

A practical approach to chronic hepatitis B treatment

Jamali R^{1*}, Ebrahimi Daryani N²

1- Anatomical Sciences Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran
2- Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, I. R. Iran

Received May 11, 2009; Accepted November 23, 2009

Abstract:

Background: Chronic hepatitis B is among the prevalent causes of chronic hepatitis and cirrhosis. The aim of this article is to discuss the indications for treatment, available drugs, and identify drug resistance or intolerance and primary treatment failure in chronic hepatitis B.

Materials and Methods: A summary of epidemiology, natural course and treatment options of chronic hepatitis B is presented in this paper according to AASLD practical guidelines for treatment of hepatitis B (2009). On the basis of serum HBV DNA, alanin aminotransferase and HBe Ag level as well as the liver histological findings the natural course of chronic hepatitis B is divided into four phases: immune tolerance, immune clearance, inactive carrier state and relapse. These phases indicate the patient's immune system activation against the virus and the leading histological liver damage.

Results: Patients in immune tolerance and inactive carrier state phases do not need treatment and should only be followed up; while those in immune clearance and relapse phases do need treatment. Selection of PEG IFN or nucleoside analogues should be based on the presence of cirrhosis, viral load and genotype, drug resistance and also the patient's preference. Drug intolerance or resistance can lead to relapse and drug should be stopped or changed in these occasions.

Conclusion: Due to the rapid increase of information about chronic hepatitis B treatment and generation of new antiviral medicines, the guidelines for treatment are changing rapidly. Appropriate early treatment decreases mortality and morbidity rate caused by liver disease.

Keywords: Clinical protocols, Interferon, Antiviral agents, Chronic hepatitis B

* **Corresponding Author.**

Email: raika.jamali@gmail.com

Tel: 0098 361 555 0026

Fax: 0098 361 555 8900

Conflict of Interests: *No*

— *Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences Winter 2010; Vol 13, No 4, Pages 332 -344*

رویکرد های درمانی در هپاتیت مزمن B

رایکا جمالی^{۱*}، ناصر ابراهیمی دریانی^۲

خلاصه

مقدمه و هدف: هپاتیت مزمن B از شایع ترین بیماری های مزمن کبدی می باشد که عدم تشخیص و درمان به موقع آن منجر به ایجاد عوارض غیر قابل برگشت و تحمیل هزینه های گزاف درمانی می شود. هدف این مقاله آشنایی بیشتر خوانندگان با زمان شروع و روش درمان، انواع داروهای موجود و نیز برخورد مناسب در مواجهه با موارد عدم تحمل دارو، مقاومت دارویی و شکست درمان اولیه در درمان هپاتیت مزمن B می باشد.

مواد و روش ها: آنچه در پیش رو دارید خلاصه ای از همه گیر شناسی، سیر بالینی و درمان هپاتیت مزمن B می باشد که برگرفته از آخرین نقطه نظرات محققین مطرح در این زمینه است. سیر مزمن هپاتیت مزمن B بر اساس میزان سرمی HBV DNA، آلانین آمینو ترانسفراز، HBe Ag و نیز بافت شناسی کبد که نشانه فعالیت سیستم ایمنی مبتلایان در مقابل ویروس و میزان آسیب کبدی هستند به چهار مرحله «تحمل ایمنی»، «پاک سازی ایمنی»، «ناقلین غیر فعال» و «عود» تقسیم می شود.

نتایج: شروع درمان بر اساس شواهد مبتنی بر وجود آسیب کبدی است. مبتلایان در مرحله «تحمل ایمنی» و «ناقلین غیر فعال» نیاز به درمان نداشته و فقط باید پیگیری شوند. این در حالی است که بیماران در مرحله «پاک سازی ایمنی» و «عود» نیاز به درمان دارند. انتخاب PEG اینترفرون یا داروهای خوراکی ضد ویروس بر اساس وجود سیروز، میزان مقاومت دارویی و روش استفاده صورت می گیرد. عدم تحمل و عوارض دارویی، مقاومت دارویی و شکست درمان اولیه با عود همراه هستند که باید شناسایی شده و درمان ضد ویروس قطع شده و یا تغییر یابد.

نتیجه گیری: با توجه به رشد سریع اطلاعات در زمینه درمان هپاتیت B و تولید داروهای جدید ضد ویروسی، دستورالعمل های درمانی به سرعت در حال تغییر می باشند. درمان زودرس و صحیح مبتلایان منجر به کاهش عوارض و نیز مرگ و میر ناشی از این بیماری می شود.

واژگان کلیدی: رویکرد درمانی، اینترفرون، داروهای ضد ویروس، هپاتیت مزمن B

فصلنامه علمی - پژوهشی فیض، دوره سیزدهم، شماره ۴، زمستان ۱۳۸۸، صفحات ۳۴۴-۳۳۲

مقدمه

در حال گسترش است و این نکته به افزایش تعداد بیمارانی که تحت مداوا قرار می گیرند منجر شده است.

سیر طبیعی هپاتیت مزمن B به ۴ مرحله تقسیم بندی می شود:

۱- مرحله «تحمل ایمنی»^۱ که در این مرحله سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز^۲ طبیعی بوده، ولی سطح HBV DNA سرم بالا است. این بیماران معمولاً ویروس را از مادر مبتلا به هپاتیت مزمن B دریافت کرده اند و علی رغم میزان بالای ویروس، به دلیل عدم وجود پاسخ ایمنی فرد مبتلا، التهاب در بیوپسی کبد دیده نمی شود.

گروهی از این افراد در طول زمان به سمت التهاب کبدی و فعال شدن پاسخ ایمنی پیشرفت خواهند کرد.

۲- مرحله «پاک سازی ایمنی»^۳ که در آن HBe Ag مثبت بوده و سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز و HBV DNA بالا است.

هپاتیت مزمن B یکی از شایع ترین بیماری های مزمن کبد بوده که می تواند در سیر خود به سمت سیروز و نیز کارسینوم هپاتوسلولر پیشرفت کند. در حال حاضر حدود ۳۵۰ تا ۴۰۰ میلیون نفر در جهان مبتلا به این عفونت می باشند [۱]. شیوع بیماری در کشور ما در نقاط مختلف متفاوت می باشد. در گزارشی از گنبد (۱۳۸۳) شیوع آن ۴/۵ درصد و در کولی های اطراف شهر کرد برابر ۱۵ درصد بوده است [۲،۳]. حدود ۸۰ درصد از مبتلایان در ایران HBe Ag منفی می باشند [۴]. این عفونت دارای ۸ ژنوتیپ است که شایع ترین آن در کشور ما ژنوتیپ D می باشد [۵]. روش های درمانی به منظور جلوگیری از تکثیر ویروس و پیشرفت بیماری

^۱ استادیار، مرکز تحقیقات علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

^۲ استاد، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* نشانی نویسنده مسوول:

کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب راوندی، بلوار پزشک، بیمارستان شهید بهشتی

تلفن: ۰۳۶۱ ۵۵۵۰۰۲۶ | دورنویس: ۰۳۶۱ ۵۵۵۸۹۰۰

پست الکترونیک: raika.jamali@gmail.com

تاریخ دریافت: ۸۸/۲/۲۱ | تاریخ پذیرش نهایی: ۸۸/۹/۲

- 1- Immune tolerance
- 2- Alanine aminotransferase
- 3- Immune clearance

شناسی کبد و سن ابتلا از عوامل موثر در شناسایی بیمارانی هستند که از درمان سود می‌برند. با درمان مناسب و جلوگیری از پیشرفت آسیب کبدی میزان عوارض و مرگ و میر ناشی از بیماری کبدی کاهش خواهد یافت.

ارزیابی میزان آسیب کبدی

ارزیابی اولیه مبتلایان شامل شرح حال و معاینه بالینی با تکیه بر شناسایی عوامل خطر برای عفونت‌های همزمان ویروسی (HIV, HDV, HCV) مصرف الکل، سابقه خانوادگی عفونت هپاتیت B و کارسینوم هپاتوسلولر می‌باشد. بررسی‌های آزمایشگاهی شامل میزان شمارش گلبول‌های خون (به خصوص پلاکت)، آزمون‌های عملکرد کبدی، زمان پروترومبین، شاخص‌های تکثیر ویروس هپاتیت B (HBe Ag, HBe Ab, HBV DNA) و نیز بررسی عفونت‌های همزمان ویروسی (HIV, HDV, HCV) می‌باشند.

به منظور ارزیابی بیماری کبدی در ناقلین مزمن هپاتیت به این سوالات باید پاسخ داده شود:

- 1- آیا ناقلین مزمن هپاتیت B با سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز طبیعی دارای بافت شناسی و پیش‌آگهی طبیعی می‌باشند؟
- 2- نقش بیوپسی کبد در ارزیابی میزان آسیب کبدی چیست؟

نقش آلانین آمینو ترانسفراز سرم در ارزیابی آسیب کبدی

پیش از این به نظر می‌رسید که بیماران با سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز طبیعی دارای آسیب کبدی بسیار اندک می‌باشند. اما، اخیراً این باور زیر سؤال رفته است. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که تا ۵۰ درصد ناقلین هپاتیت B با سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز طبیعی دارای آسیب کبدی جدی در نمونه بافت شناسی کبدی بوده‌اند. همچنین میزان مرگ و میر ناشی از بیماری کبد در ناقلین با سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز نیم تا یک برابر آستانه بالایی طبیعی^۱، بیشتر از ناقلین با سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز کمتر از نیم برابر آستانه بالایی طبیعی بوده است [۹-۶].

نقش HBV DNA سرم در ارزیابی آسیب کبد

پیگیری‌های دراز مدت ناقلین هپاتیت B نشان داده‌اند که میزان HBV DNA نقش مهمتری از سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز در پیشگویی خطر بروز سیروز، کارسینوم هپاتوسلولر و مرگ و میر ناشی از کبد دارد [۱۳-۱۰]. همچنین پیشنهاد شده است که آستانه بالایی طبیعی برای آلانین آمینو ترانسفراز که در بیشتر آزمایشگاه‌های تشخیص طبی به کار می‌رود، به میزان چشمگیری بالا بوده و به همین علت گروهی از مبتلایان به هپاتیت مزمن B با اندازه گیری میزان آلانین آمینو ترانسفراز سرم و با در نظر گرفتن

همچنین، در بیوپسی آسیب کبدی مشاهده می‌شود. سالانه بین ۱۲-۸ درصد در بیماران این گروه پاک سازی HBe Ag صورت می‌گیرد.

سن بالا، میزان بالای سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز و ژنوتیپ ویروس از عوامل موثر در پاک سازی HBe Ag می‌باشند. به طور معمول این پاک سازی خود را به صورت یک حمله هپاتیت نشان می‌دهد.

۳- مرحله «ناقلین غیر فعال»^۴ هپاتیت B که در آن سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز طبیعی بوده و سطح سرمی HBV DNA غیر قابل ردیابی است. معمولاً HBe Ag منفی و HBe Ab سرم مثبت است و در بیوپسی کبد التهاب دیده نمی‌شود. از بین رفتن HBe Ag چه با مصرف دارو و چه به صورت خودبه خودی با افزایش میزان بقاء بیماران همراه است.

۴- مرحله «عود»^۵ که در آن HBe Ab ناپدید شده و سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز و HBV DNA بالا بوده و التهاب کبدی در بیوپسی مشاهده می‌شود. بین ۲۰-۴ درصد «ناقلین غیر فعال» هپاتیت مزمن B در سیر بیماری دچار افزایش میزان HBe Ag سرم و فعال شدن مجدد ویروس و ایجاد هپاتیت به صورت عود می‌شوند. بین ۱۰ تا ۳۰ درصد افرادی هم که HBe Ab آنان مثبت باقی می‌ماند، دوره هایی از عود هپاتیت را به صورت آسیب کبدی و افزایش آلانین آمینو ترانسفراز سرم تجربه می‌کنند. بنابراین، پیگیری کلیه ناقلین مزمن HBe Ag منفی در طول زندگی به منظور افتراق ناقلین فعال بیماری از ناقلین غیر فعال بیماری الزامی است. این گروه از بیماران، مبتلا به ویروس جهش یافته در ناحیه «Precore» یا «Core promoter» می‌باشند. با ایجاد این جهش میزان تزايد ویروس اگر چه کم تر از مبتلایان به HBe Ag مثبت می‌باشد، ولی به صورت موج ادامه داشته و منجر به آسیب کبدی و هپاتیت مزمن HBe Ag منفی می‌شود. مبتلایان به ویروس جهش یافته سنین بالاتری دارند که حاکی از مراحل مزمن و پیشرفته هپاتیت مزمن B می‌باشد.

درمان هپاتیت مزمن B

ارزیابی میزان آسیب کبدی، تصمیم‌گیری در مورد زمان شروع درمان و پیگیری‌های دوره‌ای جهت وجود کارسینوم هپاتوسلولار و نیز مشاوره در مورد روش‌های جلوگیری از انتقال بیماری از جمله مواردی هستند که در برخورد با مبتلایان هپاتیت مزمن B باید مورد نظر قرار گیرند. هدف درمان مبتلایان، جلوگیری از تزايد ویروس و ایجاد آسیب کبدی می‌باشد. شاخص‌های سرمی، بافت-

4- Inactive carrier

5- Relapse

6- Upper Limit of Normal

نتیجه، اندازه‌گیری دوره‌ای آلانین آمینو ترانسفراز به منظور شناسایی ناقلین غیر فعال هیپاتیت مزمن B کمک کننده خواهد بود. همچنین، میزان ویروس هیپاتیت B در سرم نقش مهمتری از آلانین آمینو ترانسفراز سرم در بیان پیش آگهی در مبتلایان دارد.

نقش بیوپسی کبد در ارزیابی آسیب کبدی

نقش بیوپسی کبد در ارزیابی آسیب کبدی در ناقلین هیپاتیت مزمن B به روشنی نقش آن در ناقلین هیپاتیت مزمن C نمی‌باشد. چرا که پیشرفت هیپاتیت C به صورت آرام و مداوم بوده، در حالی که هیپاتیت B با دوره‌های شدید فعالیت و به دنبال آن سکون همراه است. بیوپسی کبد نشانگر بهبود آسیب کبدی در ناقلین با تبدیل سرمی HBe Ag به صورت خود به خود می‌باشد؛ در حالی که در ناقلین با عود مجدد نشانگر تخریب سریع کبد همراه است. در بیمارانی که به طور واضح در حیطه دستورالعمل‌های درمانی قرار نمی‌گیرند، مانند ناقلین با سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز بین یک تا ۲ برابر آستانه فوقانی طبیعی، و حتی به عقیده بعضی‌ها ناقلین با سطح سرمی نیم تا یک برابر آستانه فوقانی طبیعی و نیز بیماران مسن تر از ۴۰ سال (زمان طولانی عفونت)، بیوپسی کبد بسیار کمک کننده است. در عین حال محدودیت‌های بیوپسی کبد را به عنوان یک روش تشخیصی تهاجمی با احتساب خطر عوارض و نیز قابلیت اعتماد به نتایج، به علت اشتباه در نمونه‌گیری باید مد نظر داشت. اخیراً مطالعات زیادی در مورد ارزیابی فیبروز کبدی با روش‌های غیر تهاجمی بر اساس شاخص‌های سرمی التهاب، فیبروز و نیز میزان انعطاف پذیری^۷ کبد انجام شده است. در هیپاتیت C انعطاف پذیری کبد نسبت به شاخص‌های سرمی ارتباط بهتری با فیبروز کبدی دارد ولی اطلاعات در مورد هیپاتیت B بسیار اندک می‌باشد [۲۲]. التهاب در هیپاتیت C خفیف بوده، در حالی که التهاب در هیپاتیت B متغیر است و اطلاعات موجود نشان دهنده این واقعیت است که التهاب شدید می‌تواند انعطاف پذیری کبد را تحت تأثیر قرار دهد [۲۳، ۲۴]. به همین دلیل است که کاربرد روش‌های غیر تهاجمی در ارزیابی هیپاتیت مزمن B نیاز به بررسی‌های بیشتر دارد.

چه موقع باید درمان ضد ویروسی شروع شود؟

در گذشته اعتقاد بر این بود که شروع درمان باید بر اساس شواهد سرمی یا بافت شناسی بیماری کبد باشد. دستورالعمل‌های جدید حاکی از آن است که تمام ناقلین هیپاتیت مزمن B باید درمان شوند، به غیر از ناقلین در مرحله تحمل ایمنی و نیز ناقلین غیر فعال که باید پی‌گیری شوند [۲۵]. توجه به این نکته ضروری به نظر می‌رسد که تمام ناقلین هیپاتیت مزمن B کاندید بالقوه درمان

معیارهای موجود قابل شناسایی نمی‌باشند. به همین خاطر پیشنهاد شده است تا به منظور افزایش حساسیت این روش آزمایشگاهی در تشخیص مبتلایان به هیپاتیت مزمن، میزان آستانه بالایی طبیعی باز بینی شود [۱۴]. در بیمارانی که در زمان نوزادی آلوده شده بودند و اکنون میانگین سنی آنها بیش از ۴۰ است، سطح سرمی بالای HBV DNA با پیامدهای مضر بالینی همراه است. در این گروه از بیماران التهاب و فیبروز متوسط تا شدید در نمونه‌های بافت شناسی کبدی وجود دارد، در حالی که سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز طبیعی می‌باشد. مطالعات انجام شده روی ناقلین در مرحله تحمل ایمنی که بیشتر آنها آسیای‌های جوان با سطح سرمی بالای HBV DNA و سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز طبیعی می‌باشند، نشان می‌دهد که ۳۳ تا ۴۹ درصد این افراد دارای فیبروز نمی‌باشند، در حالی که بقیه ناقلین دارای فیبروز خفیف هستند [۱۶، ۱۵]. در یک پیگیری ۵ ساله در ۴۱ مورد از ۴۸ ناقل مزمن هیپاتیت B که در مرحله تحمل ایمنی بودند، هیچ تغییری در میزان فیبروز کبد مشاهده نشد. همچنین، پیگیری ۱۰/۵ ساله دیگری نشان داد که فقط ۵ درصد بیماران به سمت سیروز پیشرفت کرده و هیچ کدام به کارسینوم هپاتوسلولر مبتلا نشدند [۱۷]. این اطلاعات نشان دهنده این حقیقت است که ناقلین در مرحله تحمل ایمنی دارای آسیب ناچیز کبدی بوده و میزان پیامدهای مضر بالینی در ۱۰ سال آینده برای آنان بسیار جزئی است. شایان ذکر است که ناقلین با سطح سرمی بالای HBV DNA و پدیدار شدن مجدد (تبدیل سرمی) HBe Ag در سرم، در سنین بالاتر از ۴۰ سال یعنی فعال شدن مجدد HBV بعد از منفی شدن HBe Ag با پیامدهای مضر بالینی روبرو هستند [۲۱-۱۸، ۱۳-۱۰]. اطلاعات جدید حاکی از آن است که ناقلین با سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز نیم تا یک برابر آستانه بالایی طبیعی در مقایسه با ناقلین با سطح سرمی کمتر از نیم برابر آستانه بالایی طبیعی و یا ناقلین با سطح سرمی طبیعی آلانین آمینو ترانسفراز بازبینی شده (که در آن آستانه بالایی طبیعی برای مردان ۳۰ و برای زنان ۱۹ واحد در لیتر می‌باشد) دارای آسیب کبدی بیشتری می‌باشند. در آخر، با توجه به ماهیت موج عفونت هیپاتیت مزمن B، اندازه‌گیری دوره‌ای سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز به منظور افتراق ناقلین با سطح سرمی طبیعی آلانین آمینو ترانسفراز به صورت پایدار از ناقلین با سطح سرمی طبیعی آلانین آمینو ترانسفراز به صورت متناوب، توصیه می‌شود. بنابراین، می‌توان گفت ناقلین مزمن هیپاتیت B با سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز طبیعی ممکن است دارای آسیب کبدی در نمونه بافت شناسی کبد باشند و طبیعی بودن آلانین آمینو ترانسفراز به تنهایی نشانه عدم وجود آسیب کبدی نمی‌باشد. در

تحمل ایمنی و علی‌رغم میزان سرمی بالای HBV DNA، درمان ضد ویروسی در نظر گرفته نمی‌شود. اگرچه در افراد مسن‌تر از ۴۰ سال و نیز در صورت وجود شواهد بالینی یا بافت شناسی آسیب کبدی، درمان ضد ویروسی در گروه مزبور نیز توصیه می‌شود. در بیماران در مرحله پاک سازی ایمنی که HBe Ag بعد از ۶ ماه مثبت باقی مانده است، در صورت افزایش آلانین آمینو ترانسفراز سرم بیش از ۲ برابر آستانه طبیعی به صورت پایدار، درمان ضد ویروس توصیه می‌شود. در صورتی که آلانین آمینو ترانسفراز کم تر از ۲ برابر آستانه طبیعی باشد، نیاز به درمان نیست و صرفاً پیگیری دوره‌ای هر ۳ تا ۶ ماه یک بار آلانین آمینو ترانسفراز سرم و HBe Ag توصیه می‌شود. این گروه بیماران، ناقلین غیر فعال بوده و احتمال ناپدید شدن خود به خودی (تبدیل سرمی) HBe Ag وجود دارد. در صورتی که سن این بیماران بالاتر از ۴۰ سال باشد، به علت احتمال زیاد وجود آسیب کبدی و نیاز به شروع درمان، بیوپسی کبد توصیه می‌شود و شروع درمان بر اساس یافته‌های بافت شناسی کبد خواهد بود (جدول شماره ۱).

می‌باشند و سؤال این است که چه کسانی در حال حاضر نیاز به درمان دارند و چه کسانی باید در حال حاضر فقط پیگیری شوند و نیاز به درمان ندارند؟ پس تمام ناقلینی که در حال حاضر نیاز به درمان ندارند باید تا زمانی که به علت تغییر در وضعیت تکثیر ویروس هپاتیت B و فعالیت بیماری کبدی و یا دست‌یابی به داروهای جدیدتر و موثرتر، نیاز به درمان پیدا کنند، پیگیری شوند.

شروع درمان براساس HBV DNA است یا سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز؟

اخیراً پیشنهاد بسیاری از محققین بر این است که ناقلین با سطح سرمی طبیعی آلانین آمینو ترانسفراز و سطح سرمی بالای HBV DNA درمان شوند؛ چرا که سطح بالای HBV DNA با پیامدهای مضر بالینی همراه است. همان‌طور که قبلاً اشاره شد، کارایی این اطلاعات در بیمارانی که در کودکی به هپاتیت B مبتلا شده‌اند و نیز بیماران زیر ۴۰ سال که در نوزادی مبتلا شده‌اند، قطعی نیست [۲۶]. با در نظر گرفتن نیاز به دوره طولانی مدت درمان و پیش‌آگهی خوب کوتاه مدت در بیماران در مرحله

جدول شماره ۱- دستورالعمل‌های درمانی در ناقلین HBe Ag مثبت*

- HBV DNA کمتر از ۲۰۰۰۰ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر و آلانین آمینو ترانسفراز طبیعی در سرم
 - ✓ نیازی به درمان نیست ولی هر ۶ ماه تا یک سال پیگیری شوند (بهتر است در سال اول پس از تشخیص هر سه ماه یک بار پیگیری شوند)
 - ✓ بیماران با شواهد بافت شناسی آسیب کبدی حتی در حضور سطح پائین تکثیر ویروس درمان شوند.
 - HBV DNA بیشتر یا مساوی ۲۰۰۰۰ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر و آلانین آمینو ترانسفراز طبیعی در سرم
 - ✓ میزان تبدیل سرمی HBe Ag برای تمام درمان‌های موجود پائین است.
 - ✓ بیماران جوان اغلب در مرحله تحمل ایمنی هستند.
 - ✓ در افراد بالاتر از ۴۰ سال بیوپسی در نظر گرفته شود و در صورت وجود آسیب کبدی درمان شوند. در صورت عدم بیوپسی با آلانین آمینو ترانسفراز پیگیری شوند.
 - ✓ جهت درمان، آدفوویر، انتکاویر، PEG اینترفرون α -2a (در صورت ژنوتیپ مناسب) ترجیح دارند.
 - ✓ تلیبوودین انتخاب دیگری است که در بیماران با HBV DNA غیر قابل ردیابی در هفته ۲۴ درمان، مؤثر است.
 - HBV DNA مساوی یا بیشتر از ۲۰۰۰۰ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر و سطح آلانین آمینو ترانسفراز بیش از دو برابر آستانه فوقانی طبیعی در سرم
 - ✓ جهت درمان، آدفوویر، انتکاویر، PEG اینترفرون α -2a (در صورت ژنوتیپ مناسب) ترجیح دارند.
 - ✓ تلیبوودین انتخاب دیگری است که در بیماران با HBV DNA غیر قابل ردیابی در هفته ۲۴، درمان مؤثر است.
 - ✓ در صورت وجود میزان بالای HBV DNA سرم، آدفوویر، انتکاویر، تلیبوودین بر PEG اینترفرون ترجیح دارند.
- طول مدت درمان
- ✓ درمان با داروهای ضد ویروس خوراکی تا ۶ ماه پس از تبدیل سرمی HBe Ag و منفی شدن HBV DNA ادامه یابد.

* از منابع ۳۶، ۳۸ و ۳۹ جهت تهیه این جدول استفاده شده است.

نیز احتمال آسیب کبدی در آنان بیشتر است. به علاوه، احتمال بهبود خود به خودی پایدار در آنان بسیار پائین است. بنابراین درمان ضد ویروسی در ناقلین HBe Ag منفی با سطح سرمی HBV DNA

در مورد بیماران HBe Ag منفی که سطح سرمی بالای HBV DNA با سطح سرمی طبیعی آلانین آمینو ترانسفراز دارند، موضوع کاملاً متفاوت است. این بیماران مسن‌تر بوده و طول زمان آلودگی و

سال سن دارد، باید میزان آلانین آمینو ترانسفراز و HBV DNA سرم را جهت شروع درمان، پائین تر در نظر گرفت [۲۵]. بیماران با میزان بینابینی آلانین آمینو ترانسفراز (بین ۱ تا ۲ برابر آستانه طبیعی) سرم باید به صورت دوره‌ای با سنجش شاخص فوق پیگیری شوند. ناقلینی که در منطقه خاکستری باقی می‌مانند، لازم است بیوپسی کبد شوند و در صورت وجود التهاب یا فیروز با اهمیت در بافت شناسی کبد باید درمان شوند.

بیش از ۲۰۰۰ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر و نیز سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز بیش از ۲ برابر آستانه طبیعی توصیه می‌شود (جدول شماره ۲). طبق دستورالعمل انجمن مطالعه بیماری‌های کبد آمریکا (American Association for the Study of Liver Diseases) درمان ضد ویروسی در ناقلین با آسیب کبدی، میزان غیر طبیعی آلانین آمینو ترانسفراز و میزان بالای HBV DNA در سرم توصیه می‌شود. همچنین، در بیماران با التهاب فعال یا فیروز پیشرفته در بافت شناسی کبد و یا دارای شواهد بالینی سیروز که بالاتر از ۴۰

جدول شماره ۲- دستورالعمل‌های درمانی در ناقلین HBe Ag منفی*

HBV DNA کمتر از ۲۰۰۰ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر و آلانین آمینو ترانسفراز طبیعی در سرم
✓ نیاز به درمان نیست، اکثراً ناقلین غیر فعال HBs Ag هستند، هر ۶ ماه تا یک سال پیگیری شوند (بهتر است در سال اول پس از تشخیص هر سه ماه یک بار پیگیری شوند)
✓ بیماران با شواهد بافت شناسی آسیب کبدی حتی در حضور سطح پائین تکثیر ویروس درمان شوند.

HBV DNA بیشتر یا مساوی ۲۰۰۰ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر و آلانین آمینو ترانسفراز طبیعی در سرم
✓ بیوپسی توصیه می‌شود و در صورت وجود آسیب کبدی درمان شوند. در صورت عدم بیوپسی با سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز پیگیری شوند.
✓ جهت درمان، آدنوویر، انتکاویر و یا PEG اینترفرون α -2a (در ژنوتیپ مناسب) ترجیح دارند.
✓ تلیوودین انتخاب دیگری است که در بیماران با HBV DNA غیرقابل ردیابی در هفته ۲۴ درمان، موثر است.

HBV DNA بیشتر یا مساوی ۲۰۰۰ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر و آلانین آمینو ترانسفراز بیش از دو برابر آستانه فوقانی طبیعی در سرم
✓ درمان با آدفوویر، انتکاویر، PEG اینترفرون α -2a (در صورت ژنوتیپ مناسب) ترجیح دارند.
✓ تلیوودین انتخاب دیگری است که در بیماران با HBV DNA غیرقابل ردیابی در هفته ۲۴ درمان موثر است.
✓ درمان طولانی مدت با داروهای خوراکی توصیه می‌شود.

طول مدت درمان
✓ در صورت مصرف PEG اینترفرون، یک سال دوره درمان است و در مصرف داروهای ضد ویروسی خوراکی درمان طولانی مدت توصیه می‌شود.

* از منابع ۳۶، ۳۸ و ۳۹ جهت تهیه این جدول استفاده شده است.

زیاد در پایین آوردن سطح سرمی HBV DNA از مزایای داروهای ضد ویروسی خوراکی می‌باشند. از مضرات آنها باید به مدت زمان طولانی درمان و ایجاد مقاومت اشاره کرد. در مبتلایان به سیروز جبران شده (بدون در نظر گرفتن سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز یا وضعیت HBe Ag) با میزان HBV DNA سرم بیشتر از ۲۰۰۰ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر درمان شروع می‌شود. برای سیروز جبران نشده با HBV DNA بیش از ۲۰۰ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر نیز درمان شروع می‌شود. مطالعات اخیر نشان دهنده تمایل محققین برای درمان تمام بیماران با سیروز، بدون در نظر گرفتن میزان HBV DNA سرم می‌باشد. درمان مبتلایان به سیروز با اینترفرون مطلقاً ممنوع است. جهت جلوگیری از فعال شدن ویروس در ناقلین مزمن HBV که کاندید شیمی‌درمانی یا درمان با داروهای ضد TNF می‌باشند، باید از

اینترفرون یا « داروهای خوراکی ضد ویروس»^۸
در هنگام انتخاب این داروها باید به کارایی، میزان مقاومت، روش استفاده و قیمت توجه کرد. درمان با اینترفرون دارای مزیت مشخص بودن مدت زمان درمان، میزان بالاتر تغییر سرمی HBe Ag طی یک سال، عدم وجود مقاومت و احتمال بیشتر از بین رفتن HBs Ag می‌باشد. از مضرات آن روش استفاده تزریقی، عوارض جانبی، نیاز به پیگیری دقیق آزمایشگاهی، عدم قابلیت مصرف در سیروز و قیمت گران می‌باشند. ژنوتیپ در پاسخ به درمان با اینترفرون نقش دارد؛ به طوری که ژنوتیپ A بهترین پاسخ و ژنوتیپ D (شایع‌ترین ژنوتیپ در ایران) بدترین پاسخ را به اینترفرون نشان می‌دهند. روش استفاده به صورت خوراکی، تحمل خوب، قابلیت مصرف در بیماری پیشرفته کبدی و قدرت

8- Nucleoside Analogs

داروهای ضد ویروسی خوراکی بلافاصله قبل از شروع شیمی درمانی استفاده کرده و تا ۱۲ ماه پس از قطع شیمی درمانی ادامه یابد.

چه زمانی درمان ضد ویروسی قطع شده یا تغییر یابد؟

زمان قطع درمان در هپاتیت B بسیار بحث انگیز است. اینترفرون باید مدت زمان مشخصی تجویز شده و در صورت بروز عوارض و یا عدم پاسخ، باید از داروهای ضد ویروسی خوراکی استفاده کرد. نتایج حاصل از کارآزمایی‌های بالینی در مورد اثرات PEG اینترفرون به مدت ۴۸ تا ۵۲ هفته در ناقلین HBe Ag ضد و نقیض است [۲۷-۲۹]. براساس نتایج این کارآزمایی‌ها زمان درمانی کمتر (۲۴ هفته) با PEG اینترفرون در بیماران HBe Ag مثبت، به خصوص در ژنوتیپ A، B و درمان طولانی‌تر (۲ ساله) در بیماران HBe Ag منفی، سبب افزایش سرکوب تکثیر ویروسی به صورت پایدار شده است. داروهای ضد ویروسی خوراکی معمولاً به صورت دراز مدت به کار می‌روند؛ چرا که با قطع درمان عود اتفاق می‌افتد و همچنین اتفاق نظری در مورد نقطه پایان درمان برای این گروه داروها وجود ندارد. میزان بیشتری از سرکوب تکثیر ویروس بعد از درمان یک ساله با اینترفرون در مقایسه با داروهای ضد ویروسی خوراکی مشاهده شده است که ناشی از اثرات تنظیم کننده اینترفرون بر سیستم ایمنی بوده و سبب پاک شدن هپاتوسیت‌های آلوده و ccc DNA شده است. به طور کلی در بیماران با نقص ایمنی یا شواهد سیروز کبدی جبران نشده باید درمان تا زمان نامعلومی ادامه یابد.

چه زمانی باید درمان با داروهای ضد ویروسی خوراکی قطع شود؟

دستورالعمل فعلی در بیماران HBe Ag مثبت این است که ۶ ماه پس از تبدیل سرمی HBe Ag، درمان قطع شود [۲۵]. اگرچه تکثیر ویروس می‌تواند ادامه یافته و فعال شدن مجدد پس از تغییر سرمی HBe Ag می‌تواند اتفاق بیافتد. مدت زمان مطلوب درمان هنوز مشخص نیست. بعضی محققین معتقدند که تغییر سرمی HBe Ag نقطه پایان مناسبی برای درمان نبوده و در تمام بیماران، درمان تا سرکوب تکثیر ویروس باید ادامه یابد [۳۰]. اما، فواید ادامه درمان را با خطرات ایجاد مقاومت، عوارض دارویی و نیز هزینه درمان باید به طور هم زمان ارزیابی کرد [۳۱]. با در نظر گرفتن این که ۶۷ درصد بیماران در یک پیگیری ۹ ساله بعد از تغییر سرمی HBe Ag در بهبودی پایدار باقی مانده‌اند [۳۲]، نیازی به ادامه درمان در تمام بیماران نمی‌باشد و پیگیری آنان در درمان در صورت مشاهده عود توصیه می‌شود. در بیماران HBe Ag منفی تا مدت زمان نامعلوم باید درمان ادامه یابد (البته به غیر از

موارد نادری که HBe Ag در طول درمان از بین می‌رود). اطلاعات محدودی نشان دهنده این است که اگرچه عود ویروسی (ظهور مجدد HBV DNA به روش PCR) بعد از قطع دارو ناگزیر اتفاق می‌افتد، اما عود بالینی (افزایش چشم‌گیر و فزاینده HBV DNA با یا بدون افزایش آلانین آمینو ترانسفراز سرم) را می‌توان با افزایش طول مدت درمان (تا ۵-۴ سال) به تعویق انداخت یا پیشگیری کرد [۳۳]. اگر این اطلاعات تأیید شوند، آنگاه می‌توان در زیر گروهی از ناقلین HBe Ag منفی، درمان را قطع کرد. پیگیری دقیق تمام بیمارانی را که درمان در آنها قطع می‌شود باید در نظر داشت؛ چرا که احتمال عود به صورت بیماری کشنده کبدی جبران نشده حتی در موارد بدون وجود سیروز نیز گزارش شده است.

چه زمانی باید درمان با داروهای ضد ویروسی خوراکی تغییر یابد؟

در بیمارانی که عدم تحمل به دارو دارند و یا عوارض جدی ظاهر شده است، خانم‌هایی که بادر شده‌اند و نیز در بیماران با شکست درمان اولیه یا پاسخ درمانی نامطلوب، باید درمان ضد ویروسی قطع شده و یا تغییر یابد. مطالعات متعدد انجام شده روی داروهای ضد ویروسی خوراکی نشان داده‌اند که میزان نامطلوب سرکوب ویروس و یا میزان بالای باقیمانده HBV DNA سرم با مقاومت به داروهای ضد ویروسی ارتباط دارد [۳۵،۳۴]. این یافته منجر به پیدایش توصیه‌های درمانی بر اساس پاسخ اولیه به درمان ضد ویروسی شده است. یعنی در بیمارانی که به درمان اولیه پاسخ مناسب می‌دهند، همان درمان ادامه یافته و در بقیه بیماران درمان تکمیلی اضافه شود [۳۷،۳۶]. باید توجه داشت که مدت زمان مناسب برای ارزیابی پاسخ اولیه به درمان هنوز مشخص نشده و ممکن است این زمان در انواع داروهای ضد ویروسی خوراکی بر اساس قدرت آنها متفاوت باشد. همچنین، میزان استعداد ژنتیکی مقاومت به دارو نیز باید در درمان لحاظ شود. با مصرف لامی‌وودین و تلبیوودین که مقاومت دارویی در آنها بالا است، ممکن است با ادامه درمان بعد از ۲۴ هفته و علی‌رغم از بین رفتن مورد مصرف انتکاویر که مقاومت دارویی در آن ناچیز است، در صورت مشاهده کاهش میزان HBV DNA سرم حتی اگر بعد از ۲۴ هفته درمان میزان HBV DNA سرم به صفر نرسد، نیاز به اضافه کردن درمان دیگری نیست. پیگیری دقیق پاسخ اولیه ضد ویروسی و تغییر دارو در بیمارانی که پاسخ نامطلوب می‌دهند بسیار حائز اهمیت است [۳۲].

«شکست درمانی اولیه» به صورت کاهش کمتر از یک لگاریتم

در صورت پاسخ نامطلوب درمان، می‌توان آن را تغییر داد. در بیمارانی که پس از ۴۸ هفته سطح سرمی HBV DNA غیر قابل ردیابی می‌شود، پیگیری با HBV DNA سرم هر ۶ ماه یکبار و در بیماران با آسیب پیشرفته کبدی هر ۳ ماه یک بار توصیه می‌شود.

مقاومت دارویی از علل دیگر تغییر درمان ضد ویروسی است. آدفویر با ۲۹ درصد مقاومت در بیماران HBe Ag منفی بعد از ۵ سال همراه بوده است. انتکاویر با کمتر از ۱ درصد مقاومت بعد از ۴ سال همراه بوده است. مقاومت به تلبیوودین در حد متوسط بوده و در بیماران با HBe Ag منفی و مثبت در سرم بعد از ۲ سال درمان به میزان ۸ و ۲۱ درصد؛ به ترتیب گزارش شده است. جدول شماره ۳ راهنمای انتخاب داروی ضد ویروس در مقاومت به این داروها است.

واحد بین‌المللی میزان HBV DNA سرم در هفته ۱۲ درمان است و میزان «پاسخ درمانی نامطلوب» با میزان HBV DNA سرم بیش از ۲۰۰۰ واحد بین‌المللی در هفته ۲۴ درمان مشخص می‌شود. قدم اول در شکست درمانی اولیه و یا پاسخ درمانی نامطلوب، بررسی عدم مصرف صحیح داروها توسط بیماران می‌باشد. در صورتی که این مورد صادق نباشد، باید دارو به داروی قوی‌تری و یا ترکیبی از داروها تغییر یابد. در صورت اضافه کردن داروی جدید، نباید آن دارو با داروی اولیه مقاومت متقاطع داشته باشد. در مواردی که از داروهای با مقاومت دارویی کم مانند انتکاویر استفاده می‌شود، می‌توان درمان را تا ۴۸ هفته و یا بیشتر ادامه داد. لازم است این بیماران هر ۳ تا ۶ ماه یک بار با سطح سرمی HBV DNA پیگیری شوند. آدفویر اثرات ضد ویروسی تأخیری دارد و لازم است درمان ادامه یافته و پیگیری هر ۳ ماه یک بار همراه با بررسی‌های تکمیلی بعد از هفته ۴۸ درمان صورت گیرد.

جدول شماره ۳- رویکرد درمانی در ناقلین مزمن هپاتیت B با مقاومت به داروهای ضد ویروسی خوراکی

✓ مقاومت به لامیوودین	• لامیوودین ادامه یافته و آدفویر یا تنوفویر اضافه شود.
	• لامیوودین به امتریستابین با تنوفویر تبدیل شود.
✓ مقاومت به آدفویر	• آدفویر ادامه یافته و لامیوودین یا تلبیوودین اضافه شود.
	• آدفویر به امتریستابین با تنوفویر تبدیل شود.
	• انتکاویر اضافه شده یا آدفویر به انتکاویر تبدیل شود. (در صورت عدم مقاومت قبلی به لامیوودین)
✓ مقاومت به انتکاویر	• آدفویر یا تنوفویر اضافه شده یا انتکاویر به آدفویر یا تنوفویر تبدیل شود.
	• انتکاویر به امتریستابین با تنوفویر تبدیل شود.
✓ مقاومت به تلبیوودین	• آدفویر یا تنوفویر اضافه شود.
	• تلبیوودین به امتریستابین با تنوفویر تبدیل شود.

* از منابع ۴۰ و ۴۱ جهت تهیه این جدول استفاده شده است.

نتیجه گیری

ترانسفراز و HBV DNA می‌باشد. در سنین بالاتر از ۴۰ سال و نیز در بیماران با شواهد بالینی و بافت شناسی بیماری مزمن کبدی آستانه‌های پائین‌تری از آلانین آمینو ترانسفراز و HBV DNA برای شروع درمان در نظر گرفته می‌شوند. درمان با اینترفرون برای مدت زمان معین و محدودی در نظر گرفته می‌شود؛ در حالی که داروهای ضد ویروسی خوراکی را پس از رسیدن به نقطه پایانی درمان^۴ می‌توان قطع کرد.

سن، وضعیت HBe Ag، سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز و HBV DNA با یا بدون بافت شناسی کبد از مواردی هستند که جهت بررسی میزان آسیب کبدی در مبتلایان به هپاتیت مزمن B به کار می‌روند. اندیکاسیون‌های شروع درمان بر اساس وجود شواهد مثبتی بر آسیب کبدی بوده که شامل سطح سرمی بالای آلانین آمینو

References:

- [1] Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *J Hepatol* 2003; 39 Suppl 1:S64-9.
- [2] Pourshams A, Nasiri J, Mohammadkhani A, Nasrollahzadeh D. Hepatitis B in Gonbad-Kavoos: Prevalence, risk factors and intrafamilial. *Govaresh, Iranian Association of Gastroenterology and Hepatology* 2004; 4(9): 222-5. [in persian]
- [3] Hosseini Asl SK, Avijgan M, Mohammadnejad M. High prevalence of HBV, HCV and HIV infections in gypsy population residing in Shahr-e-Kord. *Arch Iran Med* 2004; 7(1): 20-2.
- [4] Mohammadnejad 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 disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(11): 2537-45.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Nguyen MH, Garcia RT, Trinh H, Lam KD, Weiss G, Nguyen H, et al. Histological disease in Asian-Americans with chronic hepatitis B, high hepatitis B Virus DNA, and normal alanine aminotransferase levels. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2206-13.
- [8] Kim HC, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK, Suh I. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. *Bmj* 2004; 328(7446): 983.
- [9] Yuen MF, Yuan HJ, Wong DK, et al. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. *Gut* 2005; 54(11): 1610-4.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Iloeje UH, Yang HI, Jen CL, Su J, Wang LY, You SL, et al. Risk and predictors of mortality associated with chronic hepatitis B infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(8):921-31.
- [13] Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, Liaw YF, Lin CL, Liu CJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(4): 265-72.
- [14] Jamali R, Pourshams A, Amini S, Deyhim MR, Rezvan H, Malekzadeh R. The Upper normal limit of serum alanine aminotransferase in Golestan Province, Northeast Iran. *Arch Iranian Med* 2008; 11(6): 602-7.
- [15] Andreani T, Serfaty L, Mohand D, Dernaika S, Wendum D, Chazouillères O, et al. Chronic hepatitis B virus carriers in the immunotolerant phase of infection: histologic findings and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(5):636-41.
- [16] Hui CK, Leung N, Yuen ST, Zhang HY, Leung KW, Lu L, et al. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase. *Hepatology* 2007; 46(2): 395-401.
- [17] Chu CM, Hung SJ, Lin J, Tai DI, Liaw YF. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels. *Am J Med* 2004; 116(12): 829-34.
- [18] Chu CM, Liaw YE. Chronic hepatitis B virus infection acquired in childhood: special emphasis on prognostic and therapeutic implication of delayed HBeAg seroconversion. *J Viral Hepat* 2007; 14(3):147-52.
- [19] McMahon BJ, Hólek P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med* 2001; 135(9): 759-68.
- [20] Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002; 347(3): 168-74.
- [21] Chu CM, Liaw YE. Predictive factors for reactivation of hepatitis B following hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007; 133(5): 1458-65.
- [22] Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128(2): 343-50.
- [23] Fung J, Lai CL, But D, Wong D, Cheung TK, Yuen MF. Prevalence of fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B: implications for treatment and management. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(6):1421-6.
- [24] Coco B, Oliveri F, Maina AM, Ciccorossi P, Sacco R, Colombatto P, et al. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J Viral Hepat* 2007; 14(5):360-9.
- [25] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45(2): 507-39.
- [26] 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.

- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; 35(6):1522-7.
- [33] Hadziyannis, SJ, Tassopoulos, NC, Heathcote, EJ, et al. Long-term Therapy With Adefovir Dipivoxil for HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B for up to 5 Years. *Gastroenterology* 2006; 131: 1743.
- [34] Yuen MF, Fong DY, Wong DK, Yuen JC, Fung J, Lai CL. Hepatitis B virus DNA levels at week 4 of lamivudine treatment predict the 5-year ideal response. *Hepatology* 2007; 46: 1695-703.
- [35] Yuen ME, 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(4 Pt 1):785-91.
- [36] Zhang DZ. Report of an international workshop: roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2007; 15(11): 876-7.
- [37] 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.
- [38] Lok AS. Navigating the maze of hepatitis B treatments. *Gastroenterology* 2007; 132(4): 1586-94.
- [39] ACT-HBV Asia-Pacific Steering Committee Members. Chronic hepatitis B: Treatment alert. *Liver Int* 2006; 26 Suppl 2: 47-58.
- [40] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45(2):507-39.
- [41] 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):936-962.