

عفونت با ویروس هپاتیت B

دکتر علیرضا امامی نائینی^۱، دکتر کتایون طایری^۲، دکتر فرزین خوروش^۱، دکتر سحر امامی نائینی^۳

گروه‌های هدف

پزشکان عمومی، متخصصین داخلی، متخصصین بیماری‌های عفونی، متخصصین زنان و زایمان، فوق تخصص‌های بیماری‌های گوارشی

اهداف آموزشی

فراگیر در پایان مطالعه این خودآموز باید:

۱. آگاهی‌های لازم در مورد کلیات بیماری هپاتیت B را کسب کند.
۲. از هدف‌های درمانی بیماران آگاهی پیدا کند.
۳. اصول درمانی هپاتیت را کسب کند.
۴. با داروهای مطرح برای درمان هپاتیت B آشنا شود.
۵. در موارد لزوم آزمایشات تکمیلی برای بیمار درخواست کند.
۶. بتواند نتایج آزمایشات مربوط به بیماری هپاتیت B را تفسیر کند.
۷. از درمان‌های غیر ضروری بیماران اجتناب کند.
۸. از عوارض جانبی داروها اطلاع پیدا کند.

واژگان کلیدی: فاکتورهای ویروسی، اپیدمیولوژیک و پیشینه‌ی طبیعی

فاکتورهای ویروسی، اپیدمیولوژیک و پیشینه‌ی طبیعی

ویروس هپاتیت B از راه‌های جلدی، جنسی و مادر به جنین در هنگام زایمان، قابل انتقال است. در ایالات متحده‌ی آمریکا ۱/۲۵ میلیون نفر و در جهان ۴۰۰-۳۵۰ میلیون نفر آلوده به این ویروس هستند. عفونت با ویروس هپاتیت B عامل مرگ ۴۰۰۰-۵۵۰۰ نفر در سال در ایالات متحده‌ی آمریکا و عامل مرگ ۱ میلیون نفر در جهان به علت سیروز، نارسایی کبدی و کارسینومای کبدی می‌باشد (۶-۱). پروتئین‌های ویروسی با اهمیت از منظر بالینی شامل پروتئین

پوششی، آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B (HBsAg) یا Hepatitis B surface antigen)، پروتئین ساختاری نوکلئوکپسیدی هسته‌ای (Hepatitis B core antigen) یا HBcAg) و آنتی‌ژن e (Hepatitis B e antigen) یا HBeAg) هستند. HBeAg یک پروتئین نوکلئوکپسیدی محلول و نشانه‌ی تکثیر ویروسی فعال است و همراه با سطوح سرمی HBV DNA (Hepatitis B virus DNA) یک صد هزار تا یک میلیون واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر یا بیشتر است.

HBsAg شناسگر عفونت با ویروس هپاتیت B

^۱ دانشیار، گروه بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۲ متخصص بیماری‌های عفونی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۳ پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

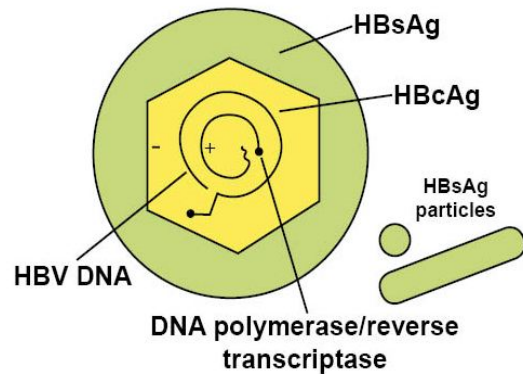
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر علیرضا امامی نائینی

بروز التهاب و هپاتیت حاد است اتفاق نمی‌افتد. این عفونت مزمن به طور معمول در تمام عمر در ۹۰ درصد موارد اتفاق می‌افتد. برعکس، در کشورهای غربی اکثر عفونت‌های حاد با ویروس در سن بلوغ از راه‌های جنسی، تزریق مواد مخدر و از راه تماس‌های شغلی اتفاق می‌افتد. در یک فرد بزرگسال بدون نقص سیستم ایمنی، پاسخ ایمنی سلولی قوی به پروتئین‌های ویروس هپاتیت B ارائه شده توسط هپاتوسیت‌ها منجر به هپاتیت حاد آشکار می‌گردد (۸، ۶-۵). تحمل ایمنولوژیک ایجاد شده نسبت به ویروس هپاتیت B در هنگام زایمان، در طول تمام عمر باقی می‌ماند ولی کامل نیست. آسیب مختصر کبدی که گاهی اتفاق می‌افتد می‌تواند خطر مرگ ۴۰ درصدی به علت بیماری کبدی را در بین مردان به دنبال داشته باشد. این خطر در بین زنان کمتر است (۹). در این افراد یک فاز تحمل ایمنی در دهه‌های اول زندگی، با صدمات کبدی قابل اغماض مرتبط با تکثیر بالای ویروس هپاتیت B وجود دارد. مطرح کردن فازهای مختلف برای هپاتیت B انعکاسی از تحمل ایمنولوژیک بالا در اوایل بیماری و تحمل کمتر آن با گذشت زمان و ایجاد عفونت مزمن با ویروس هپاتیت B می‌باشد (۱۰، ۵-۶). یک چنین دسته‌بندی نشانه‌ی وجود قابل توجه صدمه‌ی کبدی و فیروز در زمان تحمل ایمنی در بعضی از بیماران یا وجود سکون التهاب و نکروز در زمان فاز پاکسازی-ایمنی (Immune-clearance) می‌باشد (۱۲-۱۱).

وجود HBeAg باعث شناسایی سه دسته‌ی دیگر از عفونت با ویروس هپاتیت B می‌گردد:

الف- عفونت با ویروس هپاتیت مزمن B و HBeAg مثبت که همراه با تکثیر بالای ویروس و

می‌باشد و آنتی‌بادی بر علیه آنتی‌ژن سطحی دلالت بر بهبودی است. ویروس هپاتیت B استراتژی تکثیری شبیه به رتروویروس‌ها دارد (نسخه‌برداری معکوس از RNA به DNA). به همین دلیل ریشه‌کنی عفونت ویروس هپاتیت B به خاطر DNA با دوام، مدور بسته و کووالنسی (cccDNA) که در هسته‌ی هپاتوسیت‌ها استقرار یافته است، مشکل می‌باشد (۷). HBV DNA در ژنوم میزبان جا می‌گیرد (شکل ۱).



HBsAg: Hepatitis B surface antigen
HBcAg: Hepatitis B core antigen
HBV DNA: Hepatitis B virus DNA

شکل ۱. ساختار ویروس هپاتیت B

پیشرفت از عفونت حاد به مزمن تحت تأثیر سن بیمار در زمان اکتساب ویروس و همچنین دوگانگی در بیان عفونت با ویروس هپاتیت B در مناطق با شیوع بالا (کشورهای آسیایی) و شیوع پایین (کشورهای غربی) می‌باشد. در خاور دور، که عفونت بیشتر در زمان زایمان منتقل می‌گردد، سیستم ایمنی فرد نمی‌تواند تفاوتی بین ویروس و میزبان بگذارد و سطح بالایی از تحمل ایمنولوژیک را به دنبال دارد. پاسخ‌های ایمنی سلولی به پروتئین‌های ویروس هپاتیت B متصل به غشای هپاتوسیت‌ها که همراه با

اكتسابی در هنگام تولد منجر به تکثیر بالای ویروس بدون آسیب کبدی در دهه های اول زندگی می گردد. در نهایت خطر پیشرفت بیماری به سمت سیروز کبدی و کارسینوم هپاتوسلولار به سطح HBV DNA بستگی دارد (۲۴-۲۵).

هدف های درمان ضد ویروسی

از آن جایی که نتایج بهبود بالینی و بافت شناسی به علت کاهش در روند تکثیر ویروس هپاتیت B می باشد، انتظار می رود مداخلات کاهش دهنده ی تکثیر ویروسی، باعث محدود شدن پیشرفت بیماری کبدی و بهبود سیر طبیعی عفونت ویروس هپاتیت B گردند. به هر حال، نتایج جدی عفونت با ویروس هپاتیت B در عرض چند دهه اتفاق می افتد، بنابراین درمان های بالینی در محدوده ی ۱-۲ سال و به ندرت تا ۵ سال می باشند. توقف درمان با استفاده از یافته های آزمایشگاهی زیر امکان پذیر است:

۱- سرولوژیک: مانند از بین رفتن HBeAg یا تبدیل سرولوژیک که اغلب نشان دهنده ی گذر به حالت ناقل غیر فعال ویروس هپاتیت B و به ندرت نشانگر بهبود سرولوژیک می باشد.

۲- ویروس شناسی: مانند کاهش یک \log_{10} در HBV DNA و یا سطح غیر قابل کشف آن ($> 10^3-10^4$ واحد در میلی لیتر)

۳- بیوشیمیایی: مانند طبیعی شدن میزان ALT

۴- بافت شناسی: مانند بهبود در درجه ی (Grade)

نکروز و التهاب و مرحله ی (Stage) فیروز (۵-۶)

یک دوره ی درمانی ضد ویروسی ممکن است منجر پاسخ هایی گردد که پس از قطع درمان پایدار بماند. ادامه ی درمان تا حصول به پاسخ های درمانی باید ادامه یابد.

تبدیل سرمی خود به خودی HBeAg مثبت به آنتی بادی مثبت (Anti HBe) و منطبق با کاهش تکثیر در ویروس هپاتیت B و بهبودی بالینی می باشد (۱۳-۱۵).

ب- عفونت با ویروس هپاتیت مزمن B با HBeAg منفی که در آن موتاسیون ژن پره کور (Precore) و ژن کور پیشرونده (Core-promoter) مانع یا باعث کاهش سنتز HBeAg می شود (۱۶).

ج- بیماران با هپاتیت مزمن B و HBeAg منفی، که در آن تمایل به پیدایش صدمات کبدی پیشرونده، فعالیت ALT (Alanine aminotransferase) نوسان دار و سطوح پایین HBV DNA در مقایسه با بیماران با عفونت ویروس هپاتیت B و HBeAg مثبت وجود دارد. این گروه حتی با درمان اینترفرون قادر به ایجاد Anti HBeAg نمی باشند.

هشت ژنوتیپ از ویروس هپاتیت B با تظاهرات بالینی گوناگون شناسایی شده است (۱۷-۱۹). بیماران با ژنوتیپ A تحت درمان با اینترفرون احتمال تبدیل سرمی بیشتری را دارند (۲۰). احتمال تبدیل سرمی به همراه سیر آهسته ی پیشرفت بالینی در بیماران با ژنوتیپ B نسبت به بیماران با ژنوتیپ C بیشتر است (۱۹). این تقسیم بندی در چگونگی درمان مؤثر نمی باشد.

پیشرفت بیماری کبدی ناشی از عفونت با HBV به علت تکثیر فعال ویروس می باشد که نشانه ی آن حضور 10^4-10^6 واحد HBV DNA در هر میلی لیتر سرم می باشد. افراد با سطح سرمی HBV DNA کمتر از 10^4 واحد در میلی لیتر سرم و سطح طبیعی ALT به عنوان ناقل غیر فعال با احتمال کم پیشرفت بالینی شناخته می شوند (۲۱). این گروه به ندرت به طور خود به خودی یا در اثر کاهش ایمنی دچار فعالیت مجدد بیماری می شوند (۲۲-۲۳). عفونت

داروهای ضد ویروسی

داروهای متعددی در ایالات متحدهی آمریکا اجازهی مصرف در درمان عفونت با ویروس هپاتیت B را دارند. اینترفرون آلفا (۲۶-۲۹)، Peg اینترفرون آلفا 2a (۳۰-۳۱)، لامیوودین (Lamivudine) (۳۲-۳۶)، آدفوویر (Adefovir) (۳۷-۴۱)، انتاکاویر (Entecavir) (۴۲-۴۶)، تلبیوودین (Telbivudine) (۴۷-۴۹) و تنوفویر (Tenofovir) (۵۰-۵۲)، از جمله ی این داروها هستند. استفاده از اینترفرون، که نیاز به تزریق روزانه یا سه بار در هفته را دارد، امروزه توسط Peg اینترفرون طولانی اثر که نیاز به یک تزریق در هفته دارد جایگزین شده است. درمان یک ساله به طور معمول منجر به کاهش سطوح سرمی HBV DNA به میزان $\log_{10} 3/5-6/9$ می گردد، یعنی میزانی از سطح سرمی HBV DNA که توسط روش مولکولی PCR (Polymerase chain reaction) در ۹۵-۱۳ درصد بیماران قابل کشف نمی باشد. طبیعی شدن سطح ALT در ۷۴-۳۸ درصد از بیماران و تبدیل سرولوژیک در ۲۷-۱۲ درصد از بیماران مشاهده می شود. در بین داروهای خوراکی، که از نظر مقاومت متفاوت هستند، آنالوگ های نوکلئوتیدی مانند آدفوویر و تنوفویر دارای مقاومت متقاطع با لامیوودین، تلبیوودین یا انتکاویر نمی باشند. مقاومت نسبت به آدفوویر در طول سال اول درمان قابل اغماض است اما در پایان سال چهارم به حدود ۳۰ درصد می رسد. آدفوویر در موارد مقاومت عفونت ویروس هپاتیت B به لامیوودین بسیار مؤثر است (۳۷-۴۰، ۵۳-۵۵).

علت محدود شدن مصرف آدفوویر در بین داروهای در دسترس، قدرت پایین و اثر کند در سرکوب سطوح HBV DNA، احتمال کمتر در تبدیل

سرولوژیک HBeAg و احتمال بروز عدم پاسخ اولیه (شکست در کاهش $\log_{10} 2$ در ۵۰-۲۰ درصد از بیماران) می باشد (۵۶). درمان ترکیبی با داروهای خوراکی برای ۱۲-۶ ماه یا بیشتر بعد از تبدیل سرمی باعث دستیابی به پاسخ پایدار در نزدیک به ۸۰ درصد از بیماران HBeAg مثبت می گردد (۵۷-۵۹). در هر صورت تعدادی از بیماران HBeAg منفی یک عود پس از درمان را دارند (۶۰، ۳۰). از آن جایی که پاسخ همیشه پایدار نیست، پیگیری دقیق پس از درمان جهت شناسایی عود و برقرار کردن درمان جدید لازم است. بنابراین، اکثر بیماران HBeAg منفی و ۸۰ درصد از بیماران HBeAg مثبت که دستخوش تبدیل سرمی نمی شوند باید در صورت عدم وجود مقاومت داروی نوکلئوزید یا داروی نوکلئوتید خود را پس از سال اول ادامه دهند. چنین درمانی اغلب منجر به بهبودی بالینی می گردد (۶۳-۶۱، ۴۵، ۳۹-۴۰).

درمان موفقیت آمیز ضد ویروسی باعث تأخیر در پیدایش فیروز، حتی برطرف شدن فیروز و بهبودی سیروز و افزایش طول عمر بیماران می گردد (۶۴-۷۰، ۳۳-۳۸). بر خلاف Peg اینترفرون، داروهای خوراکی در بیمارانی که پیش از این پاسخ به اینترفرون معمولی نداده اند (۴۲، ۴۴، ۳۷، ۳۵، ۳۳) مؤثر هستند و می توانند بدون خطر و به عنوان درمان مؤثر در بیماران با کبد نارسا (جهت تأخیر یا عدم نیاز به پیوند کبد) (۷۴-۷۱) و بیماران با فیروز پیشرفته و سیروز در جهت پیشگیری از نارسایی کبدی استفاده گردد (۷۵). بنابراین، استفاده از داروهای نوکلئوزید و آنالوگ های نوکلئوتیدی، نجات دهنده ی زندگی در بیماران با عفونت ویروس هپاتیت B می باشند. استفاده از این داروها باعث کاهش نیاز به پیوند کبد شده است؛ به

طوری که تعداد بیماران کاندید پیوند کبد در ایالات متحده ی آمریکا از ۵۸۶ مورد در سال ۲۰۰۰ به ۴۰۶ بیمار در سال ۲۰۰۶ تقلیل یافته است (۷۶).

عوارض جانبی Peg ایترترون شامل علائم شبه آنفلوآنزا، سرکوب مغز استخوان، افسردگی و اضطراب و اختلالات خود ایمنی بخصوص تیروئیدیت است. بیماران تحت درمان باید از نظر بالینی و آزمایشگاهی تحت نظر باشند.

اکثر داروهای خوراکی عوارض جانبی قابل قبول حتی در درمان های طولانی مدت دارند (۴۵، ۷۷، ۴۰-۳۹). داروهای آدفوویر و تنوفوویر دارای سمیت کلیوی هستند، بنابراین در صورت مصرف دوره ای باید وضعیت عملکرد کلیه ها بررسی گردد (۴۰-۳۹). استفاده از انتاکاویر در جوندگان، با دوز ۳۰-۴۰ برابر بیشتر از مقداری که در انسان استفاده می گردد همراه با پیدایش تومور ریه، مغز و کبد می باشد، که در گونه های بالاتر (برای مثال خرگوش و سگ) دیده نشده است. تلبیودین می تواند باعث افزایش ۳-۴ برابری در میزان کراتین کیناز در بیماران در مقایسه با لامیودین پس از یک دوره ی درمانی ۲ ساله گردد (۴۸). همچنین نوروپاتی محیطی در ارتباط با تلبیودین گزارش شده است. درمان با Peg ایترترون به مدت یک سال احتمال بیشتری برای تبدیل سرمی HBeAg نسبت به داروهای خوراکی دارد، ولی از آن جایی که داروهای خوراکی اغلب بیش از یک سال استفاده می گردند در نهایت میزان مشابهی از تبدیل سرمی (حدود ۳۰ درصد) را در پایان دو سال و رسیدن به ۵۰ درصد در پایان ۵ سال دارند (۶۳، ۶۱، ۵۱، ۴۵). اگر چه در مطالعات پیشین تصور بر این بود که میزان تبدیل سرمی HBeAg در پایان سال اول در بیمارانی

که ایترترون دریافت کردند بیشتر از گروه دریافت کننده ی داروهای خوراکی می باشد (۳۱-۳۰، ۲۶)، میزان منفی شدن HBeAg در بین دریافت کنندگان ایترترون و تعدادی از داروهای خوراکی قوی تر مشابه می باشد (۵۱، ۴۵). به علاوه، پس از تبدیل سرمی موفقیت آمیز HBeAg و قطع درمان در بیماران غربی و نه آسیایی، میزان تبدیل سرمی در بیمارانی که لامیودین دریافت کرده بودند مشابه دریافت کنندگان ایترترون بود (۷۹-۷۸، ۶۸، ۵۸). کاهش در cccDNA در هر سه حالت تبدیل سرمی HBeAg شامل بیماران خودبه خودی، دریافت کننده ی ایترترون و داروهای خوراکی مشابه می باشد (۸۰). دو داروی خوراکی اتریسیتابین (Emtricitabine) و کلودین (Clevudine) با ساختار، تأثیر و الگوی مقاومت شبیه به لامیودین که به نظر در درمان عفونت با ویروس هپاتیت B مؤثر می باشند، هنوز توسط سازمان غذا و داروی آمریکا مورد تأیید قرار نگرفته اند (۸۱). کلودین دارای اثر مداوم سرکوب کنندگی HBV DNA برای چندین ماه پس از قطع دارو است (۸۴-۸۲). به هر حال مطالعات اولیه برای تصور است که کلودین از سایر داروهای خوراکی در سرکوب کردن HBV DNA و تبدیل سرمی HBeAg ضعیف تر می باشد (۸۴-۸۳).

مقاومت به داروهای ضد ویروسی

مقاومت در زمان استفاده از Peg ایترترون اتفاق نمی افتد. مقاومت در L- نوکلئوزیدها (لامیودین و تلبیودین) در ارتباط با وقوع موتاسیون در YMDD motif (تیروزین، متیونین، آسپارتیت) DNA پلی مرز ویروس هپاتیت B در ناحیه ی C و موتاسیون های جبرانی در ناحیه ی پلی مرز A و B که در مجموع باعث کاهش کفایت درمانی می گردند،

پیشگویی کننده‌های پاسخ به درمان

عواملی که بیشترین پیشگویی کنندگی درمانی را دارند شامل سطح آمینوترانسفرازهای کبدی بالا، سطح پایین HBV DNA، فعالیت بافتی ملایم تا متوسط و مرحله‌ی بیماری می‌باشد (۹۳-۹۴).

ژنوتیپ ویروس با درجه‌ی سرکوب HBV DNA توسط داروهای خوراکی ارتباطی ندارد. در کارآزمایی‌های بالینی که بر روی داروهای خوراکی انجام شده است، تعداد رویدادها آن قدر کم بوده است که تعیین تأثیر ژنوتیپ بر تبدیل سرمی HBeAg مشخص نمی‌باشد (۹۷-۹۵). سرعت و عمق سرکوب HBV DNA در حین درمان با داروهای خوراکی عامل پیشگویی کننده‌ی پاسخ ویروسی، سرولوژیک، بیوشیمیایی و بافت شناسی در پایان سال اول درمان است (۹۹-۹۸، ۵۲، ۴۸، ۵). سه داروی خوراکی با قابلیت‌های مقاومت ژنتیکی پایین شامل لامیودین، تلبی‌ودین و به میزان کمتر آدفوویر می‌باشند. در مورد لامیودین و تلبی‌ودین، سطح HBV DNA سرمی در پایان نیم سال اول به طور معکوس مرتبط با میزان مقاومت دارویی در پایان سال اول می‌باشد. در مورد آدفوویر، سطح HBV DNA سرمی در پایان سال اول به طور معکوس با نسبت فراوانی مقاومت دارو در پایان سال دوم مرتبط است. سایر عوامل مساعد کننده‌ی مرتبط با مقاومت دارویی لامیودین، تلبی‌ودین و آدفوویر شامل میزان بالای HBV DNA اولیه و زمان طولانی درمان می‌باشد.

درمان ترکیبی

درمان‌های ترکیبی داروهای موجود برای عفونت HBV در بیمارانی که پیش از این درمانی دریافت نکرده‌اند باعث افزایش درجه‌ی تأثیر نمی‌گردد. اگر

اتفاق می‌افتد. مقاومت آنالوگ‌های نوکلئوتیدی (آدفوویر و تنوفوویر) در ارتباط با موتاسیون در ناحیه‌ی پلی‌مراز B و D می‌باشد. اگر چه مقاومت به لامیودین به اندازه‌ای است که اثرات بالینی آن را تحت‌الشعاع قرار می‌دهد، مقاومت به آنالوگ‌های سیکلوپنتیل‌گوانین (انتاکاویر و تنوفوویر) کم می‌باشد. در نهایت، مقاومت دارویی اثربخشی دارو را کم می‌کند و ممکن است منجر به پس‌رفت کبدی در بیماران با سیروز پیشرفته و یا بعد از پیوند کبد گردد. به علاوه، به خاطر مقاومت متقاطع بین چندین داروی خوراکی، وقوع مقاومت در یک دارو (لامیودین) باعث حذف انتخاب درمان جایگزین با سایر داروها می‌گردد (تلبی‌ودین و انتاکاویر). به دلیل استفاده ۱-۲ ساله و وقوع مقاومت، تلبی‌ودین به طور گسترده در درمان هپاتیت ویروسی B استفاده نمی‌گردد (۴۹).

داروهای نوکلئوتیدی در موارد مقاومت به داروهای نوکلئوزیدی و یا برعکس کاربرد دارند (۸۵، ۵۵-۵۴). در موارد مقاومت به لامیودین مصرف انتاکاویر، با دوز ۱ میلی‌گرم، تأیید شده است. مقاومت به انتاکاویر در پایان سال اول ۷ درصد، در پایان سال دوم ۱۶ درصد، در پایان سال سوم ۳۵ درصد و در پایان سال چهارم ۴۳ درصد گزارش شده است (۸۷-۸۶). روش‌های سنجش تخصصی کشف این موتاسیون‌ها موجود است. به هر حال، وقوع مقاومت را می‌توان با افزایش در HBV DNA بیشتر از ۱ \log_{10} پس از پاسخ اولیه درمانی ویروسی (در شرایطی که عدم پاسخ به درمان که مسؤل ۳۰ درصد موارد افزایش HBV DNA در حین درمان است وجود نداشته باشد) به خصوص همراه با افزایش ALT، شناسایی کرد (۹۲-۸۸، ۶-۵).

چه ترکیبی از Peg اینترفرون و لامیودین باعث کاهش در 10^2-10^3 اضافی در HBV DNA در طول درمان شده است، اما این باعث اثرات پایدار پس از درمان نمی‌گردد (۳۱-۳۰). به همین نحو، ترکیب تلبی‌ودین با لامیودین دارای اثرات مضاعف ضد ویروسی در مقایسه با تلبی‌ودین به تنهایی نمی‌باشد (۴۷). درمان‌های ترکیبی با عوامل دارویی با الگوهای مختلف مقاومت باید باعث محدودیت وقوع مقاومت گردد. به هر حال، در سال‌های اولیه درمان با انتکاویر یا تنوفویر مقاومت آن قدر قابل چشم پوشی است که برتری انحصاری درمان‌های ترکیبی در مقایسه با تک درمانی چالش‌انگیز است. در واقع، اضافه کردن یک داروی دوم مکمل بعد از وقوع مقاومت یک راهکار بسیار موفقیت‌آمیز می‌باشد (۱۰۰، ۵۵-۵۴). به دلیل نبود اطلاعات کافی، راهکارهای درمانی فعلی توصیه‌ای به درمان ترکیبی به جز در موارد پیدایش مقاومت که منجر به زمینه‌سازی و یا تشدید نارسایی کبدی مانند سیروز گردد یا بعد از پیوند کبد، نمی‌کنند. در بیماران تحت درمان و پیدایش مقاومت دارویی، اضافه کردن یک دارو با الگوی مقاومتی متفاوت نسبت به تعویض دارو ارجح است (۱۰۰، ۶-۵).

عفونت هم‌زمان با ویروس هپاتیت B و ویروس نقص ایمنی انسانی (Human immunodeficiency virus یا HIV): درمان ضد ویروسی در بیماران HIV و عفونت هم‌زمان ویروس هپاتیت B، درمان پایدار نادر است و به طور معمول به درمان نامحدود نیاز است. بسیاری از داروهای مصرفی برای ویروس هپاتیت B مؤثر برای HIV هستند و مقاومت برای هر دو ویروس در صورت استفاده هر یک از این داروها به تنهایی، به سرعت اتفاق می‌افتد. بنابراین تک درمانی با بیشتر

داروهای تأیید شده برای عفونت هپاتیت B نباید در هم‌زمانی عفونت استفاده گردد. در بیماران با عفونت هم‌زمان که نیاز به درمان HIV و یا هر دو عفونت باشد، استفاده از دو دارو برای درمان عفونت هپاتیت B توصیه می‌گردد. برای بیماران با عفونت هم‌زمان که نیاز به درمان برای هپاتیت B دارند ولی درمان HIV نیاز نیست، داروی ضد ویروسی نباید هیچ‌گونه اثری بر فعالیت HIV داشته باشد. بنابراین به جز اینترفرون، داروهای موجود مانند لامیودین، انتکاویر، تنوفویر و امتریستاتین مؤثر هستند و به طور فرضی می‌توانند باعث ارتقای موتاسیون‌های HIV با مقاومت تقاطعی (Cross-resistance) به داروها (آدفویر و تلبی‌ودین) گردند (۱۰۲-۱۰۱). بنابراین، تجویز درمان ترکیبی و نه تک درمانی داروهای ضد ویروسی توصیه می‌گردد.

اندیکاسیون‌های درمان ضد ویروسی

توصیه‌های درمانی ضد ویروسی در بیماران با هپاتیت مزمن B توسط جوامع حرفه‌ای بسیاری ابراز شده است (۱۰۵-۱۰۳، ۵).

به روزترین توصیه‌های درمان ضد ویروسی در بیماران با هپاتیت مزمن B، توسط انجمن آمریکایی مطالعه‌ی بیماری‌های کبدی (American association for the study of liver diseases) ارائه شده است (۵) (جدول ۱).

برای بیماران HBeAg مثبت و هپاتیت B مزمن، درمان ضد ویروسی در بیماران با سطح آمینوترانسفرازهای کبدی بیشتر از دو برابر حد طبیعی و HBV DNA بیشتر از ۲۰۰۰۰ واحد در میلی‌لیتر در نظر گرفته می‌شود. بیماران با سطح افزایش یافته‌ی آنزیم‌های کبدی احتمال بیشتری برای پایداری HBeAg، پاسخ‌های بیوشیمیایی و بافت‌شناسی دارند.

وجود دارد (۱۰۶)، شانس پاسخ های بیوشیمیایی و پاسخ سرولوژیک HBeAg در این بیماران آنقدر پایین است که استفاده از درمان ضد ویروسی به ندرت به منافع بالینی منجر می شود. تحت نظر گرفتن بالینی بیماران تا زمان وقوع بیماری حاد کبدی در طول زمان و نیاز به شروع مداخله های درمانی کافی است (۱۰۷).

بنابراین، درمان ضد ویروسی به طور معمول توصیه نمی گردد، مگر این که فاکتورهای خطر پیشرفت (سن بیشتر از ۴۰ سال، سابقه ی فامیلی کارسینومای هپاتوسلولار یا سطح آمینوترانسفرازهای کبدی تا دو برابر حد طبیعی) وجود داشته باشد. در این شرایط باید بیوپسی کبد انجام شود و درمان با یافته های بافت شناسی متوسط تا شدید یا وجود فیروز شروع گردد.

بدون درمان ضد ویروسی، پیشرفت به طرف فیروز در نزدیک به یک چهارم بیماران در عرض یک سال اتفاق می افتد. اندیکاسیون درمانی آن قدر روشن است که انجام بیوپسی قبل از درمان اختیاری است و درمان باید هر چه سریع تر در بیماران با Icter و شواهد Decompensation شروع گردد. برای بیماران HBeAg مثبت با HBV DNA بیشتر از ۲۰۰۰۰ واحد در میلی لیتر و با آنزیم های کبدی دو برابر حد طبیعی یا کمتر (الگوی شایع در بین بیماران آسیایی جوان با اکتساب عفونت در هنگام زایمان)، پیشرفت بیماری محدود به دهه های اول بیماری است، یعنی زمانی که سطح HBV DNA بالا همراه با سکون بیوشیمیایی، پایین بودن درجه و مرحله ی بافت شناسی پایه ای و سطوح آمینوترانسفرازهای طبیعی یا نزدیک طبیعی می باشد. اگر چه بحث پیرامون درمان این بیماران

جدول ۱. راهکارهای درمانی برای عفونت با ویروس هپاتیت B

ALT	HBV DNA واحد در میلی لیتر	HBeAg	درمان خط اول
≤ 2	> 20000	+	عدم نیاز به درمان (تأثیر کم درمان های فعلی)
> 2	> 20000	+	درمان با اینترفرون، Peg اینترفرون، آدفویر یا انتکاویر
> 2	> 20000	-	درمان با اینترفرون، Peg اینترفرون، آدفویر یا انتکاویر
سیروز با $2 > 1$	> 2000	-	بیوپسی کبد جهت کمک به درمان مد نظر باشد
≤ 1	≤ 2000	-	تحت نظر گرفتن بیمار
سیروز با $2 > 1$	$100 \geq 10$	\pm	اگر فونکسیون کبدی جبران شده باشد با DNA بیشتر از ۲۰۰۰، درمان با آدفویر یا انتکاویر
			DNA کمتر از ۲۰۰۰، یا افزایش آنزیم های کبدی و یا فونکسیون کبدی جبران نشده، درمان با لامیودین یا تلبیودین همراه با آدفویر یا انتکاویر انجام شود و با بخش پیوند هماهنگ شود.
سیروز با $2 > 1$	$100 < 10$	\pm	اگر فونکسیون کبد جبران شده است، بیمار را تحت نظر قرار بگیرد. اگر فونکسیون کبد جبران نشده است به بخش پیوند ارجاع داده شود.

HBeAg: Hepatitis B e antigen
HBV DNA: Hepatitis B virus DNA
ALT: Alanine aminotransferase

آنتی‌بادی بر علیه این آنتی‌ژن وجود ندارد، گرچه پاسخ پایدار ویروسی در نسبت کمی از بیماران دیده می‌شود (۱۱۱-۱۱۰، ۷۰، ۶۰).

انتخاب دارو

به دلیل تعدد داروهای ضد ویروس هپاتیت B، سردرگمی برای انتخاب دارو در شروع درمان وجود دارد. در بین داروهای خوراکی میزان بالای مقاومت ویروسی به لامیودین و تلبی‌ودین باعث کم شدن تمایل به استفاده از آن‌ها شده است. در حال حاضر تنوفویر جایگزین آدفوویر شده است. بنابراین، در بین داروهای خوراکی انته‌کاویر یا تنوفویر داروی ترجیحی برای درمان اولیه می‌باشند. داروهای خوراکی تنها گزینه برای عفونت ویروس هپاتیت B مزمن همراه با نارسایی کبدی و پیشگیری از نارسایی کبدی در بیماران با فیروز پیشرفته و سیروز می‌باشد (۱۱۳-۱۱۲). به هر حال، برای بیماران با بیماری جبران شده که درمان قبلی دریافت نکرده‌اند، Peg اینترفرون و داروهای خوراکی توصیه می‌گردد. علل تمایل به انتخاب Peg اینترفرون به عنوان داروی خط اول، شامل طول مدت درمان ۴۸ هفته‌ای، عدم وجود مقاومت دارویی و پاسخ درمانی پایدار HBsAg و HBeAg (پیدایش آنتی‌بادی بر علیه این آنتی‌ژن‌ها) پس از یک دوره‌ی درمانی می‌باشد. در اکثر مطالعات، رژیم‌های درمانی شامل اینترفرون در بیماران با سطح بالای ویروس هپاتیت B تأثیر کمتری در مقایسه با رژیم‌های حاوی داروهای خوراکی در کاهش سطح ویروس در خون دارند. پزشکانی که داروهای خوراکی را ترجیح می‌دهند تأکید بر ارتباط مستقیم بین عمق سرکوب ویروس، منافع سرولوژیک، بیوشیمیایی و بافت‌شناسی و ارتباط معکوس بین سرکوب

بیماران با عفونت مزمن هپاتیت B و HBeAg منفی، سطح آنزیم‌های کبدی بیشتر از دو برابر و HBV DNA بیشتر از ۲۰۰۰۰ واحد در میلی‌لیتر کاندید درمان ضد ویروسی هستند و انجام بیوپسی کبد برای آن‌ها اختیاری است. اگر سطح آنزیم‌های کبدی به طور مداوم یک تا دو برابر و میزان HBV DNA بیشتر از ۲۰۰۰ باشد، درمان ضد ویروسی به طور معمول توصیه نمی‌گردد.

بیوپسی کبد باید در نظر گرفته شود و درمان با یافته‌های بافت‌شناسی متوسط تا شدید و یا فیروز شروع گردد. درمان ضد ویروسی در بیماران ناقل غیر فعال (افراد با آنزیم‌های کبدی طبیعی و HBV DNA ≤ 2000) انجام نمی‌شود. تبدیل به این مرحله نقطه‌ی پایان درمان بیماران می‌باشد. به هر حال ناقلین غیر فعال، مانند سایر بیماران با هپاتیت مزمن B، می‌توانند در زمان قطع درمان با داروهای سرکوب‌کننده‌ی ایمنی، فعالیت مجدد هپاتیت پیدا کنند. بنابراین پیش‌درمانی (Preemptive) با یک داروی نوکلئوزید یا آنالوگ نوکلئوتیدی قبل از شروع درمان با داروهای سرکوب‌کننده‌ی سیستم ایمنی و شیمی درمانی با داروهای سیتوتوکسیک توصیه می‌گردد (۱۰۹-۱۰۸). در حین درمان خوراکی در عفونت هپاتیت B مزمن که HBeAg مثبت باشد، منفی شدن و یا تبدیل سرمی می‌تواند به عنوان نقطه‌ی عطف درمان در نظر گرفته شود و بعد از آن می‌توان درمان را قطع کرد. درمان باید حداقل شش ماه به طول انجامد. در بیماران اکتسابی در زمان زایمان درمان یک سال یا بیشتر ادامه می‌یابد. پس از یک درمان مستحکم، پایداری پاسخ دائمی بیشتر از ۸۰ درصد می‌باشد. در بیماران با هپاتیت B مزمن و HBeAg منفی شانس پیدایش

HBV DNA و وقوع مقاومت را ابراز می‌کنند.

هدف‌های درمان ضد ویروسی

از آن جایی که بهبودی بالینی و بافت شناسی به دنبال کاهش در تکثیر ویروس هپاتیت B می‌باشد، انتظار می‌رود مداخله‌هایی که تکثیر ویروس را کاهش می‌دهند، پیشرفت بیماری کبدی را نیز کاهش دهند و باعث اصلاح سیر مزمن عفونت با ویروس هپاتیت B گردند. در عمل با در نظر گرفتن این که کارآزمایی‌های بالینی با درمان‌های ضد ویروسی محدود به ۲-۱ سال و به ندرت تا ۵ سال انجام شده‌اند، نتایج بالینی ناشی از کارآزمایی‌های بالینی با محدودیت زمانی مورد استفاده می‌باشد. این نتایج سرولوژیک (از بین رفتن HBeAg یا تبدیل سرمی به HBeAb) به طور معمول نشانگر گذار به حالت ناقل غیر فعال و به ندرت از بین رفتن HBSAg یا تبدیل سرمی به HBS Ab که نشانگر بهبودی سرولوژیک می‌باشند، هستند. پاسخ ویروس شناسی (کاهش 10^1 در سطح HBV DNA یا سرکوب HBV DNA در حد غیر قابل کشف کمتر از ۱۰۰-۱۰ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر)، پاسخ بیوشیمیایی (طبیعی شدن میزان آمینوترانسفرازهای کبدی) و یا بافت شناسی (بهبودی در درجه و مرحله‌ی فیروز قبلی) می‌باشد. یک دوره‌ی درمانی ضد ویروسی ممکن است منجر به پاسخ‌های پایدار پس از قطع درمان گردد، اما به طور معمول درمان تا دست یافتن به نتایج درمانی ادامه می‌یابد.

درمان بیمار با آلودگی ویروس نقص ایمنی انسانی

و عفونت هم‌زمان با ویروس هپاتیت B

نقطه‌ی پایانی درمانی هپاتیت B در بیماران HIV

مثبت، سرکوب تکثیر ویروس (عدم وجود HBV DNA، HBeAg سرمی) و بهبودی بیماری کبدی می‌باشد. با توجه به سمیت پایین بسیاری از عوامل درمانی موجود، بیوپسی کبدی ممکن است برای ارزیابی توصیه نگردد، اگر چه ممکن است اطلاعات مهمی در ارتباط با پیشرفت بیماری عرضه کند. کنترل ایمنی، به صورت منفی شدن HBeAg و HBSAg یا تبدیل سرمی به Anti-HBe و Anti-HBSAg، در بیماران با عفونت با HIV نادر است. بنابراین درمان طولانی مدت در این بیماران یک قاعده می‌باشد. راهبرد درمانی در این بیماران در صورت عدم نیاز به درمان برای ویروس HIV بر اساس معیارهای مشابه با سایر بیماران می‌باشد. انتخاب‌های درمانی برای عفونت هم‌زمان شامل اینترفرون و عوامل نوکلئوزید و نوکلئوتید می‌باشند. اگر چه اینترفرون Peg آلفا برای کنترل تکثیر ویروس هپاتیت B و کاهش آسیب کبدی مؤثر است، ولی در مورد عفونت هم‌زمان با HIV تجربیات زیادی وجود ندارد. این دارو در بیماران با سطح بالای ALT و بار ویروسی پایین مؤثر است که این حالت در بیماران HIV شایع نیست. محل هدف تمام داروهای نوکلئوزید و نوکلئوتید HBV DNA polymerase می‌باشد. به طور کلی برای درمان عفونت هپاتیت B در بیمارانی که نیاز درمانی برای عفونت HIV ندارند، نباید از داروهایی که بر ویروس HIV مؤثر هستند استفاده شود بلکه باید از داروهای غیر مؤثر بر HIV مانند انتاکاویر، اینترفرون و آدفوویر استفاده گردد.

References

- Greenberg HB, Pollard RB, Lutwick LI, Gregory PB, Robinson WS, Merigan TC. Effect of human leukocyte interferon on hepatitis B virus infection in patients with chronic active hepatitis. *N Engl J Med* 1976; 295(10): 517-22.
- Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337(24): 1733-45.
- Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000--summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001; 120(7): 1828-53.
- Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350(11): 1118-29.
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45(2): 507-39.
- Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of clinical research workshop. *Hepatology* 2007; 45(4): 1056-75.
- Seeger C, Ganem D, Varmus HE. Biochemical and genetic evidence for the hepatitis B virus replication strategy. *Science* 1986; 232(4749): 477-84.
- Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute viral hepatitis. In: Wiener CM, Kasper DL, Braunwald E, Hauser S, Longo D, Jameson JL, et al., editors. *Harrison's principles of internal medicine board review*. 16th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2004. p. 1822-38.
- Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet* 1981; 2(8256): 1129-33.
- Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006; 43(2 Suppl 1): S173-S181.
- Lai M, Hyatt BJ, Nasser I, Curry M, Afdhal NH. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2007; 47(6): 760-7.
- Nguyen MH, Trinh H, Trinh H, Trinh H, Ahmed A, Keeffe EB. Significant histologic disease in HBV-infected patients with normal to minimally elevated ALT levels at initial evaluation. *Hepatology* 2005; 42(Suppl 1): 593A.
- Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Seeff LB, Jones EA, Waggoner JG, Bales ZB. Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. *Ann Intern Med* 1981; 94(6): 744-8.
- Fattovich G, Rugge M, Brollo L, Pontisso P, Noventa F, Guido M, et al. Clinical, virologic and histologic outcome following seroconversion from HBeAg to anti-HBe in chronic hepatitis type B. *Hepatology* 1986; 6(2): 167-72.
- Lok AS, Lai CL, Wu PC, Leung EK, Lam TS. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1987; 92(6): 1839-43.
- Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34(4 Pt 1): 617-24.
- Chu CJ, Keeffe EB, Han SH, Perrillo RP, Min AD, Soldevila-Pico C, et al. Hepatitis B virus genotypes in the United States: results of a nationwide study. *Gastroenterology* 2003; 125(2): 444-51.
- Chu CJ, Lok AS. Clinical significance of hepatitis B virus genotypes. *Hepatology* 2002; 35(5): 1274-6.
- Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000; 118(3): 554-9.
- 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(9454): 123-9.
- Manno M, Camma C, Schepis F, Bassi F, Gelmini R, Giannini F, et al. Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy: morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology* 2004; 127(3): 756-63.
- Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Schafer DF, Jones EA, Micetich KC, Young RC, et al. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection by cancer chemotherapy. *Ann Intern Med* 1982; 96(4): 447-9.
- Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991; 100(1): 182. A-
- Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006; 130(3): 678-86.
- Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295(1): 65-73.
- Wong DK, 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. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993; 119(4): 312-23.

27. Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, Bodenheimer HC, Jr., Lindsay K, Payne J, et al. A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. The Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1990; 323(5): 295-301.
28. Hadziyannis S, Bramou T, Makris A, Moussoulis G, Zignego L, Papaioannou C. Interferon alfa-2b treatment of HBeAg negative/serum HBV DNA positive chronic active hepatitis type B. *J Hepatol* 1990; 11(Suppl 1): S133-S136.
29. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Vassilopoulos D. Treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003; 23(1): 81-8.
30. Lau GK, Piratvisuth T, 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(26): 2682-95.
31. 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 Engl J Med* 2004; 351(12): 1206-17.
32. Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339(2): 61-8.
33. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999; 341(17): 1256-63.
34. 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. Lamivudine Precore Mutant Study Group. *Hepatology* 1999; 29(3): 889-96.
35. Schiff ER, Dienstag JL, Karayalcin S, Grimm IS, Perrillo RP, Husa P, et al. Lamivudine and 24 weeks of lamivudine/interferon combination therapy for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B in interferon nonresponders. *J Hepatol* 2003; 38(6): 818-26.
36. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, Farrell G, Sherman M, Willems B, et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut* 2000; 46(4): 562-8.
37. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348(9): 808-16.
38. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348(9): 800-7.
39. 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(26): 2673-81.
40. 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(6): 1743-51.
41. Dusheiko G. Adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B: a review of the major clinical studies. *J Hepatol* 2003; 39(Suppl 1): S116-S123.
42. Chang TT, Gish RG, de MR, 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(10): 1001-10.
43. Lai CL, Rosmawati M, Lao J, van Vlierberghe H, Anderson FH, Thomas N, et al. Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology* 2002; 123(6): 1831-8.
44. 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(10): 1011-20.
45. Gish RG, Lok AS, Chang TT, de Man RA, Gadano A, Sollano J, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007; 133(5): 1437-44.
46. Dienstag JL, Wei LJ, Xu D, Kreter B. Cross-study analysis of the relative efficacies of oral antiviral therapies for chronic hepatitis B infection in nucleoside-naive patients. *Clin Drug Investig* 2007; 27(1): 35-49.
47. Lai CL, Leung N, Teo EK, Tong M, Wong F, Hann HW, et al. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2005; 129(2): 528-36.
48. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007; 357(25): 2576-88.
49. Lai CL, Gane E, Hsu CW, Thongsawat S, Wang YM, Chen YG, et al. Two-year results from the globe trial in patients with hepatitis B: Greater clinical and antiviral efficacy for telbivudine

- (LdT) vs lamivudine. *Hepatology* 2006; 44(Suppl 1): 222A.
50. Marcellin P, Buti M, Krastev Z, Germanidis G, Kaita K, Kotzev I, et al. A randomized, double-blind, comparison of tenofovir DF (TDF) versus adefovir dipivoxil (ADV) for the treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B (CHB): Study GS-US-174-0102. *Hepatology* 2007; 46(Suppl 1): 290A.
 51. Heathcote J, Gane E, DeMan R, Lee S, Flisiak R, Manns M, et al. A randomized, double-blind, comparison of tenofovir DF (TDF) versus adefovir dipivoxil (ADV) for the treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B (CHB): Study GS-US-174-0103. *Hepatology* 2007; 46(Suppl S1): 861A.
 52. Min AD, Dienstag JL. Oral antivirals for chronic hepatitis B. *Clin Liver Dis* 2007; 11(4): 851-68.
 53. Westland CE, Yang H, Delaney WE, Gibbs CS, Miller MD, Wulfsohn M, et al. Week 48 resistance surveillance in two phase 3 clinical studies of adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2003; 38(1): 96-103.
 54. Perrillo R, Hann HW, Mutimer D, Willems B, Leung N, Lee WM, et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2004; 126(1): 81-90.
 55. Peters MG, Hann HH, Martin P, Heathcote EJ, Buggisch P, Rubin R, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2004; 126(1): 91-101.
 56. Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, Conjeevaram H, Marrero J, Oberhelman K, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2006; 44(2): 283-90.
 57. Dienstag JL, Schiff ER, Mitchell M, Casey DE, Jr., Gitlin N, Lissos T, et al. Extended lamivudine retreatment for chronic hepatitis B: maintenance of viral suppression after discontinuation of therapy. *Hepatology* 1999; 30(4): 1082-7.
 58. Dienstag JL, Cianciara J, Karayalcin S, Kowdley KV, Willems B, Plisek S, et al. Durability of serologic response after lamivudine treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2003; 37(4): 748-55.
 59. Ryu SH, Chung YH, Choi MH, Kim JA, Shin JW, Jang MK, et al. Long-term additional lamivudine therapy enhances durability of lamivudine-induced HBeAg loss: a prospective study. *J Hepatol* 2003; 39(4): 614-9.
 60. Marcellin P, Bonino F, Lau OK, Farci P. Virological and biochemical response in patients with HBeAg-negative CHB treated with peginterferon -2a (40kD) ± lamivudine: 3 years follow-up results. *Journal of Hepatology* 2007; 46(Suppl 1): S25-S26.
 61. Liaw YF, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *Gastroenterology* 2000; 119(1): 172-80.
 62. Rizzetto M, Tassopoulos NC, Goldin RD, Esteban R, Santantonio T, Heathcote EJ, et al. Extended lamivudine treatment in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2005; 42(2): 173-9.
 63. Leung NW, 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(6): 1527-32.
 64. Kweon YO, Goodman ZD, Dienstag JL, Schiff ER, Brown NA, Burchardt E, et al. Decreasing fibrogenesis: an immunohistochemical study of paired liver biopsies following lamivudine therapy for chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2001; 35(6): 749-55.
 65. Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 2008; 359(14): 1486-500.
 66. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HW, Woessner M, Stephenson SL, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003; 124(1): 105-117.
 67. 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(4): 344-7.
 68. Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996; 334(22): 1422-7.
 69. van Zonneveld M, Honkoop P, Hansen BE, Niesters HG, Darwish MS, de Man RA, et al. Long-term follow-up of alpha-interferon treatment of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2004; 39(3): 804-10.
 70. Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2001; 34(2): 306-13.
 71. Yao FY, Bass NM. Lamivudine treatment in patients with severely decompensated cirrhosis due to replicating hepatitis B infection. *J Hepatol* 2000; 33(2): 301-7.
 72. Yao FY, Terrault NA, Freise C, Maslow L, Bass NM. Lamivudine treatment is beneficial in

- patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation: a comparative study using a matched, untreated cohort. *Hepatology* 2001; 34(2): 411-6.
73. 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(1): 207-10.
 74. Fontana RJ, Keeffe EB, Carey W, Fried M, Reddy R, Kowdley KV, et al. Effect of lamivudine treatment on survival of 309 North American patients awaiting liver transplantation for chronic hepatitis B. *Liver Transpl* 2002; 8(5): 433-9.
 75. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351(15): 1521-31.
 76. Kim WR, Benson JT, Hindman A, Brosgart C, Fortner-Burton C. Decline in the need for liver transplantation for endstage liver disease secondary to hepatitis B in the US. *Hepatology* 2007; 46(Suppl 1): 238A.
 77. Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003; 125(6): 1714-22.
 78. Korenman J, Baker B, Waggoner J, Everhart JE, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Long-term remission of chronic hepatitis B after alpha-interferon therapy. *Ann Intern Med* 1991; 114(8): 629-34.
 79. Lau DT, Kleiner DE, Ghany MG, Park Y, Schmid P, Hoofnagle JH. 10-Year follow-up after interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998; 28(4): 1121-7.
 80. Bourne EJ, Dienstag JL, Lopez VA, Sander TJ, Longlet JM, Hall JG, et al. Quantitative analysis of HBV cccDNA from clinical specimens: correlation with clinical and virological response during antiviral therapy. *J Viral Hepat* 2007; 14(1): 55-63.
 81. Lim SG, Ng TM, Kung N, Krastev Z, Volfova M, Husa P, et al. A double-blind placebo-controlled study of emtricitabine in chronic hepatitis B. *Arch Intern Med* 2006; 166(1): 49-56.
 82. Chung YH, Lee KS, Kim JH, Ryu SH, Paik SW, Um SH, et al. One-year treatment with clevudine demonstrated significant viral suppression and biochemical improvement. *Journal of Hepatology* 2006; 44(Suppl 2): S25.
 83. Yoo BC, Koh KC, Chung YH. Clevudine is highly efficacious in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with a sustained antiviral effect after cessation of therapy. *Hepatology* 2005; 42(Suppl 1): 268A-9A.
 84. Yoo BC, Kim JH, Lee KS. A 24-week clevudine monotherapy produced profound on-treatment viral suppression as well as sustained viral suppression and normalization of aminotransferase levels for 24 weeks off-treatment in HBeAg(+) chronic hepatitis B patients. *Hepatology* 2005; 42(Suppl 1): 270A.
 85. Kuo A, Dienstag JL, Chung RT. Tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2(3): 266-72.
 86. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw YF, Cianciara J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2006; 130(7): 2039-49.
 87. Colonno RT, Rose RE, Pokornowski K, Baldick CT, Eggers B, Yu D, et al. Four-year assessment of ETV resistance in nucleoside-naive and lamivudine refractory patients. *Journal of Hepatology* 2007; 46(Suppl 1): S294.
 88. Ghany M, Liang TJ. Drug targets and molecular mechanisms of drug resistance in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007; 132(4): 1574-85.
 89. Koziel MJ, Peters MG. Viral hepatitis in HIV infection. *N Engl J Med* 2007; 356(14): 1445-54.
 90. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghany MG, Pawlotsky JM, et al. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology* 2007; 46(1): 254-65.
 91. Pawlotsky JM, Dusheiko G, Hatzakis A, Lau D, Lau G, Liang TJ, et al. Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach. *Gastroenterology* 2008; 134(2): 405-15.
 92. Locarnini S. Hepatitis B viral resistance: mechanisms and diagnosis. *J Hepatol* 2003; 39(Suppl 1): S124-S132.
 93. Perrillo RP. Factors influencing response to interferon in chronic hepatitis B: implications for Asian and western populations. *Hepatology* 1990; 12(6): 1433-5.
 94. Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, Dienstag JL, Schiff ER, Schalm SW, et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; 36(1): 186-94.
 95. Yuen MF, Wong DK, Sablon E, Tse E, Ng IO, Yuan HJ, et al. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in the Chinese: virological, histological, and clinical aspects. *Hepatology* 2004; 39(6): 1694-701.
 96. Flink HJ, van Zonneveld M, Hansen BE, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Treatment with Peg-interferon alpha-2b for HBeAg-positive

- chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(2): 297-303.
97. Westland C, Delaney W, Yang H, Chen SS, Marcellin P, Hadziyannis S, et al. Hepatitis B virus genotypes and virologic response in 694 patients in phase III studies of adefovir dipivoxil. *Gastroenterology* 2003; 125(1): 107-16.
 98. Gauthier J, Bourne EJ, Lutz MW, Crowther LM, Dienstag JL, Brown NA, et al. Quantitation of hepatitis B viremia and emergence of YMDD variants in patients with chronic hepatitis B treated with lamivudine. *J Infect Dis* 1999; 180(6): 1757-62.
 99. Keeffe EB, Zeuzem S, Koff RS, Dieterich DT, Esteban-Mur R, Gane EJ, et al. Report of an international workshop: Roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(8): 890-7.
 100. Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, Hadziyannis SJ. Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45(2): 307-13.
 101. McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, Shen L, Zhou Y, Wind-Rotolo M, et al. The HBV drug entecavir - effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med* 2007; 356(25): 2614-21.
 102. Hirsch MS. Entecavir surprise. *N Engl J Med* 2007; 356(25): 2641-3.
 103. Liaw YF, Leung N, Guan R, Lau GK, Merican I, McCaughan G, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Int* 2005; 25(3): 472-89.
 104. de Franchis R, Hadengue A, Lau G, Lavanchy D, Lok A, McIntyre N, et al. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002 Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version). *J Hepatol* 2003; 39(Suppl 1): S3-25.
 105. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, 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(8): 936-62.
 106. Lai CL, Yuen MF. The natural history and treatment of chronic hepatitis B: a critical evaluation of standard treatment criteria and end points. *Ann Intern Med* 2007; 147(1): 58-61.
 107. Degertekin B, Lok AS. When to start and stop hepatitis B treatment: can one set of criteria apply to all patients regardless of age at infection? *Ann Intern Med* 2007; 147(1): 62-4.
 108. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006; 43(2): 209-20.
 109. 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(6): 1742-9.
 110. Fung SK, Wong F, Hussain M, Lok AS. Sustained response after a 2-year course of lamivudine treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2004; 11(5): 432-8.
 111. Manesis EK, Hadziyannis SJ. Interferon alpha treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2001; 121(1): 101-9.
 112. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM, Waggoner JG, Park Y. Interferon alfa for patients with clinically apparent cirrhosis due to chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1993; 104(4): 1116-21.
 113. Perrillo R, Tamburro C, Regenstein F, Balart L, Bodenheimer H, Silva M, et al. Low-dose, titratable interferon alfa in decompensated liver disease caused by chronic infection with hepatitis B virus. *Gastroenterology* 1995; 109(3): 908-16.

پرسش‌ها جهت کسب امتیاز بازآموزی

۱- در صورت اکتساب هپاتیت B، در کدام گزینه‌ی زیر بیماری با عوارض بیشتری همراه است؟

الف- از مادر به جنین در هنگام زایمان

ب- راه تماس جنسی

ج- Needle stick در بیمارستان

د- تزریق خون

۲- بیمار HBSAg + و HbeAg + با ALT = ۱۵۰ و DNA HBV = ۵۰۰۰۰ تحت درمان روزانه با آدفوویر ۱۰ میلی‌گرم قرار

گرفته است. کدامیک از گزینه‌های زیر می‌تواند به عنوان معیار بهبودی وی تلقی گردد؟

الف- طبیعی شدن ALT

ب- غیر قابل کشف شدن HBV DNA

ج- پیدا شدن Anti HbeAg

د- همه‌ی موارد فوق

۳- بیمار یک آقای ۴۲ ساله‌ی HIV+ با شمارش سلول‌های CD4+ ۷۰۰ و HBSAg+ و DNA HBV = ۷۰۰۰۰ است که

کاندید درمان برای هپاتیت B شده است. کدام داروی زیر را برای وی توصیه می‌کنید؟

الف- لامیودین

ب- انتکاویر

ج- آدفوویر + تلبی‌ودین

د- تنوفوویر

۴- بیمار یک خانم ۴۷ ساله با لنفوم بورکیت است که کاندید شیمی درمانی می‌باشد. در آزمایشات وی HBSAg+.

ALT = ۵۰ و DNA HBV گزارش شده است. انکولوژیست وی از شما در مورد درمان دارویی وی سؤال می‌کند. چه

راهکاری را توصیه می‌کنید؟

الف- شیمی درمانی وی بدون نیاز به اقدام خاصی انجام شود.

ب- در طول شیمی درمانی آنزیم‌های کبدی چک شود.

ج- درمان پیشگیری با آدفوویر قبل از شیمی درمانی شروع گردد.

د- قبل از هر نوبت شیمی درمانی یک دوز Peg اینترفرون تزریق گردد.

۵- مقاومت دارویی برای هپاتیت B، در کدام داروی زیر مطرح نمی‌باشد؟

الف- آدفوویر

ب- لامیودین

ج- اینترفرون

د- انتاکاویر

۶- در پیدایش مقاومت دارویی کدام عامل زیر دخالت ندارد؟

الف- میزان بالای HBV-DNA

ب- جنس بیمار

ج- طول مدت استفاده از دارو

د- نوع داروی مصرفی

۷- احتمال مقاومت به کدام داروی زیر در هپاتیت B بیشتر از بقیه است؟

الف- آدفوویر

ب- لامیودین

ج- انتکاویر

د- اینترفرون

۸- بیمار با سابقه‌ی هپاتیت B و Decompensated liver cirrhosis و HBV DNA مساوی ۲۰۰۰ کدام روش درمانی را در نظر می‌گیرید؟

الف- شروع درمان با آدفوویر و کورتیکواستروئید

ب- درمان با اینترفرون و کورتیکواستروئید

ج- پیشنهاد مجدد برای بیوپسی کبد

د- شروع درمان دو دارویی و در نظر گرفتن پیوند کبد

۹- کدامیک از موارد زیر اندیکاسیون بیوپسی کبد می‌باشد؟

الف- $HBsAg + HBV DNA > 2000 + ALT > 1-2$

ب- $HBsAg + ALT$ نرمال

ج- Anti HBsAg مثبت

د- هیچکدام از موارد فوق

۱۰- درمان ترکیبی در کدام مورد زیر استفاده می‌شود؟

الف- سیروز

ب- همزمانی هپاتیت B و HIV

ج- هر دو گزینه فوق

د- بارداری و هپاتیت B