

درمان هپاتیت مزمن فعال B با اینترفرون

دکتر مرتضی خطیبیان - دکتر رحیم آقازاده

خلاصه:

به منظور بررسی اثر درمانی اینترفرون بر روی بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن B، این مطالعه بر روی ۴۰ بیمار با هپاتیت مزمن B شامل ۲۸ نفر (۷۰٪) با هپاتیت مزمن فعال (CAH)، ۱۰ نفر (۲۵٪) با هپاتیت مزمن فعال بعلاوه علائمی از سیروز کبدی در پاتولوژی (CAH+C)، و ۲ نفر (۵٪) با سیروز کبدی (C) انجام گرفت. در پایان مطالعه ۱۳ نفر از ۲۳ نفر (۵۶٪) بعد از درمان HBcAg منفی شدند، که در پیگیری یک سال بعد ۳ بیمار مجدداً HBcAg مثبت شدند. در ۷ بیمار (۳۰٪) HBcAb ایجاد شد، ALT در ۲۲ بیمار (۵۵٪) طبیعی شد که در پیگیری ۶ نفر از بیماران مجدداً آنزیم بالا داشتند. این بیماران مجدداً تحت درمان با اینترفرون قرار گرفتند که باز هم آنزیم طبیعی پیدا کردند. در ۲ بیمار (۵٪) که پاسخ مناسبی داده بودند HBsAg منفی شد. ۱۱ بیمار ۶ ماه پس از خاتمه درمان مجدداً بیوپسی کبد شدند. ۴ بیمار کاهش ضایعات کبدی و ۲ بیمار افزایش ضایعات کبدی داشتند و در ۵ بیمار ضایعات پاتولوژی بدون تغییر باقی ماند. عوارض اینترفرون قابل تحمل بود و فقط در یک مورد مجبور به کاهش دوز اینترفرون به علت پیدایش ترومبوسیتوپنی شدیم.

مقدمه:

۱۰ - ۵ میلیون واحد سه بار در هفته به مدت ۲۴ - ۱۶ هفته مقدار استاندارد تلقی می‌شود. پاسخ به درمان در بیماران به صورت منفی شدن HBcAg و یا پیدایش HBcAb، کاهش التهاب کبد در بیوپسی و در درصد کمتری با منفی شدن HBsAg ظاهر می‌شود. در پاسخ کامل (Complete Response) HBcAg و HBV DNA منفی می‌شود. در پاسخ ناکامل (Partial Response) فقط HBV DNA منفی می‌شود.^۲

پس از درمان با IFN، از بین رفتن HBsAg که بیانگر ریشه‌کن شدن کامل ویروس می‌باشد در ۲۰ - ۱۰٪ بیماران در نهایت ظاهر می‌شود، اما این امر معمولاً ماهها و یا حتی سالها پس از درمان اتفاق می‌افتد. کمتر از نیمی از بیماران که HBcAg مثبت هستند و آنزیمهای کبدی بالا دارند به درمان با IFN پاسخ می‌دهند^۱ ولی بعضی مطالعات دیگر که مدت پیگیری طولانی‌تر داشته‌اند و یا در بیمارانی که از شرق آسیا بودند این میزان را کمتر ذکر می‌کنند^۲ و ۵ و این ممکن است به علت موتاسیون‌هایی باشد که در بیش هسته ویروس (Precore) اتفاق می‌افتد و پاسخ را تا حد کمتر از ۳۰٪ کاهش می‌دهد.^{۳ و ۶}

روش مطالعه:

این مطالعه به صورت پس‌نگر در ۲۰ بیمار (بیمارستان طالقانی) و

هپاتیت مزمن B بیماری‌ای است نسبتاً وخیم و بدون درمان ممکن است به سیروز کبدی، کارسینومای هپاتوسلولر و مرگ بیمار منجر شود.^۱ متأسفانه این بیماری در مملکت ما شایع است. تا به حال درمانی که تأثیر قاطع داشته باشد برای آن پیدا نشده است. در دهه گذشته داروهای متعددی نظیر Acyclovir، Adenosine Arabinoside و Levamisole در درمان این بیماری به کار گرفته شد ولی به غیر از Interferon سایر داروها یا اثر چندانی نداشته و یا عوارض زیاد، آنها را غیرقابل استفاده برای درمان این بیماری کرده است. اخیراً داروی جدیدتری به نام Lamivudine مورد توجه قرار گرفته است که قضاوت در باره تأثیر درمانی آن نیاز به مطالعات بیشتری دارد.

Alfa Interferon (IFN) توسط مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌های B در پاسخ به تحریک با آنتی‌ژن‌ها و یا در نتیجه آلودگی ویروسی ایجاد می‌شود. بیش از ۲۰ نوع مختلف از Alfa IFN مشخص شده است که مهمترین آنها Alfa 2b است.

IFN اثرات متعددی دارد و در مورد درمان هپاتیت B اثرات ضد ویروسی و خواص متعادل کننده آن بر روی سیستم ایمنی HLA مورد نظر است.

در مورد مقدار دارو و مدت تجویز آن نظرات مختلف ابراز شده است ولی

پیش‌نگر در ۲۰ بیمار (بیمارستان دکترشریعتی) صورت گرفت. معیارهای لازم در هر دو مورد برای انتخاب بیماران عبارت بودند از:

- ۱ - مثبت بودن HBSAg حداقل به مدت ۶ ماه.
 - ۲ - بیوپسی کبد که دلالت بر وجود هیپاتیت مزمن فعال (CAH) و یا سیروز فعال نماید.
 - ۳ - مثبت بودن HBSAg و یا در صورتی که HBSAg منفی باشد، آنزیمهای کبدی پس از ۶ ماه به طور مداوم بالاتر از طبیعی باشند و بیوپسی کبد CAH را نشان دهد.
 - ۴ - سیروز پیشرفته نباشد
 - ۵ - بیماران زن حامله نباشند.
 - ۶ - بیماران به پس‌یکوز، نارسائی قلبی شدید و یا ترومبوسیتوپنی و لکوپنی شدید مبتلا نباشند.
- در بیماران با شرایط بالا اینترفرون Alfa-2b به میزان ۳ الی ۶ میلیون واحد زیرجلدی، یک روز در میان به مدت ۲ الی ۴ ماه تزریق شد. اندازه‌گیری گلبول‌های سفید و پلاکت خون ابتدا به صورت هفتگی تا سه هفته و سپس ماهانه تا ۶ ماه انجام گرفت. آنزیمهای کبدی به صورت ماهانه کنترل می‌شدند و در صورتی که آنزیمها طبیعی می‌شدند نشانه‌های ویروسی (Viral Markers) کنترل می‌شدند. در غیر این صورت نشانه‌های ویروسی هر سه ماه یک بار کنترل می‌شد.

نتایج:

از ۴۰ بیمار مورد مطالعه، ۵ بیمار زن و ۳۵ بیمار مرد بودند. متوسط سن بیماران ۳۲/۵ سال بود. متوسط سن زنان ۲۰/۵ سال و سال مردان ۳۴ سال بود. ۹ بیمار سه میلیون واحد سه بار در هفته و ۳۱ بیمار ۵ الی ۶ میلیون واحد دارو سه بار در هفته دریافت کردند. مدت پیگیری بیماران ۶ تا ۶۰ ماه (متوسط ۱۹/۵ ماه) بوده است.

از ۳۸ بیماری که قبل از درمان اندازه‌گیری HBSAg داشتند، ۲۳ بیمار مثبت بوده است که از این عده ۱۳ بیمار بعد از درمان منفی شده‌اند (۵۶٪). در پیگیری یک سال بعد ۲ بیمار از این ۱۳ نفر مجدداً HBSAg مثبت شده‌اند.

HBSAb قبل از درمان در ۱۵ بیمار (۳۹٪) مثبت بوده که بعد از درمان به ۲۲ نفر (۵۸٪) رسید. زمان مثبت شدن HBSAb به طور متوسط ۸ ماه پس از شروع درمان بوده است.

آنزیمهای کبدی (ALT,AST) که در ۹۶٪ از بیماران قبل از درمان بالا بوده است (بیشتر از ۱/۵ برابر طبیعی)، پس از درمان در ۲۰ بیمار (۵۶٪) طی مدت ۶ ماه پس از درمان به حد کمتر از ۱/۵ برابر طبیعی رسید ولی در ۴۳٪ آنزیمها کماکان بالا ماند.

یک بیمار پس از درمان افزایش شدید آنزیمها داشته است. متوسط زمان طبیعی شدن آنزیمها سه ماه پس از شروع درمان بوده است. (جدول شماره ۱)

در ۶ بیمار که با قطع اینترفرون مجدداً آنزیمهایشان افزایش یافته بود با

تزریق مجدد اینترفرون آنزیمها به حدود طبیعی رسید.

بحث

در مطالعه ما درصد منفی شدن HBSAg مجموعاً ۴۵٪ یک سال پس از خاتمه درمان بوده است که با آمارهای موجود هماهنگی دارد که در آنها زمان منفی شدن HBSAg، ۴/۵ - ۳ ماه پس از شروع درمان بوده است. در مطالعه‌ای که در آلمان بر روی ۹۷ بیمار انجام شده بود، HBSAg در حین درمان در ۴۳٪ بیماران منفی شد و در افرادی که پاسخ کامل داده بودند HBSAg در ۲۵٪ و افرادی که پاسخ ناکامل داده بودند HBSAg فقط در ۳٪ طی مدت پیگیری ۴۰ ماهه منفی شد.^۲

در بررسی دیگری در آمریکا، با پیگیری طولانی‌تر ۴/۳ سال بر روی ۶۴ بیمار، HBSAg در ۳۶٪ منفی شده بود که طی یک سال بعد از آن در ۳ بیمار مجدداً HBSAg مثبت شده بود و از ۲۰ بیماری که منفی باقی ماندند طی مدت ۲ تا ۷ سال در ۱۳ مورد HBSAg منفی شد.^۳ میزان طبیعی شدن آنزیمهای کبدی در این مطالعه ۵۶٪ بود و زمان طبیعی شدن به طور متوسط ۳ ماه پس از شروع درمان بوده که در مطالعات مختلف بین ۲۶ تا ۶۰٪ گزارش شده است.^{۱،۵و۱۰}

عوارض اینترفرون عمدتاً قابل تحمل و اغلب قابل برگشت بود و عوارض کشنده بین ۴ تا ۷٪ گزارش شده است.^۴ در مطالعه ما مرگ و میر در یک بیمار که سیروز داشته اتفاق افتاده است که با پیشرفت سیروز و پیدا کردن آسیت که قبل از درمان نداشته، همراه بوده است.

در این مطالعه برای اولین بار، بیمارانی که HBSAg مثبت بوده‌اند و مرتباً آنزیمهای کبدی بالا داشته‌اند و بیوپسی کبد آنان نشان‌دهنده هیپاتیت مزمن فعال (CAH) بوده است تحت درمان قرار گرفتند (قبلاً در مطالعات این گونه بیماران فقط در صورتی که HBV DNA مثبت داشته بودند تحت درمان قرار می‌گرفتند).^۹ ولی امکان اندازه‌گیری این مارکر در ایران وجود نداشت. در جدول شماره ۱ سیر مارکرهای ویروسی و آنزیمهای کبدی تمام بیماران نشان داده شده است. در جدول شماره ۲ به صورت مجزا بیمارانی که HBSAg مثبت بوده‌اند با مارکرهای ویروسی و آنزیمهای کبدی نشان داده شده‌اند. در جدول شماره ۳ داده‌های مربوط به بیماران با HBSAb مثبت نشان داده شده است. همان گونه که در جدول ۲ و ۳ دیده می‌شود پاسخ به درمان هر دو گروه از نظر آنزیمهای کبدی مشابه بوده است.

نتایج هر دو گروه با هم در جدول شماره ۱ آورده شده است. در این مطالعه به غیر از بیمارانی که HBSAg مثبت بوده‌اند که نتایج آن به صورت جداگانه (در جدول ۲) آمده است. ۱۵ بیمار HBSAb مثبت بودند که به علت بالا بودن آنزیمهای کبدی و بیوپسی کبد که نشان‌دهنده وجود هیپاتیت مزمن فعال بود، تحت درمان قرار گرفتند. متأسفانه در گروه اخیر امکان اندازه‌گیری HBV DNA نبوده است. همچنین ممکن است بعضی از این بیماران دچار عفونت مضاعف (Superinfection) با ویروس هیپاتیت C و یا D نیز بوده باشند، ولی

جدول ۱

مشخصات لابراتواری تمام بیماران قبل و بعد از درمان (n=40)								
HBsAg (n=40)		HBcAg (n=38)		HBcAb (n=38)		ALT u/l (n=40)	AST u/l (n=40)	
Post. 40	Neg. -	Post. 23	Neg. 15	Post. 15	Neg. 23	176 (25 - 614)	127 (30 - 431)	قبل از درمان
38	2	10	28	22	16	64 (14 - 420)	85 (8 - 772)	بعد از درمان

جدول ۲

مشخصات لابراتواری بیماران با HBcAg ⁺ (مثبت) قبل و بعد از درمان (n=23)							
تعداد بیماران با HBsAg		تعداد بیماران با HBcAg		تعداد بیماران با HBcAb		ALT u/l میزان متوسط و حدود آن	
Post. 23	Neg. 0	Post. 23	Neg. 0	Post. 0	Neg. 23	164 (30 - 600)	قبل از درمان
22	1	10	13	7	16	57 (14 - 412)	بعد از درمان

جدول ۳

مشخصات لابراتواری بیماران با HBcAb (مثبت) قبل و بعد از درمان (n=15)						
HBsAg		HBcAb		ALT u/l میزان متوسط و حدود آن		
Post. 15	Neg. 0	Post. 15	Neg. 0	194 (82 - 614)		قبل از درمان
14	1	15	0	70 12 - 284		بعد از درمان

جدول راهنمای کاهش مقدار و یا قطع اینترفرون

قطع دارو

- ۱ - خستگی و ضعف در حد افتادن در تخت
- ۲ - کاهش وزن به مقدار ۱۰٪
- ۳ - بی‌اشتهایی و استفراغ شدید
- ۴ - کاهش پلاکت زیر ۳۰۰۰۰
- ۵ - کاهش گلبول سفید زیر ۵۰۰

کاهش مقدار دارو

- ۱ - خستگی که بیمار نتواند به سر کار برود
- ۲ - کاهش وزن به مقدار ۵٪
- ۳ - استفراغ گاهگاهی
- ۴ - کاهش پلاکت به مقدار کمتر از ۶۰۰۰۰
- ۵ - کاهش گلبول سفید به کمتر ۱۵۰۰

گروه دوم دیده شد. از نظر اندازه‌گیری میزان ضایعات (Hepatitis Score Index) این بیماران در مجموع ۳ نمره در میانگین کاهش ضایعات نشان دادند که این مطالعه به صورت مجزا منتشر خواهد شد. البته تعداد بیماران در این مطالعه نسبتاً کم بوده و نتایج آن را نمی‌توان با قاطعیت قضاوت نمود. ولی با این تعداد به نظر می‌رسد میزان پاسخ‌دهی به اینترفرون در مملکت ما بیشتر شبیه به بیماران غربی باشد. از طرف دیگر این مطالعه نشان‌دهنده پاسخ‌دهی حداقل به صورت ناکامل در بیمارانی است که HBeAb مثبت بوده‌اند ولی به بررسی بیشتری نیاز است تا بتوان این مطلب را با دقت بیشتر بیان داشت. باید اشاره کرد که این بیماری و درمان آن نیاز به کار بیشتر و امکانات بیشتر مخصوصاً از نظر آزمایشگاهی جهت دسته‌بندی بیماران دارد که باید در آینده انجام شود.

اندازه‌گیری این ویروسها در زمان مطالعه امکان‌پذیر نبود، در نتیجه برای ارزیابی درمان در این بیماران فقط پاسخ‌دهی آنزیم‌های کبدی و یا بهبود در بیوپسی کبد می‌توانست ارزیابی شود. در مطالعه‌ای که توسط Benhamou و Perrillo انجام گرفته بود^۹ به بیماران با HBeAb مثبت و HBV DNA مثبت اینترفرون داده شد که معیار پاسخ کامل منفی شدن HBV DNA و طبیعی شدن ALT قرار داده شده بود و کاهش HBV DNA و ALT کاهش ناکامل تلقی می‌شد. در این مطالعه نیز پاسخ به درمان از نظر کاهش آنزیم‌های کبدی با گروهی که HBeAg مثبت بودند تفاوتی نداشته است. از نظر پاتولوژی ۱۱ بیمار مجدداً ۶ ماه بعد از خاتمه درمان بیوپسی شدند. ۷ بیمار از گروه HBeAg مثبت و ۴ بیمار از گروه HBeAb مثبت بودند. بهبودی هیستولوژی در ۲ بیمار از گروه اول و ۲ بیمار از

References:

- 1 - Hoofnagle J.H. Alpha - Interferon Therapy of Chronic Hepatitis B. J. Hepatol. 1990;11: 100 - 107
- 2 - Teurber G, Dienes HP, Gerken G. et al. Long Term Follow-up of Patients with Chronic Hepatitis B after Interferon Treatment. Z Gastroenterol. 1996;34: 230-236
- 3 - Korenman J., Hoofnagle JH. Long Term Remission of Chronic Hepatitis B after Alpha - Interferon Therapy. Ann. Int. Med. 1991;114:8
- 4 - Perrillo RP., Schiff ER., Davis GL., et al. A Randomized Controlled Trial of Interferon Alfa 2b before and After Prednisolone Withdrawal for Treatment of Chronic Hepatitis B. N. Engl J.M. 1990;323:295-301
- 5 - Todo S, Demetris AJ, Van Thiel D., et al. Orthotopic Liver Transplantation for Patients with Hepatitis B Virus Related Liver Disease. Hepatology 1991;13:619-626
- 6 - Lok ASF, Lai C-L, Wu P-C, EK Y Leung. Low Dose Interferon Alfa 2b for Chronic Hepatitis B in Asian Countries. Lancet 1988;ii: 298-302
- 7 - Foster GR., Goldin RD. Hay A. et al. Hepatology 1993;17:757-762
- 8 - Thomas HC. The Emergence of Envelope and Precore/Care Variant of Hepatitis B Virus. J Hepatol. 1995; (Suppl. 1): 1-8
- 9 - Perrillo RP. Interferon Treatment of Chronic Active Hepatitis B. Sem Liver Dis. 1989;9: 240-248
- 10 - Lok ASF., Chung HT., Liu Vws., et al. Long Term Follow-up of Chronic Hepatitis B Patients Treated with Interferon Alfa. Gastroenterology 1993; 105: 1833-1838