



JAMS

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک

دوره بیست و یک، شماره پنجم، مهر و آبان ۱۳۹۷

journal homepage: <http://jams.arakmu.ac.ir>



نامه به سردبیر

تحول در درمان هپاتیت سی

معصومه صوفیان^{*۱}

۱. گروه عفونی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

* نویسنده مسئول: معصومه صوفیان؛ ایران، اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، گروه عفونی.

شماره تماس: ۹۸ ۹۱۸ ۱۶۲ ۲۶۱۳+

نمابر: ۹۸ ۸۶ ۳۴۱۷ ۳۵۴۸+

پست الکترونیک: ma_sofian@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۷/۰۶/۱۹

تاریخ پذیرش: ۹۷/۰۷/۰۸

تاریخ انتشار: ۹۷/۰۸/۱۵

ریسک فاکتور ابتلا در ایران به‌طور عمده اعتیاد تزریقی می‌باشد. خالکوبی، استفاده از تیغ مشترک، داشتن شرکای جنسی متعدد، هوموسکسوالیتی، دریافت خون و همودیالیز دیگر ریسک فاکتورهای ابتلا هستند (۲).

مراقبت‌های بالینی برای بیماران مبتلا به هپاتیت سی به واسطه پیشرفت در فهم پاتوفیزیولوژی بیماری و به خاطر توسعه روش‌های تشخیصی-درمانی و پیش‌گیرانه رشد بسیار خوبی داشته است و ریشه‌کنی تا سال ۲۰۳۰ توسط سازمان بهداشت جهانی مد نظر قرار گرفته است (۱، ۲).

جهت ریشه‌کنی بیماری، نیاز به غربال‌گری و درمان بیماران است. برای غربال‌گری اولیه از تست الیزا استفاده می‌شود و وجود آنتی‌بادی علیه هپاتیت سی بررسی می‌گردد. از تست‌های تشخیص سریع بیماری (RDT) و بررسی آنتی‌بادی در سرم، پلاسما، خون مویرگی سر انگشتان، خون کامل و بزاق دهان نیز می‌توان برای غربال‌گری اولیه استفاده نمود. در صورت مثبت بودن آزمایش غربال‌گری، تأیید تشخیص با PCR و یا HCV core Ag الزامی است. هرچند آنتی ژن

هپاتیت سی یکی از علل مهم بیماری‌های کبدی در جهان است. به نظر می‌رسد هپاتیت سی در سال‌های آتی علت اصلی بیماری‌های کبدی و مرگ ناشی از بیماری‌های کبدی باشد. حدود ۷۱ میلیون نفر در سراسر جهان به هپاتیت سی مزمن مبتلا هستند که البته خیلی از آن‌ها از عفونتشان بی‌اطلاع می‌باشند (۱).

در ایران، شیوع بیماری هپاتیت سی به‌طور متوسط در افراد معمولی کمتر از ۰/۵ درصد است. شیوع این بیماری به‌طور متوسط در افراد مبتلا به تالاسمی (۱۶/۶ درصد)، هموفیلی (۵۴ درصد)، افراد تحت دیالیز (۸/۳ درصد) و معتادان تزریقی (۵۱/۴ درصد) است. بعد از غربال‌گری خون در ایران، هپاتیت سی در افراد هموفیلی، تالاسمی و همودیالیز به‌طور قابل‌ملاحظه کاهش یافت، ولی اعتیاد تزریقی همچنان علت اصلی عفونت در ایران است (۲، ۳).

ایران کم‌ترین شیوع هپاتیت سی را در بین کشورهای خاور میانه دارد. پاکستان و آذربایجان با شیوع بالای هپاتیت سی همسایه ایران هستند (۲).

در افراد بدون سیروز یا بدون سابقه درمان قبلی در اغلب موارد با بهبودی کامل همراه است. در صورت وجود سیروز جبران شده یا سابقه درمان قبلی، مدت درمان ۲۴ هفته می‌باشد و یا ریباویرین به میزان ۱۰۰۰ تا ۱۲۰۰ میلی‌گرم (۵ تا ۶ قرص ۲۰۰ میلی‌گرمی) بر اساس وزن بیمار به درمان ۱۲ هفته افزوده می‌شود. بنابراین قبل از درمان، بررسی سیروز ضروری است. برای این موضوع، بیوپسی کبد یا روش غیرتهاجمی فیبرواسکن توصیه می‌شود، اما در صورت قابل اجرا نبودن می‌توان از تعداد پلاکت، سونوگرافی کبد و میزان آنزیم‌های کبدی جهت بررسی وضعیت کبد استفاده نمود (۶).

توصیه‌های EASL در مورد درمان هپاتیت سی در سال ۲۰۱۸، داروهای دیگری از دسته DAAs مثل گلیکاپروویر، پمبرنتاسویر، گرازوپروویر و الباتاسویر را نیز برای درمان مطرح می‌نماید. هم‌چنین درمان‌های ۸ تا ۱۶ هفته و ۲۸ هفته در موارد خاص آورده شده است. درمان‌های بدون سوفوسویر نیز در درمان‌های جدید مطرح می‌باشد (۱). قبل از درمان بهتر است PCR کمی و ژنوتیپ ویروس تعیین شود. در صورت وجود مشکل در انجام موارد فوق، وجود یک PCR کیفی مثبت بدون تعیین ژنوتیپ برای درمان کفایت دارد و می‌توان از داروهای پان ژنوتیپ استفاده نمود (۱، ۵). درمان‌های جدید بدون اینترفرون بوده و مشکلات تزریق و عوارض و هزینه‌ی آن را ندارند. هزینه داروهای جدید برای بیمار نسبتاً کم است که عوارض چندانی نیز ندارند (۵، ۷). هپاتیت سی در حال حاضر به صورت بسیار ساده و در اغلب موارد با مصرف فقط یک قرص به مدت ۱۲ هفته قابل درمان می‌باشد و پاسخ درمانی مداوم (Sustained Viral Response, SVR) (منفی ماندن PCR، ۱۲ تا ۲۴ هفته بعد از قطع درمان) در بیش از ۹۰ درصد مبتلایان روی می‌دهد (۱، ۴).

در افراد مبتلا به سیروز، علی‌رغم SVR پس از درمان قطعی، سونوگرافی کبد و اندازه‌گیری α FP هر ۶ ماه برای بررسی کانسر کبد توصیه می‌شود (۱).

بهترین استراتژی برای ریشه‌کنی هپاتیت سی، افزایش بیماریابی، درمان مبتلایان و توقف سیکل هپاتیت سی در جامعه است. در حال حاضر، واکسن موثری برای هپاتیت سی

مرکزی حساسیت کم‌تری نسبت به PCR دارد، ولی به جهت هزینه کم‌تر و حساسیت نسبتاً خوب، در حال حاضر اهمیت زیادی یافته است. آزمایش الیزای مثبت و PCR منفی می‌تواند به دلایل ذیل باشد: (۱) مثبت کاذب، (۲) بیماری خودبه‌خود بهبود یافته، (۳) بیمار درمان شده و (۴) سطوح کم ویروس در خون که قابل تشخیص نبوده است (۱).

لازم به ذکر است که علی‌رغم درمان مناسب در فرد و ریشه‌کنی آن در فرد مبتلا ممکن است الیزا تا آخر عمر مثبت باقی بماند. از این‌رو، جهت پیگیری بیماران از PCR و HCV core Ag استفاده می‌شود (۱).

هپاتیت سی دارای ژنوتیپ‌های مختلف (۱ تا ۷) است و در حال حاضر به علت تنوع ژنتیکی آن ساخت واکسن میسر نشده است. ژنوتیپ‌های شایع در ایران 1a و 3a می‌باشد. در صورت تداوم رفتارهای پرخطر در افراد درمان شده، احتمال عفونت مکرر با ژنوتیپ‌های مختلف امکان‌پذیر است (۴).

غربال‌گری در گروه‌های پرخطر نسبت به غربال‌گری در افراد جامعه ارجح است. در معتادان تزریقی غربال‌گری سالیانه توصیه می‌شود.

در گذشته، درمان با اینترفرون و ریباویرین به مدت ۲۴ تا ۴۸ هفته بود. این درمان علاوه بر پاسخ‌دهی کم و عوارض فراوان هزینه زیادی نیز دربرداشت. در سال ۲۰۱۱، مهارکننده‌های پروتئاز، نسل اول DAAs (تلاپروویر-بوسپروویر) به عنوان داروی سوم به درمان قبلی اضافه شد. این داروها نیز عوارض زیادی مثل راش، آنمی و تداخل دارویی فراوان داشتند. در سال ۲۰۱۳، یک داروی جدید به نام سوفوسویر برای درمان هپاتیت سی مطرح گردید که باعث کوتاه شدن دوره درمان شد و عوارض کم‌تری نیز در مقایسه با درمان سوم مبتنی بر مهارکننده پروتئاز داشت (۵).

در حال حاضر، اساس درمان در ایران سوفوسویر ۴۰۰ میلی‌گرمی است که به همراه داروی دوم داکلاتسویر ۶۰ میلی‌گرم یا ولپاتسویر در تمام ژنوتیپ‌ها و یا لدی پسویر ۹۰ میلی‌گرم در ژنوتیپ 1a استفاده می‌شود. داروهای ذکر شده به صورت ترکیبی و با اسامی تجاری مختلف در دسترس می‌باشند. در واقع، مصرف یک قرص ترکیبی به مدت ۱۲ هفته

وجود ندارد. ترانسفیوژن سالم خون، رعایت موارد بهداشتی در امور پزشکی در بیمارستان و کلینیک‌های سرپایی، افزایش آگاهی مردم در خصوص خطرات خالکوبی، تماس جنسی و اعتیاد تزریقی نیز از جمله مواردی است که جهت ریشه‌کنی این بیماری نیاز هستند (۱، ۵).

سهم نویسندگان

نویسنده معیارهای استاندارد نویسندگی بر اساس پیشنهادات کمیته بین‌المللی ناشران مجلات پزشکی را دارا بود.

تضاد منافع

بدین‌وسیله نویسنده تصریح می‌نماید که هیچ‌گونه تضاد منافی در خصوص پژوهش حاضر وجود ندارد.

References

1. European Association for the Study of the Liver(EASL). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *Journal of Hepatology*. 2018; 69(2): 461-511. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>.
2. Mahmud S, Akbarzadeh V, Abu-Raddad LJ. The epidemiology of hepatitis C virus in Iran: Systematic review and meta-analyses. *Scientific Reports*. 2018; 8(1): 150.
3. Taherkhani R, Farshadpour F. Epidemiology of hepatitis C virus in Iran. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(38); 10790-10810.
4. Taherkhani R, Farshadpour F. Global elimination of hepatitis C virus infection: Progresses and the remaining challenges. *World J Hepatol*. 2017; 9(33); 1239-1252.
5. Alavian SM, Hajarizadeh B, BagheriLankarani K, Sharafi H, Ebrahimi Daryan N, Merat S, Mohraz M, Mardani M, et al. Recommendations for the Clinical Management of Hepatitis C in Iran: A Consensus-Based National Guideline, *Hepat Mon*. 2016; 16(8): e40959. doi:10.5812/hepatmon.guideline.
6. Alavian SM, and Sharafi H, Update on Recommendations for the Clinical Management of Hepatitis C in Iran 2017; *Hepatmon*. 2017; 17(11): e63956. doi: 10.5812/hepatmon.63956.
7. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C 2014-2018 AASLD and IDSA.



JAMS

Journal of Arak University of Medical Sciences
2018; 21(5)

Journal Homepage: <http://jams.arakmu.ac.ir>



Letter to Editor

The Evolution of Hepatitis C Treatment

Masoomeh Sofian^{1*}

1. Department of Infectious Diseases, Infectious Diseases Research Center (IDRC), Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

* **Corresponding Author:** Masoomeh Sofian; Department of Infectious Diseases, Infectious Diseases Research Center (IDRC), Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

Tel: +98 918 162 2613. **Fax:** +98 86 3417 3548

Email: ma_sofian@yahoo.com

Article history:

Received: 10 September 2018

Accepted: 30 September 2018

Published online: 06 November 2018

Hepatitis C is one of the important causes of liver disease in the world. It seems that HCV will emerge as the leading cause of viral hepatitis-related advanced liver diseases and death in the near future. There are approximately 71 million chronically infected individuals worldwide, many of whom are unaware of their infection (1).

It has been estimated that the prevalence of HCV in the Iranian general population is less than 0.5%. In Iran, the average prevalence of HCV is among thalassemia patients (16.6%), hemophilia patient (54%), individuals under dialysis (8.3%) and among injection drug users (51.4 percent).

After screening of blood donors for HCV in Iran, the burden of HCV infection decreased significantly in hemophilia, thalassemia and patients on hemodialysis. Unfortunately, injecting illicit drugs still continues to be a major source of infection in Iran (2, 3).

Iran has the lowest prevalence for HCV infection in the Middle East. Countries such as Pakistan and Azerbaijan with high prevalence of HCV infection are neighbors of Iran (2).

The main populations at risk of HCV infection in Iran include intravenous drug users (IDUs) followed by people with tattoos, use of common razor, multi partner, homosexuality, receiving blood, and patients on hemodialysis (2).

Clinical care for patients with hepatitis c infection has advanced considerably thanks to an enhanced understanding of the pathophysiology of the disease and because of developments in diagnostic procedures and improvement in therapy and prevention, and HCV elimination has been considered by the World Health Organization till 2030 (2,3).

Screening and treating patients is necessary to eradicate HCV, So, EIA test is used for initial screening and detecting antibody against hepatitis C. Rapid diagnostic tests (RDTs) using serum, plasma, finger stick, whole blood or saliva as matrices can be used for initial screening. If anti-HCV antibodies are detected, the presence of HCV RNA or alternatively HCV core antigen in serum or plasma should be determined to identify patients with ongoing infection. Although the sensitivity of the core antigen assay is less than HCV RNA assay, but because of low cost and good sensitivity, it is a valuable test for HCV. The positive Anti HCV by EIA and negative PCR may be occurred by following reasons: 1-false positive 2-spontaneous viral clearance 3-treatment –induced viral clearance, 4- low levels of virus DNA in the Blood that is not determined by PCR.

Following spontaneous or treatment –induced viral clearance, anti HCV antibodies may be persist lifelong. Thus, the follow of treated patient use of PCR or core Ag is necessary (1). HCV has a high rate of genetic heterogeneity (1-7 genotype), therefore, no vaccine to prevent this infection today. Genotype 1a and 3a are the most prevalent genotypes in Iran. HCV reinfection can occur after spontaneous or treatment induced viral clearance, essentially if patient at high risk of infection and re exposure (4).

Strategies to promote diagnosis, screening, and treatment should be targeted to high-risk groups rather than the general population. Annual screening is recommended for Individuals with a history of injecting illicit drug. In the past, treatment of HCV was interferon and ribavirin for 24 to 48 weeks. This treatment regimen associated with low response to treatment, high drug complication and high drug cost. In 2011, protease inhibitors, the first generation of DAAs (Telaprevir and Boceprevir), were emerged as the third component of the standard of care. These drugs had a lot of complications such as drug-drug interactions, severe skin rashes/pruritus and anemia. In 2013, Sofosbuvir, a new DAA, was introduced for treatment of HCV infection. SOF-containing regimens had a shorter duration of therapy, with fewer side effects in comparison with protease inhibitor-based triple therapy (5).

At present, in Iran, the basis of treatment is sofosbuvir 400 milligram that combined with second drug daclatasvir (60 mg) or velpatasvir in pan genotype and or ledipasvir (90 mg) in genotype 1a. These drugs exist in separated or combination form with different brand names. In fact, the patient with hepatitis C in both treatment-naive and non-cirrhotic, taking a combination pill daily for 12 weeks associated with high treatment response. However, in cirrhotic patients or patients with previous treatment experience, treatment prolongs 24 weeks or ribavirin (1000 -1200 mg, 5-6 200mg tablets) is added to 12 weeks of treatment according patient weight. Accurate assessment of liver fibrosis and cirrhosis is essential for predicting prognosis and for planning treatment duration and adding RBV to the standard therapy of patients with chronic HCV infection. So, percutaneous liver biopsy or elastography non-invasive methods have been considered as the gold standard for assessing hepatic fibrosis. If biopsy or elastography not available, platelet count, liver sonography and liver enzyme level is helpful for determination of liver fibrosis (6).

In EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018, other drugs of DAAs like pibrentasvir, glecaprevir, elbasvir and grazoprevir are recommended. Also 8, 16 and 28 weeks of treatments are suggested in special cases and treatment without sofosbuvir is mentioned (1).

Determination of viral load by quantitative PCR and genotyping of HCV recommend before the treatment, if viral load and genotyping is not available, qualitative PCR without genotyping is sufficient for treatment with pan genotyping drugs (1, 5).

New treatments are free-INF and these drugs have low cost and low adverse effect (5, 7). Today's, HCV is treated very simply by consuming only one pill daily for 12 weeks. Sustained viral response (SVR) that defined negative PCR 12-24 weeks after discontinuing treatment occurred in more than 90% of patients (1, 4). In patients with cirrhosis, despite SVR, sonography of liver and α FP level test for screening of liver malignancy is recommended every 6 months (1).

It seems that the best strategy for HCV prevention in the community is increasing case finding and therapy with the ultimate goal of stopping the vicious cycle in the community. Today's, there is no vaccine for HCV prevention yet. The incidence of HCV infection should be reduced by providing safe blood transfusion and medical procedures in hospitals and out-patient clinics, increasing people awareness and public education regarding the risks of exposure such as unsafe tattooing and unsafe sexual contacts and finally implementation of harm reduction for IDUs (1, 5).

© Copyright (2018) Arak University of Medical Sciences

Cite this article as:

Sofian M., Bayatiani MR. The Evolution of Hepatitis C Treatment. J Arak Uni Med Sci. 2018; 21(5): 1-6.