

The Effect of Antiviral Therapy with Tenofovir on Liver Fibrosis and Liver Function in Patients with Chronic Hepatitis B

Seyed Saeed Sarkeshikian¹, Mohammad Reza Ghadir¹, Mahdi Jahangiri¹, Mansoureh Molaei¹, Faezeh Alemi¹, Azam Biderafsh², Ahmad Hormati^{1}*

¹Gastroenterology & Hepatology Disease Research Center, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.

²Department of Social Medicine, Faculty of Medicine, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.

*Corresponding Author:
Ahmad Hormati,
Gastroenterology & Hepatology Disease Research Center, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.

Email:
hormatia@yahoo.com

Received: 4 Feb, 2018

Accepted: 23 Apr, 2018

Abstract

Background and Objectives: Chronic viral hepatitis B is a global health problem, which, if not treated, can lead to some serious complications, such as liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. In this study, the effect of antiviral therapy with tenofovir, was investigated on reduction of liver fibrosis and improvement of liver function in patients with chronic hepatitis C.

Methods: In this clinical trial, 40 patients with chronic hepatitis B underwent antiviral therapy with tenofovir 300 mg daily. Demographic information and results of laboratory tests (before treatment and 6 months after the start of treatment), were collected using a checklist. Liver stiffness was measured and recorded using a fibroscan device (before and 6 months after the treatment). Data were analyzed using Wilcoxon and paired t- tests. The level of significance was considered to be $p < 0.05$.

Results: Among 40 patients, one person was excluded from the project due to lack of follow-up. Of remaining 39 patients, 27 subjects (69.2%) were male and 12 subjects (30.8%) were female. The mean age of the patients was 47.53 ± 13.68 years. The mean levels of AST, ALT, Child score, and liver stiffness did not show significant improvement during a 6-month follow-up according to Wilcoxon and paired t- tests.

Conclusion: This study showed that although hepatic fibrosis and liver function in patients with chronic hepatitis B are reversible after treatment, changes require long-term treatment and follow-up.

Keywords: Hepatitis B, Chronic; Tenofovir; Liver cirrhosis; A Randomize Clinical Trial.

تأثیر درمان ضدویروسی با تنوفویر بر فیروز و عملکرد کبد در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن B

سیدسعید سرکشیکیان^۱، محمدرضا قدیر^۱، مهدی جهانگیری^۱، منصوره مولایی^۱، فائزه عالمی^۱، اعظم بی‌درفش^۲، احمد حرمتی^{۱*}

چکیده

زمینه و هدف: هپاتیت مزمن ویروسی B، از مسائل مهم سلامت جهانی است که در صورت عدم درمان می‌تواند منجر به عوارض جدی، از جمله سیروز کبدی و کارسینوم سلول کبدی شود. در این مطالعه تأثیر درمان ضدویروسی با تنوفویر بر کاهش میزان فیروز کبدی و بهبود عملکرد کبد در بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن بررسی گردید.

روش بررسی: در این مطالعه کارآزمایی بالینی، ۴۰ بیمار مبتلا به هپاتیت B مزمن، تحت درمان با تنوفویر (دوز ۳۰۰ میلی‌گرم) به‌طور روزانه قرار گرفتند. اطلاعات دموگرافیک و نتایج بررسی‌های آزمایشگاهی (پیش از درمان و ۶ ماه بعد از شروع درمان) با استفاده از چک‌لیست جمع‌آوری شد. میزان سختی کبد با استفاده از دستگاه فیرواسکن (قبل از شروع درمان و ۶ ماه بعد)، اندازه‌گیری و ثبت گردید. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های ویلکاکسون و تی زوجی تحلیل شدند. سطح معنی‌داری، $p < 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: از بین ۴۰ بیمار، یک‌نفر به دلیل عدم امکان پیگیری، از طرح خارج شد. از ۳۹ بیمار باقیمانده، ۲۷ نفر (۶۹/۲٪) مرد و ۱۲ نفر (۳۰/۸٪) زن بودند. میانگین سنی بیماران، $47/53 \pm 13/68$ سال برآورد شد. میانگین مقادیر ALT، AST، Child score، و میزان سختی کبد براساس آزمون‌های تی‌زوجی و ویلکاکسون، تغییرات معنی‌داری را در یک دوره ۶ ماهه پیگیری درمان نشان نداد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد اگرچه فیروز و عملکرد کبد در بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن در پی درمان قابل‌برگشت است، اما مشاهده تغییرات، نیاز به دوره طولانی درمان و پیگیری دارد.

کلیدواژه‌ها: هپاتیت B مزمن؛ تنوفویر؛ سیروز کبدی؛ کارآزمایی بالینی تصادفی شده.

^۱مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

^۲گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات:

احمد حرمتی، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:
hormatia@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۶/۱۱/۱۵

تاریخ پذیرش: ۹۷/۲/۵

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

Sarkeshikian SS, Ghadir MR, Jahangiri M, Molaei M, Aleml M, Biderafsh A, et al. The effect of antiviral therapy with tenofovir on liver fibrosis and liver function in patients with chronic hepatitis B. Qom Univ Med Sci J 2018;12(4):10-15. [Full Text in Persian]

پیگیری از شروع درمان پرداخته شد.

روش بررسی

این مطالعه به صورت یک کارآزمایی بالینی قبل و بعد (Before and After Clinical Trial) بر روی ۴۰ بیمار مبتلا به هپاتیت B مزمن، مراجعه کننده به درمانگاه گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی قم انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل: داشتن سن بین ۷۵-۱۸ سال، ابتلا به هپاتیت B مزمن و واجد اندیکاسیون شروع درمان ضدویروسی بود.

معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: طولمدت ابتلا به هپاتیت B کمتر از ۶ ماه، ناقلین غیرفعال بیماری، فقدان شواهد سیروز و فیروز کبدی، ابتلا به سیروز جبران نشده، ابتلا به سایر بیماری‌های مزمن کبدی نظیر هموکروماتوز، ویلسون AIH و...، (۱۱، ۱۲)، ابتلا به سرطان سلول کبدی در زمینه سیروز، ابتلا به انواع بدخیمی‌ها (خونی، گوارشی و...)، ابتلا به سوپر اینفکشن یا کواینفکشن HDV و یا ابتلا به HIV، HAV و HCV در سن کمتر از ۱۸ یا بالاتر از ۷۵ سال، ابتلا به سایر بیماری‌های شدید و ناتوان کننده مانند نارسایی قلبی، کلیوی، ریوی و یا مشکلات نورولوژیک پیشرونده مانند پارکینسون و آلزایمر.

چهل بیمار واجد شرایط ورود به مطالعه پس از اخذ رضایت، مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات دموگرافیک بیماران و نتایج بررسی‌های آزمایشگاهی (پیش از شروع درمان) با استفاده از چک لیست جمع آوری شد. جهت اندازه گیری میزان سختی کبد، از دستگاه فیبرواسکن (مدل ۴۰۲ اکوسنس فرانسه) استفاده گردید. در ادامه، بیماران تحت درمان با ۳۰۰ میلی گرم تنوفویر به طور روزانه قرار گرفتند. بررسی ماهانه انجام و پس از ۶ ماه، مجدداً بررسی‌های آزمایشگاهی و فیبرواسکن صورت گرفت. اطلاعات پس از درمان به وسیله چک لیست جمع آوری شدند.

متغیرهای کمی به صورت میانگین \pm انحراف معیار و متغیرهای کیفی به صورت فراوانی و درصد فراوانی ارائه شده‌اند. داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۴، آزمون‌های ویلکاکسون و تی زوجی تحلیل شدند. سطح معنی داری $p < 0/05$ در نظر گرفته شد.

هپاتیت B مزمن، از بیماری‌های جدی تهدیدکننده سلامت عمومی است و تخمین زده می‌شود حدود ۴۰۰-۳۵۰ میلیون نفر در سراسر دنیا به این بیماری مبتلا هستند. مطالعات نشان می‌دهند از بین تمام مبتلایان به هپاتیت B مزمن، ۴۰-۱۵٪ به سمت سیروز کبدی پیشرفت می‌کنند. ۵۰٪ موارد ابتلا به کارسینوم سلول کبدی در دنیا همراه با عفونت مزمن ویروس هپاتیت B بوده که ۸۰٪ این موارد را بیماران سیروتیک تشکیل می‌دهند. در مطالعه‌ای بر روی بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن، میزان بقای ۵ ساله این بیماران در موارد هپاتیت خفیف، ۹۷٪؛ هپاتیت متوسط، ۸۶٪ و در هپاتیت شدید، ۵۵٪ گزارش شد (۵-۱). آسیب کبدی ایجاد شده در این بیماران ناشی از واکنش‌های التهابی سیستم ایمنی میزبان است که منجر به ایجاد فیروز در کبد می‌گردد. برخلاف مطالعات پیشین، امروزه فیروز کبد به عنوان پدیده‌ای برگشت پذیر شناخته شده است (۶ و ۷).

گروهی از داروها متشکل از دو فرمولاسیون اینترفرون (استاندارد و Pegylated) و ۵ داروی آنالوگ نوکلئوتید/نوکلئوزید (شامل: لامیوودین، تلبیوودین، انتکاویر، آدفویر و تنوفویر) جهت درمان عفونت با ویروس هپاتیت B تجویز می‌شوند.

تنوفویر به عنوان یک آنالوگ نوکلئوتید و یک مهارکننده قوی پلیمراز/ترانس کریپتاز معکوس HBV، در درمان هپاتیت B مزمن تجویز می‌شود (۲). مطالعات نشان داده‌اند هرچه میزان ویروسی HBV بالاتر باشد، ریسک عوارض کبدی، سیروز و کارسینوم سلول کبدی نیز بیشتر خواهد بود (۸). از جمله مشخصه‌های پاسخ به درمان، کاهش در HBV DNA، بهبود آنزیم‌های کبدی و هیستولوژی کبد مانند کاهش در میزان سختی و فیروز است (۹، ۱۰). در مطالعات متعددی با بررسی تغییرات هیستولوژیک کبد در پاسخ به درمان ضدویروسی، مشخص شده است درمان‌های ضدویروسی منجر به کاهش میزان فیروز و بهبود عملکرد کبد در طولانی مدت می‌شوند.

با توجه به عوارض طولانی مدت آسیب کبدی در بیماران، همچنین نقش داروهای ضدویروس در کاهش و کنترل این عوارض، در این مطالعه به بررسی اثربخشی درمان ضدویروسی با تنوفویر در بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن در یک دوره ۶ ماهه

۲۷ بیمار (۶۹/۲٪) مرد و ۱۲ بیمار (۳۰/۸٪) زن بودند.

میانگین مقادیر آنزیم‌های کبدی، Child score و میزان سختی کبد در فیرواسکن (برحسب kPa)، قبل و بعد از درمان ضدویروسی، در جدول شماره ۱ آمده است.

یافته‌ها

از بین ۴۰ بیمار واجد شرایط، یک بیمار به دلیل عدم امکان پیگیری از مطالعه خارج شد و داده‌های ۳۹ بیمار باقیمانده مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. میانگین سنی بیماران، $47/53 \pm 13/68$ سال و میانگین نمایه توده‌بدنی، $24/13 \pm 4/98$ بود.

جدول شماره ۱: میانگین آنزیم‌های کبدی، Child score و فیرواسکن (قبل و بعد از درمان)

متغیر	قبل از درمان	بعد از درمان	pvalue
AST	$33/44 \pm 23/13$	$32/54 \pm 15/42$	۰/۷۷۱
ALT	$39/51 \pm 30/95$	$38/90 \pm 18/24$	۰/۸۹۳
Child score	$5/61 \pm 0/60$	$5/66 \pm 0/71$	۰/۶۶۱
Fibroscan (kPa)	$10/63 \pm 12/64$	$10/64 \pm 13/05$	۰/۹۹۴

میزان فیروز کبد براساس Metavir score، قبل از شروع درمان و بعد از یک دوره ۶ ماهه درمان ضدویروسی در جدول شماره ۲ ارائه شده است.

میانگین مقادیر AST و ALT در پی درمان کاهش نشان داد، ولی تغییرات از نظر آماری چشمگیر نبود (p به ترتیب ۰/۷۷۱ و ۰/۸۹۳). میانگین Child score و میزان سختی کبد در فیرواسکن، پس از یک دوره ۶ ماهه درمان ضدویروسی کاهش داشت که از نظر آماری معنی‌دار نبود (p به ترتیب ۰/۶۶۱ و ۰/۹۹۴).

جدول شماره ۲: درصد فراوانی بیماران برحسب METAVIR Score (قبل و بعد از درمان)

زمان	F1	F2	F3	F4
قبل از درمان	۱۶ (۴۱٪)	۱۶ (۴۱٪)	۴ (۱۰٪)	۳ (۷٪)
بعد از درمان	۱۷ (۴۳٪)	۱۵ (۳۸٪)	۵ (۱۲٪)	۲ (۵٪)

تحت درمان با انتکاویر پس از گذشت سه ماه از درمان، بهبود قابل توجهی در ALT داشته‌اند، در صورتی که در مطالعه حاضر، تغییرات ALT پس از گذشت ۶ ماه از شروع درمان، چشمگیر نبود. در مطالعه حاضر، میزان سختی کبد به‌عنوان شاخصی از فیروز در یک پیگیری ۶ ماهه از شروع درمان، بهبود قابل توجهی نداشت. همچنین میانگین Child score تغییر معنی‌داری پیدا نکرد. در مطالعات انجام‌شده توسط Tsai و Rinaldi در پیگیری طولانی‌مدت (به ترتیب ۲۴۰ هفته و ۲۴ ماه)، میزان سختی و فیروز کبد در پاسخ به درمان ضدویروسی کاهش قابل توجهی داشت (۱۳، ۱۲).

مطالعه مروری دیگری که توسط Okada و همکاران انجام شد نشان داد درمان ضدویروسی باعث بهبود قابل توجه بافت شناختی و کاهش میزان فیروز کبد در بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن می‌شود (۱۴).

تعداد بیماران دارای فیروز شدید در فیرواسکن (F3 و F4)، قبل و بعد از مداخله درمانی تغییری نکرد (۷ نفر)، ولی تعداد بیماران سیروتیک (F4) کاهش یافت که مؤید تغییرپذیر بودن تغییرات فیروتیک کبد می‌باشد. تغییرات در METAVIR score در پی درمان معنی‌دار نبود ($p=0/11$).

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد میانگین مقدار آنزیم‌های کبدی و Child score، همچنین میزان سختی کبد در فیرواسکن در پی یک دوره ۶ ماهه درمان ضدویروسی با تنوفیر، تغییر معنی‌داری نداشته است. نتایج حاصل از مطالعات مختلف نشان می‌دهند درمان ضدویروسی منجر به کاهش در میزان فیروز کبد، همچنین بهبود عملکرد کبد در بیماران مبتلا به هپاتیت B می‌شود. یک مطالعه مروری توسط Han و همکاران (۱۱) نشان داد بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن تحت درمان با تنوفیر در مقابل بیماران

بررسی عوارض دیگری نظیر کارسینوم سلول کبدی طی پیگیری‌های بعدی انجام گیرد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی قم و مرکز توسعه تحقیقات بالینی، جهت همکاری در انجام این پژوهش قدردانی می‌شود.

شماره ثبت کار آزمایشی بالینی:

IRCT: 2017010631252N3

همچنین در مطالعه‌ای که توسط Stasi و همکاران (۱۵) بر روی بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن تحت درمان ضدویروسی انجام گرفت، مشخص گردید در پیگیری‌های ماه سوم، ششم و دوازدهم از شروع درمان، تغییرات میزان سختی کبد چشمگیر نبوده، ولی در پیگیری ماه‌های ۱۸ و ۲۴، بهبود قابل توجهی در میزان سختی کبد مشاهده شد.

نتیجه گیری

با توجه به نتایج مطالعات فوق به نظر می‌رسد به‌طور کلی در ابتدای درمان، تغییرات در هیستولوژی کبد چندان چشمگیر نبوده و در پیگیری‌های درازمدت مشهود است. همچنین دلیل تفاوت یافته‌های مطالعه حاضر با نتایج مطالعات پیشین، زمان کوتاه‌تر پیگیری بوده است. بنابراین، پیشنهاد می‌گردد مطالعاتی با جامعه آماری گسترده‌تر در زمینه پیگیری بیماران در طولانی مدت و

References:

- Honda K, Seike M, Muvakam K. Benefits of nucleotide analog treatments for hepatitis B virus- related cirrhosis. *World J Hepatol* 2015;7(22):2404-10. PubMed
- Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: A5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013;381(9865):468-75. PubMed
- Zhang L, Xie XY, Chen Y, Ge NL, Chen RX, Gan YH, et al. Hepatitis B surface antigen predicts recurrence after radiofrequency ablation in patients with low hepatitis B virus loads. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(52):e9377. PubMed
- Lin H, Zhang Q, Li X, Wu Y, Liu Y, Hu Y. Identification of key candidate genes and pathways in hepatitis B virus-associated acute liver failure by bioinformatical analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(5):e9687. PubMed
- Ghadir MR, Belbasi M, Heidari A, Jandagh M, Ahmadi I, Habibinejad H, et al. Distribution and risk factors of hepatitis B virus infection in the general population of Central Iran. *Hepat Mon.* 2012;12(2):112-7. PubMed
- Curry MP, Afdhal NH. Up To Date. Waltham (MA): Up-to-date; 1992. Noninvasive assessment of hepatic fibrosis: Overview of serologic and radiographic tests. 2015 Mar 4. Available From: <http://www.UpToDate.com> Subscription required. Accessed Jun 12, 2015. Up-to-date
- Chung HJ, Chen X, Yu Y, Lee HK, Song CH, Choe H, et al. A critical role of hepatitis B virus polymerase in cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and steatosis. *FEBS Open Bio* 2017;8(1):130-45. FEBS
- Lok AS, McMahon BJ, Brown RS Jr, Wong JB, Ahmed AT, Farah W, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016;63(1):284-306. PubMed
- Ogawa E, Furusyo N, Nguyen MH. Tenofovir alafenamide in the treatment of chronic hepatitis B: Design, development, and place in therapy. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:3197-204. PubMed
- Hormati A, Hajiani E, Shayesteha AA, Masjedizadeh AR, Hashemi SJ, Seyedian SS, et al. The diagnostic value non invasive tests in predicting liver fibrosis. *Jundishapur Sci Med J* 2014;13(5):533-43. Link

11. Han Y, Zeng A, Liao H, Liu Y, Chen Y, Ding H. The efficacy and safety comparison between tenofovir and entecavir in treatment of chronic hepatitis B and HBV related cirrhosis: A systematic review and Meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2017;42:168-75. PubMed
12. Tsai NC, Marcellin P, Buti M, Washington MK, Lee SS, Chan S, et al. Viral suppression and cirrhosis regression with tenofovir disoproxil fumarate in Asians with chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2015;60(1):260-8. PubMed
13. Rinaldi L, Ascione A, Messina V, Rosato V, Valente G, Sangiovanni V, et al. Influence of antiviral therapy on the liver stiffness in chronic HBV hepatitis. *Infection* 2018;46(2):231-8. PubMed
14. Okada M, Enomoto M, Kawada N, Nguyen MH. Effects of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B and cirrhosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11(12):1095-104. PubMed
15. Stasi C, Salomoni E, Arena U, Corti G, Montalto P, Bartalesi F, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with HBV-related chronic liver disease undergoing antiviral treatment: A preliminary study. *Eur J Pharmacol* 2017;806:105-9. PubMed