوژیک متعددی به عنوان جایگزین بیوپسی کبد تحت مطالعه قرار گرفته اند، 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 مطالعه ای که 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≤۳) بودند.(۱۲) البته تنها حدود ۲٪ از بیماران با آنزیم طبیعی و HBV DNA کمتر از ۲۰۰۰IU/ml دارای فیبروز قابل توجه کبدی بوده اند.(۱۲)

در ناقلین غیرفعال ویروس HBV که آنزیم کبدی همیشه نرمال همراه با تیتر HBV DNA کمتر از ۲۰۰۰ IU/ml دارند، پیگیری دوره ای با آنزیمهای کبدی بدون انجام بیوپسی کافی است .

قابل ذکر است که در تعدادی از ناقلین غیر فعال HBV با آنزیم کبدی همیشه نرمال، ممکن است بطور متناوب تیتر ویروس مختصری بیش از ۲۰۰۰IU/ml باشد، البته در این بیماران تیتر ویروس کمتر از ۲۰۰۰IU/ml خواهد بود (۱۸). البته همانطور که در بالا اشاره شد، در تعدادی از بیماران با آنزیم نرمال و تیتر ویروس بیش از ۲۰۰۰IU/ml بیماری قابل توجه کبدی وجود دارد. لذا در بیماران با آنزیم نرمال و تیتر ویروس بیش از ۲۰۰۰IU/ml لازم است بیوپسی کبد انجام شده تا بر اساس شدت آسیب کبدی در بیوپسی کبد، برای درمان یا عدم درمان بیمار تصمیم گیری شود (۵).

ضمنا در افرادیکه تیتر ویروس کمتر از ۲۰۰۰IU/ml ولی آنزیم کبدی بالا دارند، لازم است از نظر سایر بیماریهای کبدی (مانند علل دارویی، کبد چرب الکلی و غیر الکلی، آلودگی همزمان با سایر ویروسها مانند HDV و HCV ،...) بررسی شوند، و این افراد اغلب لازم است تا تحت بیوپسی کبد قرار گیرند.

در بیمارانی که به احتمال قوی بیماری شدید کبدی دارند (بیماران با آنزیم های کبدی بالا و تیتر HBV DNA بیش از ۲۰,۰۰۰ IU/ml) که انجام بیوپسی کبد تاثیر چندانی بر تصمیم درمانی ندارد، بیوپسی کبد قبل از درمان ضروری نمی باشد. در این موارد، بررسی غیرتهاجمی فیبروز کبد از طریق فایبرواسکن مفید

میباشد اگرچه ضروری نیست. بیشترین سودمندی بیوپسی کبد مربوط به بیمارانی است که یافته های آزمایشگاهی بینابینی (borderline) دارند. به عنوان مثال بیمار با ALT برابر ۵۰IU/ml (با حد اکثر نرمال ۴۰IU/ml) و تیتر ویروسی ۱۰،۰۰۰IU/ml باید تحت بیوپسی کبد قرار گیرد و در صورتی که در بیوپسی دارای بیماری شدید کبدی باشد، درمان انجام شود.

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

در بیمارانی که تمایل به انجام بیوپسی کبد ندارند و یا موارد منع کاربرد بیوپسی کبد و یافته های آزمایشگاهی بینابینی دارند، روشهای غیر تهاجمی بررسی فیبروز کبد (مانند فایبرو اسکن) می توانند برای تصمیم گیری در مورد شروع درمان سودمند باشند. میزان سفتی کبد بیش از ۱۱/۸ kPa (کیلوپاسکال) دقت تشخیصی بالای ۹۰ درصد برای سیروز کبدی در هپاتیت مزمن ب دارد. ضمنا میزان سفتی کبد کمتر از ۶ کیلوپاسکال نیز دقت بالایی برای تشخیص فقدان فیبروز کبدی است. نمره های بینابینی دقت کمتری دارند. بعنوان مثال میزان سفتی ۷/۲ kPa دقت حدود ۷۵ درصد برای تشخیص فیبروز کبدی قابل توجه (Stage فیبروز ۳ یا بالاتر) در هپاتیت مزمن ب دارد (۲۴، ۲۵).

شکلهای ۱ و ۲ بطور خلاصه موارد کاربرد بیوپسی کبد در بیماران HBeAg مثبت و HBeAg منفی را نشان می دهند.

درمان هپاتیت مزمن ب

اهداف درمان هپاتیت مزمن ب

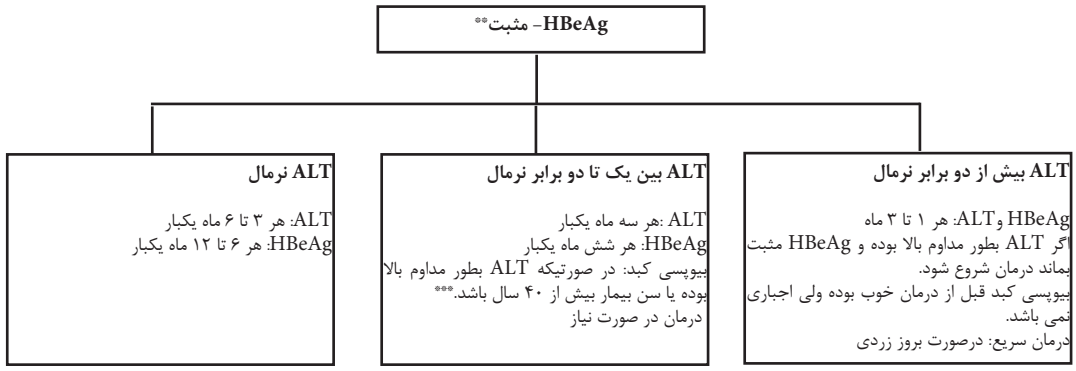
بر خلاف هپاتیت C، ریشه کنی کامل ویروس هپاتیت ب از بدن بسیار مشکل و به احتمال زیاد غیر ممکن است. هدف نهایی درمان در هپاتیت مزمن ب، سرکوب کردن مداوم ویروس در بدن برای پیشگیری از سیروز جبران نشده و عوارض آن، پیشگیری از کارسینوم هپاتوسلولر، و کاهش مرگ و میر ناشی از عوامل فوق است. با توجه به اینکه ارزیابی بیمار برای دستیابی به این اهداف نیازمند پیگیری وی برای سالهای طولانی است، هدفهای فرعی و جانشین مد نظر قرار می گیرند.

در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن از نوع HBeAg- مثبت، هدف درمان منفی شدن HBeAg است. در درمان بیماران به هپاتیت مزمن از نوع HBeAg- منفی، هدف نرمال شدن ALT و سرکوب ویروس به طور مداوم است، طوری که HBV DNA منفی شود و یا به کمتر از ۲۰۰۰IU/ml برسد. (۲۶) منفی شدن HBsAg بر روی درمان، بسیار ایده آل است؛ اگرچه این اتفاق در عده کمی از بیماران رخ می دهد.

درمان کدام بیمار لازم است ؟

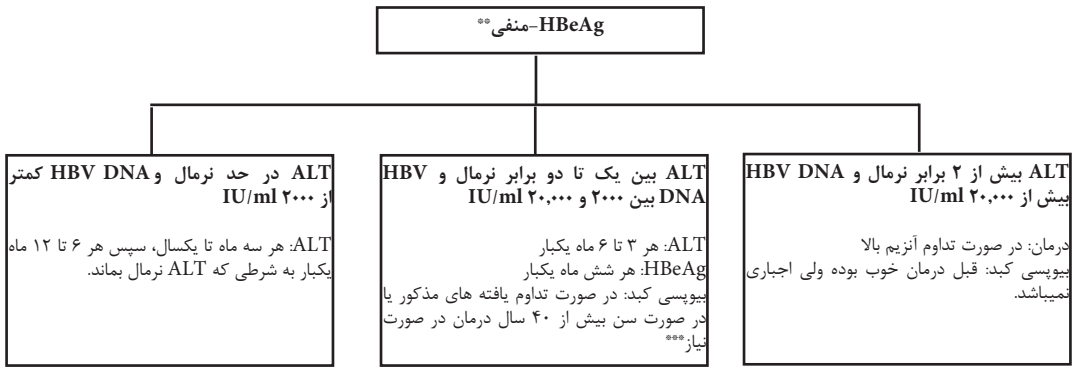
با توجه به اینکه درمان هپاتیت مزمن ب مشکل است، و بسیاری از بیماران نیاز به درمان طولانی مدت دارند، قیمت داروها بالاست، و احتمال رخ دادن مقاومت دارویی نیز وجود دارد، لازم است درمان تنها در بیمارانی شروع شود که واقعاً نیازمند درمان هستند . برای تصمیم گیری در مورد شروع درمان، وضعیت سریال آنزیم های کبدی،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

پاتولوژیست ها یافته های هیستولوژیک کبد در هپاتیت های مزمن را نمره بندی می کنند. سیستم های نمره دهی 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 میزان التهاب و نکروز کبدی (grade) و میزان فیبروز کبدی (stage) طور جداگانه نمره داده می شود. در این سیستم حد اکثر grade برابر ۱۸ و حد اکثر stage برابر ۶ است. (۲۷)، بر اساس تعریف کارگاه NIH میزان grade برابر ۴ یا بیشتر به عنوان یکی از معیارهای تشخیص هپاتیت مزمن ب در نظر گرفته



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

* برای تهیه این شکل از مرجع ۱۷ استفاده شده است.
** در صورت نیاز غربالگری از نظر HCC انجام می شود (به متن مراجعه شود).
*** در صورتیکه بهردلیلی بیوپسی کبد مقدور نباشد. میتوان فایبرواسکن انجام داد. درصورت میزان سفتی کبدی بیش از ۸ kPa (کیلوپاسکال) در فایبرواسکن، میتوان درمان را شروع کرد.(رفرانسهای ۲۴ و ۲۵)



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

*** برای تهیه این شکل از مرجع ۱۷ استفاده شده است.**
**** در صورت نیاز غربالگری از نظر HCC انجام می شود (به متن مراجعه شود).**
***** در صورتیکه بهردلیلی بیوپسی کبد مقدور نباشد. میتوان فایبرواسکن انجام داد. درصورت میزان سفتی کبدی بیش از ۸ kPa (کیلوپاسکال) در فایبرواسکن، میتوان درمان را شروع کرد (رفرانسهای ۲۴ و ۲۵).**

می شود (۱ و ۱۴)، اما ملاک بیماری قابل توجه کبدی در هپاتیت مزمن C میزان Stage فیبروز ۳ یا بیشتر است. (۲۸)، بی تردید فردی که آنزیمهای کبدی بالا، تیتر ویروسی بالا و فیبروز قابل توجه کبدی (stage برابر ۳ یا بیشتر) دارد، بیماری جدی داشته و وی نیازمند درمان است. بر عکس، بیماری که بعنوان مثال آنزیم کبدی نرمال و تیتر ویروسی پایین برخوردار است و د ر 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، تیتر ویروس، و سن بیمار نیز باید مدنظر قرار گیرد. به عنوان مثال بهتر است بیماری که مکررا آنزیمهای کبدی بیش از دو برابر نرمال، تیتر ویروسی IU/ml ۲۰،۰۰۰ و stage: ۱ و grade: ۶ در بیوپسی کبد دارد، تحت درمان قرار بگیرد؛ در حالی که پیگیری بدون درمان در بیمار جوانی با یافته های هیستولوژیک مشابه، ولی با آنزیمهای کبدی همیشه نرمال و تیتر ویروسی 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 تیتر ویروسی بالا) در آنها ظاهر گردد، درمان برای ایشان در نظر گرفته شود. (۲۹)

آیا بیماری که آنزیم کبدی همیشه نرمال وstage برابر ۴ (فیبروز پلی پیشرفته) و یا بالاتردارد نیازمند درمان است؟ در مطالعه ای که در مورد بیماران با Stage: ۴ و یا بالاتر انجام شد و در آن ۲۰٪ از بیماران آنزیم کبدی نرمال داشتند، مشخص شد که درمان ضد ویروسی می تواند مانع بروز سیروز جبران نشده و کارسینوم هپاتوسلولرشود(۳۰)، بنابراین بهتر است چنین بیماری تحت درمان قرار گیرد.

ضمنا بیماری که دارای آنزیمهای کبدی همیشه نرمال و HBV DNA برابر IU/ml ۱۰،۰۰۰ است، ولی بیماری فعال کبدی (بعنوان مثال Stage:۳ (فیبروز پلی خفیف) و (Grade:۱۰) در بیوپسی کبد دارد نیز بهتر است درمان شود.

توصیه:

تصمیم گیری در مورد شروع درمان بر مبنای سن بیمار، میزان سریال ALT سرم، تیتر HBV DNA سرم و یافته های هیستولوژیک کبد صورت می گیرد. لازم است بیماران دارای آنزیم کبدی بالا (به صورت مداوم یا متناوب) در صورتی که فیبروز کبدی متوسط (۲ stage یا بالا تر) دارند و یا مبتلا به التهاب کبدی قابل توجهی (۶ grade یا بالاتر) هستند، تحت درمان قرار گیرند (III). درصورتی که بیماران دارای آنزیم کبدی نرمال نیز فیبروز کبدی پیشرفته (stage معادل ۳ یا بیشتر) داشته باشند، باید تحت درمان قرار گیرند (III).

داروهای تایید شده برای درمان هپاتیت مزمن ب

FDAتا کنون هفت دارو برای درمان هپاتیت مزمن ب تأیید کرده است که عبارتند از : انترفرون آلفا، پگ اینترفرون آلفا، لامیوودین (Lamivudine)، آدفوویر (Adefovir dipivoxil)، انتکاویر (Entecavir)، تلبیوودین (Telbivudine) و تنوفویر (Tenofovir fumarate).

پگ اینترفرون امروزه جایگزین انترفرون شده است. مزایای پگ اینترفرون مشخص بودن طول دوره درمان با این دارو و رخ ندادن مقاومت دارویی است. مصرف پگ اینترفرون در بیماران سیروزی توصیه نمیشود. اصلی ترین عوارض آن مشابه آنفلوانزا، سیتوپنی و بیماریهای اتوایمیون تیروئید می باشد. با توجه به عوارض پیگ اینترفرون و تاثیر درمانی ضعیفتر نسبت به داروهای خوراکی، امروزه پگ اینترفرون در گروه کمی از بیماران با هپاتیت مزمن ب بکار میرود.

داروهای خوراکی نوکلئوزیدی (یا نوکلئوتیدی) عارضه قابل توجهی ندارند. موارد نادری از نفروتوکسیسیته با آدفوویر و تنوفوویر گزارش شده اند. در یک مطالعه اخیر، تنها یک درصد از بیمارانی که به مدت پنج سال تنوفویر مصرف کرده بودند، دچار افزایش کراتی نین سرم شدند. (۳۱).

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 می شود.انتکاویر و تنوفویر حتی از لامیوودین نیز بهتر و قویتر سطح سرمی HBV DNA را سرکوب می کند. موارد مقاومت دارویی به آدفوویر، و تلبیوودین کمتر از لامیوودین میباشد. موارد مقاومت دارویی به انتکاویر نادر است، منتها در بیمارانی که قبلا لامیوودین مصرف کرده اند احتمال مقاومت به انتکاویر بالا میرود. ضمنا تاکنون مقاومت دارویی قطعی به تنوفویر گزارش نشده است.

با توجه به مقاومت دارویی پایین داروهای انتکاویر و تنوفوویر، این دو دارو اصلی ترین داروهای درمان هپاتیت ب در کشورهای غربی هستند.

منتها داروی انتکاویر قیمت بسیار بالایی داشته و اکثر بیماران ایرانی توانایی مالی لازم برای تهیه این دارو را ندارند.

داروهای آدفوویر و تنوفویر ساخت ایران یا هند در حال حاضر در ایران در دسترس میباشد.

با توجه به موارد فوق، داروی تنوفویر درمان دارویی ارجح در اغلب بیماران با هپاتیت مزمن ب در ایران میباشد.

دوز و نحوه تجویز داروهای مذکور در درمان هپاتیت مزمن ب بشرح زیراست :

پگ اینترفرون آلفا2a: ۱۸۰ میکروگرم تزریق زیرجلدی یک بار در هفته.

لامیوودین: ۱۰۰ میلی گرم روزانه خوراکی.

آدفوویر: ۱۰ میلی گرم روزانه خوراکی.

انتکاویر: ۰/۵ میلی گرم روزانه خوراکی برای بیمارانی که قبلاً داروی ضد ویروس ویرال مصرف نکرده اند و ۱ میلی گرم روزانه در بیمارانی که مقاوم به لامیوودین می باشند.

تلبیوودین: ۶۰۰ میلیگرم روزانه خوراکی.

تنوفویر: ۳۰۰ میلی گرم روزانه خوراکی

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

درمان هپاتیت مزمن ب از نوع HBeAg- مثبت

هریک از هفت داروی مذکور را برای این بیماران مورد مطالعه قرار گرفته است. انترفرون آلفا موجب منفی شدن (HBeAg loss) HBeAg در ۳۳٪ بیماران می شود. (۳۲)، بیماران دارای ALT بالاتر و HBV DNA پایین تر، بهتر به درمان پاسخ می دهند. (۳۰)، میزان منفی شدن HBeAg با پگ اینترفرون نیز در همین حدود (۳۴٪) است. (۳۳)، 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.(۳۴) ادامه درمان تا سه سال موجب افزایش ۴۰ درصدی و تا پنج سال موجب افزایش ۵۰ درصدی HBeAg seroconversion می شود. (۳۵و ۳۶)

متاسفانه مصرف لامیوودین به مدت یک سال در ۱۴٪ موارد و مصرف آن به مدت پنج سال در ۶۹٪ موارد ایجاد مقاومت دارویی می کند. (۳۷)

درمان یک ساله با آدفوویر موجب HBeAg loss در ۲۴٪ و HBeAg seroconversion در ۱۲٪ بیماران درمان سه ساله با این دارو موجب HBeAg seroconversion در ۴۶٪ بیماران می شود. (۳۸)، 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. (۳۹) در بیمارانی که پس از یک سال درمان همچنان HBV DNA بالایی دارند شانس پیدایش مقاومت در آینده بیشتر است.(۴۰و ۴۱)

انتکاویر بسیار قویتر از لامیوودین است و بیش از ده برابر موجب کاهش در HBV DNA سرم می شود. البته درمان یک ساله با انتکاویر تنها در ۲۲٪ بیماران موجب HBeAg loss می شود. (۴۲) درمان سه ساله با آن نیز موجب HBeAg loss در ۳۳٪ بیماران و HBV DNA PCR منفی در ۹۰٪ بیماران می گردد. (۴۳) در بیمارانی که قبلاً لامیوودین دریافت نکرده باشند هیچ موردی از مقاومت دارویی با انتکاویر پس از دوسال درمان گزارش نشده است.(۴۴) اما در بیمارانی که قبل به لامیودین مقاوم بودند، در صورت دریافت انتکاویر، پس از دوسال درمان ۹٪ مقاومت به انتکاویر (۴۵) و پس از سه سال درمان ۳۲٪ مقاومت به آن گزارش شده است. (۴۶) با توجه به قیمت بالای انتکاویر نمی توان در حال حاضر استفاده معمول از این دارو را در ایران توصیه کرد.

درمان یکساله با تنوفویر موجب HBeAg seroconversion در ۲۰ درصد بیماران میشود، منتها این میزان پس از ۵ سال به ۴۰ درصد میرسد. در درمان ۵ ساله با تنوفویر، ۹۷ درصد بیماران همچنان HBV DNA PCR منفی را حفظ میکنند. ضمنا ۵ سال پس از مصرف تنوفویر در ده درصد بیماران HBsAg نیز منفی میشود.

توصیه زیر بر اساس مدارک و شواهد ذکر شده در بالا و داروهای در دسترس در کشور آماده شده است.

توصیه:

برای درمان هپاتیت ب از نوع HBeAg مثبت، در بیماران جوان غیر سیروزی با تیتر HBV DNA پایین تر (HBV DNA کمتر از ۲۰۰ میلیون IU/ml)، و ALT بالاتر (ALT بیش از دوبرابر نرمال)، می توان از پگ اینترفرون آلفا (برای ۴۸ هفته) به استفاد کرد (II).

در سایر بیماران، استفاده از تنوفویر به عنوان خط اول درمان ارجح است. در صورت در دسترس قرار گرفتن انتکاویر در کشور، می توان از درمان تک دارویی با انتکاویر نیز استفاده کرد.

درمان با تنوفویر را باید تا زمانی ادامه داد تا HBeAg منفی شود و یکسال پس از آن نیز درمان ادامه می یابد (I).

البته در بیماران سیروزی با HBeAg مثبت، لازم است تنوفویر بطور نامحدود ادامه یافته و قطع نشود.

در بیمارانی که تحت درمان با داروهای خوراکی هستند جهت بررسی احتمال وقوع مقاومت دارویی، لازم است سطح سرمی HBV DNA بطور دوره ای چک شود. در بیمارانی که تنوفویر مصرف میکنند، چک دوره ای HBV DNA هر یکسال یک بار توصیه میشود.

در بیمارانی که تحت درمان با تنوفویر هستند، لازم است علاوه بر بررسی عملکرد کبدی، تستهای دوره ای جهت بررسی عملکرد کلیوی نیز انجام گردد (III).

درمان هپاتیت مزمن ب از نوع HBeAg منفی

هریک از هفت داروی تأیید شده برای این بیماران به کار رفته است. انترفرون آلفا تنها در ۲۰ تا ۳۰٪ بیماران، موجب پاسخ مداوم پس از قطع درمان می شود. (۴۷و ۴۸)، درمان یکساله با پگ اینترفرون نیز موجب پاسخ ویرولوژیک مداوم (HBV DNA منفی دوسال پس از قطع درمان) در ۲۳٪ از بیماران، همین طور موجب منفی شدن HBsAg در ۶٪ از بیماران می شود.به نظر می رسد درمان ترکیبی با دو داروی پگ اینترفرون و لامیوودین سود چندانی نسبت به درمان پگ اینترفرون به تنهایی نداشته باشد.(۴۹) شایان ذکر است پاسخ به انترفرون یا پگ اینترفرون در بیماران با ژنوتیپ D ویروس هپاتیت ب کمتر از سایر ژنوتیپ ها است. (۵۰و ۵۱) با توجه به اینکه ژنوتیپ غالب HBV درایران ژنوتیپ D است (۱۰و ۱۱) این نکته باید در تصمیم گیری درمانی با انترفرون یا پگ اینترفرون در بیماران ایرانی مد نظر قرار گیرد.

درمان یک ساله با لامیوودین موجب بهبود بیوشیمیایی و ویرولوژیک در حدود ۷۰ تا ۹۰٪ بیماران می گردد (۵۲)؛ اما اغلب بیماران پس از قطع دارو دچار عود بیماری می شوند. متأسفانه در بیماران HBeAg منفی هر چه طول مدت درمان با لامیوودین طولانی تر شود موارد عود بیماری در حین درمان افزایش می یابد 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 می یابد(۵۳)، با توجه به موارد کمتر مقاومت به آدفوویر، نتایج پاسخ به درمان به آدفوویر در بیماران HBeAg منفی بهتراست . با مصرف آدفوویر پاسخ ویرولوژیک به درمان از ۵۱٪ در سال اول، به ۷۱٪ در سال دوم، و ۷۹٪ در سال سوم افزایش می یابد. در سالهای چهارم و پنجم نیز پاسخ ویرولوژیک به ترتیب در ۷۸٪ و ۶۷٪ بیماران می شود،(۵۴و۵۵) البته یکی از مشکلات آدفوویر این است که سرعت ایجاد پاسخ ویرولوژیک با آن آهسته تر 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 می رود. البته پس از مصرف ۲ یا ۳ سال آدفوویر، بیشتر بیماران بعد از قطع درمان دچار عود بیماری می شوند.(۵۴) در مطالعه جدیدی نشان داده شده است که می توان 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. (۵۶)، علاوه بر آن ممکن است درمان پنج ساله با آدفوویر موجب منفی شدن HBsAg در ۱۴٪ بیماران شود.(۵۶) درمان چهار تا پنج ساله با آدفوویر می تواند برگشت فیبروز کبدی را نیز در بیش از نیمی از بیماران به دنبال داشته باشد.(۵۷).

درمان بیماران HBeAg منفی با انتکاویر به مدت یکسال موجب منفی شدن HBV DNA در ۹۰٪ بیماران می شود.(۵۸) اگرچه قطع انتکاویر پس از درمان یک ساله موجب عود بیماری در اکثر بیماران می گردد.(۵۸) درمان دو ساله با این دارو نیز منفی شدن HBV DNA را در ۹۴٪ بیماران سبب می شود.(۵۹) در بیمارانی که قبلاً لامیودین دریافت نکرده باشند مقاومت به انتکاویر با درمانهای یک ساله یا دو ساله 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 در بیماران مبتلا به هپاتیت ب از نوع HBeAg- منفی است که علت قیمت بسیار بالای آن، استفاده معمول از آن در ایران توصیه نمی شود.

درمان یکساله با تلبیوودین نیز موجب منفی شدن HBV DNA در ۸۸٪ موارد می شود و در مان ۴ ساله نیز موجب منفی شدن HBV DNA در ۸۴ درصد میشود. البته ۹٪ مورد مقاومت دارویی پس از دوسال مصرف تلبیوودین مشاهده شده است،(۶۰و ۶۱) با توجه به قیمت بالای تلبیوودین و ریسک مقاومت دارویی، استفاده معمول از ایران دارو نیز در ایران توصیه نمی شود.

تنوفوویر بطور موثری HBV DNA را سرکوب کرده و ریسک مقاومت دارویی بسیار پایینی دارد. در واقع تاکنون مقاومت دارویی قطعی به این دارو گزارش نشده است. در بیماران با هپاتیت مزمن ب از نوع HBeAgمنفی، پس از یکسال درمان با تنوفوویر، در ۹۳ درصد از بیماران HBV DNA PCR منفی شده و پس از ۵ سال درمان نیز در ۹۹ درصد بیماران HBV DNA منفی باقی می شود.(۶۲) با توجه به موارد فوق، و در دسترس بودن این دارو در کشور، درحال حاضر تنوفوویر درمان انتخابی هپاتیت مزمن ب از نوع HBeAg منفی در ایران میباشد.

قطع درمان با داروهای خوراکی ضد ویروسی در بیماران با هپاتیت مزمن ب نوع HBeAg منفی، از نکات چالش برانگیز است. بسیاری از بیماران پس از قطع دارو دچار عود بیماری میشوند.

در بیماران سیروزی و افراد مسن لازم است دارو را بطور نامحدود ادامه داد. البته در صورت منفی شدن HBsAg میتوان دارو را قطع کرد، ولی منفی شدن HBsAg بندرت رخ میدهد.

به نظر می رسد بیماران جوان غیر سیروزی که پنج سال داروی خوراکی را بطور مرتب مصرف کرده و HBV DNA ایشان مکررا برروی درمان منفی است، بتوان دارویشان را قطع کرد. در چنین بیمارانی پس از قطع درمان HBV DNA مثبت میشود، منتها تیتر ویروس اکثرا پایین مانده و نیاز به شروع مجدد دارو نمیباشد.(۶۲ و ۶۳) البته لازم است چنین بیمارانی مرتبا تحت پیگیری باشند.

توصیه زیر بر اساس شواهد و مدارک ذکر شده در بالا آماده شده است.

توصیه:

داروی تنوفوویر بعنوان خط اول درمان در بیماران با هپاتیت ب از نوع HBeAg منفی در ایران توصیه میشود (I). در صورت در دسترس قرار گرفتن انتکاویر در کشور، میتوان از درمان تک دارویی با انتکاویر نیز استفاده کرد.

در این بیماران درمان طولانی مدت با تنوفوویر (تا زمان منفی شدن HBsAg) باید ادامه یابد. با توجه به احتمال بسیار کم منفی شدن HBsAg چنین بیمارانی اغلب نیازمند درمان با تنوفوویر به طور نامحدود میباشند.

در بیماران جوان با فیبروز کبدی خفیف (Stage ۳ یا پایین تر) که ۵ سال بطور مداوم تنوفوویر مصرف کرده اند و HBV DNA ایشان در سه سال آخر منفی مانده است، اگر مایل به ادامه درمان نباشند، می توان تنوفوویر را قطع کرد. چنین بیمارانی نیازمند پیگیری مداوم از طریق چک دوره ای آنزیم های کبدی، HBsAg، و Quantitative HBV DNA Real time PCR هستند (II). چنین بیمارانی

اگر در پیگری تیتر HBV DNA بیش از ۲۰۰۰ IU/ml پیدا کنند باید مجددا تنوفویر برایشان شروع شود).

در افراد مسن (سن بیش از ۶۰ سال) و یا در بیماران با فیبروز پیشرفته (Stage ۴ یا بالاتر) تنوفوویر نباید قطع شود و بایستی تا زمان منفی شدن HBsAg ادامه یابد.

در بیمارانی که تحت درمان با داروهای خوراکی هستند جهت بررسی احتمال وقوع مقاومت دارویی، لازم است سطح سرمی HBV DNA بطور دوره ای چک شود. در بیمارانی که تنوفوویر مصرف می کنند، چک دوره ای HBV DNA هر یکسال یک بار، و در بیمارانی که لامیوودین یا آدفوویر مصرف می کنند چک HBV DNA هر شش ما یکبار توصیه می شود.

بیمارانی که از گذشته لامیوودین یا آدفوویر یا هر دو را استفاده می کنند و شواهد مقاومت دارویی پیدا نکرده و تیتر HBV DNA پایین دارند، نیازی به تغییر دارو به تنوفویر ندارند.

در بیمارانی که تحت درمان با تنوفوویر یا آدفوویر هستند، لازم است علاوه بر بررسی عملکرد کبدی، تستهای دوره ای جهت بررسی عملکرد کلیوی نیز انجام گردد (III).

درمان بیماران دچار مقاومت دارویی

با مصرف 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 میشوند بهبود هیستولوژیک ناشی از درمان متوقف می شود و در تعدادی از ایشان وضع هیستولوژیک کبد نیز بدتر می گردد.(۱۹، ۶۴ و ۶۵) علاوه بر این، احتمال بروز کارسینوم هپاتوسلولر و مرگ و میر در بیماران سیروزی که دچار مقاومت دارویی می شوند بالاتر می رود. (۶۶)

سه تعریف را باید در بیماران با مقاومت دارویی مد نظر قرار داد. مقاومت ژنوتیپی (genotypic resistance) به مواردی اطلاق می شود که موتاسیون ایجاد کننده مقاومت دارویی (به عنوان مثال موتاسیون YMDD به دنبال مصرف لامیوودین) با PCR یا روشهای دیگر یافت شود. عود ویرولوژیک در روی درمان (virologic break through) به مواردی اطلاق می شود که بیمار در حال مصرف داروی ضد ویروسی است و تیتر سرمی HBV DNA بیش از ده برابر نسبت به حداقل سطح ویروسی قبلی در روی درمان بالاترمی رود. عود بیوشیمیایی در روی درمان (biochemical break through) به مواردی اطلاق می شود که ALT پس از نرمال شدن با درمان، مجدداً در حین درمان بالا برود. (۶۷) لازم است دو واژه Relapse و break through را از یکدیگر افتراق دهیم. به عنوان مثال درمورد 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 نمیشود. 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 روز درمان، سطح سرمی HBV DNA در 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.(۶۴)

بیماران دچار مقاومت دارویی به لامیوودین

هر چه طول درمان با لامیوودین بیشتر شود احتمال بروز مقاومت دارویی بالاتر می رود. درمان یک ساله با لامیوودین موجب ایجاد مقاومت دارویی به آن در ۱۴٪ موارد می شود و احتمال مقاومت دارویی پس از ۵ سال درمان به ۶۹٪ افزایش می یابد.(۳۷) 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 DAN 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. (۶۸)

تنوفویر (tenofovir) داروی بسیار موثری در درمان بیماران دچار مقاومت به لامیوودین میباشد.(۶۹) در صورت بروز مقاومت به لامیوودین، میتوان درمان تک دارویی با تنوفوویر انجام داده و لامیوودین را قطع کرد.(۵)

آدفوویر نیز در درمان بیماران مقاوم به لامیوودین مؤثر است.(۷۰) مصرف آدفوویر به تنهایی در بیماران مقاوم به لامیوودین، موجب بروز مقاومت به آدفوویر در ۱۵٪ موارد در طی دو سال آینده می شود، در حالی که مصرف همزمان آدفوویر و لامیوودین کاهش ۴ درصدی مواردمقاومت به آدفوویر را موجب می گردد. (۷۱) بنابراین در بیماران دچار مقاومت به لامیوودین، مصرف همزمان آدفوویر و لامیوودین بهتر از مصرف آدفوویر به تنهایی است.

توصیه:

در بیماران مصرف کننده لامیوودین، کنترل دوره ای تیتر HBV DNA (ترجیحاً هر شش ماه یکبار) با روش real time PCR جهت پیدا کردن موارد عود ویرولوژیک لازم است (II).

در صورت بروز مقاومت به لامیوودین، درمان تک دارویی با تنوفویر و قطع لامیوودین توصیه میشود (II).

صورت دردسترس نبودن تنوفویر، درمان همزمان با لامیوودین و آدفوویر توصیه میشود (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٪ می رسد (۳۹) احتمال اینکه بیمارانی که پس از یک سال درمان همچنان HBV DNA بالایی دارند، در آینده مقاومت دارویی پیدا کنند، بیشتر است. (۴۰)

در بیماران با مقاومت به آدفوویر، هریک از داروهای انتکاویر یا تنوفویر را میتوان استفاده کرد.(۵، ۷۲ و ۷۳)

با توجه به در دسترس نبودن انتکاویر درکشور، تنوفویر درمان انتخابی موارد مقاوم به آدفوویر در ایران میباشد.

توصیه:

درصورت بروز مقاومت به آدفوویر، درمان تک دارویی با تنوفویر و قطع آدفویر توصیه می شود (II).

بیماران دچار مقاومت چند دارویی

با زیاد شدن موارد مصرف آنالوگ های نوکلئوزیدی (یا نوکلئوتیدی) گاه با موارد مقاومت چند دارویی برخورد می کنیم. 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 وبیمار پس از چند سال، حین مصرف آدفوویر نیز عود ویرولوژیک پیدا کند. درمان چنین بیمارانی بسیار مشکل است. در این بیماران درمان ترکیبی با دو داروی تنوفوویر و Emtricitabine (با نام تجاری Truvada) موثر میباشد. با توجه به قیمت بالای این دارو، درمان با تنوفویر در ایران توصیه میشود.

پیشگیری از بروزمقاومت دارویی

در کشورهایی مانند ایران که امکان تهیه داروهای گران قیمت برای اکثر بیماران وجود ندارد، بهترین استراتژی برای پیشگیری از موارد مقاومت چند دارویی این است که اصلاً از ابتدا درمانی برای بیمارانی که بیماری خفیف کبدی دارند و اندیکاسیون محکمی برای درمان وجود ندارند شروع نشود.

استراتژی های دیگری را نیز می توان برای کاهش موارد مقاومت دارویی به کار برد. از آنجا که احتمال مقاومت به لامیوودین و آدفوویر زیاد است بهتر است این داروها به عنوان خط اول درمان به کار نروند. همین طور بهتر است داروهایی (مانند لامیوودین و انتکاویر) که با یکدیگر مقاومت متقابل دراند به طور مصرف نشوند. همچنین مصرف تنهایی آدفوویر در بیمارانی که قبلاً لامیوودین دریافت کرده و به این دارو مقاوم شده اند، احتمال مقاومت چند دارویی را بالا می برد(۷۱) و بهتر است در این بیماران لامیوودین و آدفوویر همزمان مصرف شوند.

درمان سیروز در زمینه هپاتیت ب

بیماران سیروز ی 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.(۳۰) حتی بیمارانی که بر روی درمان به لامیوودین مقاومت پیدا کرده بودند سرنوشت بهتری نسبت بیماران دریافت کننده پلاسبو داشتند.(۳۰) در بیماران مبتلا به سیروز جبران نشده نیز درمان ضد ویروسی با لامیوودین (۷۴) یا آدفوویر (۷۵) 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 ضد ویروسی نیز گزارش شده است. (۷۶، ۷۷) استفاده از پگ اینترفرون در بیماران مبتلا به سیروز در زمینه هپاتیت ب ممنوع است.(۶۷)

داروهای تنوفوویر و انتکاویر نیز در بیماران سیروزی موثر میباشد.(۷۸، ۷۹)

با توجه به اینکه بیماران سیروزی نیاز به درمان طولانی و به مدت نامعلوم با داروی ضد ویروس خوراکی دارند، داروهای با ریسک مقاومت پایین تر (مانند تنوفوویر یا انتکاویر) در سیروز ارجح میباشد.

در صورت در دسترس نبودن تنوفویر میتوان از آدفوویر استفاده کرد.

همان طور که قبلاً ذکر شد سرعت اثر آدفوویر کند تر 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 کرده اند که درداروی لامیوودین و آدفوویر در بیماران مبتلا به سیروز جبران نشده، از ابتدا به صورت همزمان شروع شوند.(۶۷) با این روش هم سطح ویروس سریعتر پایین می آید و هم مقاومت دارویی کمتر رخ می دهد. با توجه به درگیری شدید کبدی در بیماران سیروزی، بیماران با HBV DNA مثبت (با هر تیتر) تحت درمان ضد ویروسی قرار گیرند.(۶۷)

توصیه:

بیماران سیروزی دارای HBV DNA مثبت (با هر مقدار تیتر) باید با داروی ضد ویروسی تحت درمان قرار گیرند (III).

تنوفوویر به عنوان خط اول درمان، در بیماران سیروزی در ایران توصیه می شود (II).

در بیمارانی که تنوفوویر مصرف می کنند، چک دوره ای HBV DNA هر یکسال یک بار توصیه میشود. در بیماران سیروزی نبایستی داروی ضدویروسی قطع شود و باید درمان طولانی مدت (تا زمان منفی شدن HBsA) ادامه یابد. با توجه به احتمال بسیار کم منفی شدن HBsAg چنین بیمارانی اغلب نیازمند درمان با تنوفوویر بطور نامحدود می باشند.

در تمام بیماران سیروزی باید غربالگری کارسینوم هپاتوسلولر AFP و سونوگرافی کبد، هر شش ماه یک بار انجام شود (II). کلیه بیماران سیروزی 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 سرکوب کننده ایمنی قرار می گیرند، هپاتیت ب مجدداً فعال شود. (۷۸) 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 ویروس HBV مجدداً فعال شده و HBsAg ایشان مثبت شود.(۷۶) احتمال

فعالیت مجدد هپاتیت ب در افراد با HBcAb مثبت و HBsAg منفی در یکی از سه مورد زیر بیشتر محتمل می باشد: ۱- مصرف داروی Rituximab ۲ - دوز بالای کورتیکوستروئیدها ۳- کموتراپی در بیماران با بدخیمی خونی.(۸۱) در این شرایط شروع داروی خوراکی ضد ویروسی به صورت پروفیلاکسی می تواند جلوی فعال شدن هپاتیت ب را بگیرد. بیشترین تجربه در این مورد با لامیوودین می باشد.(۸۲) بهتر است یک هفته قبل از شروع شیمی درمانی و یا شروع دوز بالای کورتیکوستروئید در بیمارانی که جزو ناقلان غیر فعال هپاتیت ب هستند، لامیوودین شروع شود. (۸۳) بهترین طول دوره درمان با لامیوودین برای این بیماران نامشخص است. ولی بهتر است تا یک سال پس از اتمام کموتراپی داروی ضد ویروسی ادامه یابد.(۵) در بیمارانی که تیترهای بالای HBV DNA دارند و یا پیش بینی می شود برای مدتهای طولانی داروی کموتراپی دریافت کنند بهتر است از داروهای با ریسک مقاومت کمتر (مانند تنوفویر) استفاده شود.(۵)

توصیه:

برای تمام بیمارانی که قرار است تحت کموتراپی یا داروی ایمونوساپرسیو قوی قرار گیرند لازم است آزمایش HBsAg و HBcAb انجام شود.

در بیماران مذکور با HBsAg منفی و HBcAb منفی، انجام واکسیناسیون HBV توصیه می شود (I).

در بیماران با HBsAg مثبت قبل از شروع کموتراپی باید داروی ضدویروسی پروفیلاکتیک شروع شود.

درمان پروفیلاکتیک قبل از کموتراپی شروع شده و تا یک سال پس از اتمام کموتراپی ادامه می یابد.

در بیماران با HBsAg منفی و HBcAb مثبت که قرار است Rituximab یا دوز بالای کورتیکوستروئید دریافت کرده و یا کموتراپی برای بدخیمی خونی بگیرند نیز درمان پروفیلاکتیک توصیه می شود.

در بیماران با تیتر پایین HBV DNA (کمتر از ۲۰۰۰ IU/ml) میتوان از لامیوودین بعنوان درمان پروفیلاکتیک استفاده کرد (II).

در بیماران با تیتر HBV DNA بالا یا بیمارانیکه قرار است بمدت طولانی دوز بالای ایمونوساپرسیو دریافت کنند، استفاده از تنوفوویر توصیه می شود (III).

نتیجه گیری

این راهنمای درمانی بر اساس معتبرترین مدارک و شواهد موجود به گونه ای تهیه شد تا 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 ممکن است در آینده داروهای جدیدتر با قیمت ارزان در کشور در دسترس بیماران قرار بگیرند، ممکن است توصیه های این راهنمای درمان در سالهای آینده تغییراتی پیدا کند.

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,GaneE, 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. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167-85
6. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *J Hepatol* 2003;39:64-9.
7. Massarrat MS, Tahaghoghi-Mehrizi S. Iranian national health survey: a brief report. *Arch Iran Med* 2002;5:73-9.
8. Pourshams A, Nasiri J, Mohammadkhani A, Nasrollahzadeh D. Hepatitis B in Gonbad-Kavoos: Prevalence, risk factors, and intrafamilial spreading. *Govaresh* 2004;9:222-5.
9. 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.
10. 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.
11. 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):59.
12. 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.
13. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, Roumeliotou Karayanins A, Gerin JL, Purcell RH. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. *Gastroenterology* 1987;92:1844–50.
14. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000--summary of a workshop. *Gastroenterology*. 2001;120:1828-53.
15. Chu CJ, Hussain M, Lok ASF. Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 2002;36:1408–15.
16. 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.
17. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-39.
18. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw Y-F, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review. *J Hepatol* 2012;57:196-202
19. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papaioannou C. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;32:847-51.
20. Moghani Lankarani M, Alavian SM, Manzoori Joybari H. Anti HAV antibody in HBV carriers. *Govaresh* 2004; 9: 237-41.
21. 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.
22. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449-57.
23. 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.
24. Oliveri F, Coco B, Ciccorossi P, Colombatto P, Romagnoli V, Cherubini B, et al. Liver stiffness in the hepatitis B virus carrier: a non-invasive marker of liver disease influenced by the pattern of transaminases. *World J Gastroenterol.* 2008;14:6154-62.
25. Marcellin P1, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Lédinghen V, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009;29:242-7
26. Mohanty SR, Kupfer SS, Khiani V. Treatment of chronic hepatitis B. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:446-58.
27. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepato* 1995;22:696–9.
28. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seef LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147-71.
29. Hadziyannis SJ, Papatheotoridis GV, Vassilopoulous D. Precore mutant chronic hepatitis B - Approach to management. *Med Gen Med* 2003;5:1.
30. 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.
31. Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013;381:468–475.
32. Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AsS, 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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: A60–A61.
37. 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.
38. 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.
39. 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: 754A.
40. 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.
41. 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(Suppl2):S275.
42. 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.
43. 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.
44. 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;42:267A.
45. 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: 573A–574A.
46. 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):229A-230A.
47. Manesis EK, Hadziyannis SJ. Interferon-alpha treatment and retreatment of hepatitis B e antigennegative chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2001;121:101-9.
48. 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.
49. Marcellin P, Lau GK, Bonino F,Farci P, Hadziyanins 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. Hadziyannis. AASLD 2005. Abstract LB14.
58. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Cheinquier H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1011–26.
59. 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(Suppl2): S21.
60. 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(Suppl2):S49.
61. Hou JL, Yin YK, Xu DZ. 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.
62. Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:16-26.
63. Hadziyannis SJ, Sevastianos V, Rapti I, et al. Sustained responses and loss of HBsAg in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B who stop long-term treatment with adefovir. *Gastroenterology* 2012;143:629–636, e621.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. Lampertico P, et al. EASL 2006. Abstract 116.
72. Reijnders JG, Deterding K, Petersen J, Zoulim F, Santantonio T, Buti M, et al. Antiviral effect of entecavir in chronic hepatitis B: influence of prior exposure to nucleos(t)ide analogues. *J Hepatol* 2010;52:493–500.
73. Berg T, Marcellin P, Zoulim F, Moller B, Trinh H, Chan

S, et al. Tenofovir is effective alone or with emtricitabine in adefovir-treated patients with chronic-hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2010;139:1207–1217.

74. 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.
75. 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.
76. 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
77. 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.
78. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology* 2011;53:62–72.
79. Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H, et al. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study. *Hepatology* 2011;54:91–100.
80. Simpson ND, Simpson PW, Ahmed AM, Nguyen MH, Garcia G, Keefe EB, et al. Prophylaxis against chemotherapy-induced reactivation of hepatitis B virus infection with lamivudine. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 68–71.
81. 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.
82. Lau GK, Yiu HH, Fong DY,Chang 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.
83. 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.