

PERHIMPUNAN PENELITI HATI INDONESIA



KONSENSUS NASIONAL
PENATALAKSANAAN HEPATITIS B

KONSENSUS NASIONAL PENATALAKSANAAN HEPATITIS B DI INDONESIA

KONSENSUS NASIONAL PENATALAKSANAAN HEPATITIS B DI INDONESIA

**Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia
(PPHI)**

2012

Konsensus Nasional Penatalaksanaan Hepatitis B di Indonesia

x+56 Halaman

15 x 23 cm

ISBN 978-602-18991-0-6

Cetakan Kedua

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang :

Dilarang memperbanyak, mencetak dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan bentuk apapun tanpa seizin penulis dan penerbit

Diterbitkan oleh:

Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia

2012

Tim Penyusun
Konsensus Nasional Penatalaksanaan Hepatitis B
di Indonesia 2012

Penyusun:

Dr. dr. Rino A. Gani, SpPD-KGEH
dr. Irsan Hasan, SpPD-KGEH
dr. Ali Djumhana, SpPD-KGEH
dr. Poernomo Boedi Setiawan, SpPD-KGEH

Editor:

Prof. dr. Nurul Akbar, SpPD-KGEH

Dibantu oleh:

dr. Ignatius Bima Prasetya
dr. Anandhara Indriani

Sambutan Ketua PPHI



Walaupun kita telah memiliki pengalaman panjang dengan hepatitis B kronik, namun sampai sekarang penyakit ini masih merupakan masalah kesehatan masyarakat di Indonesia. Hal ini bukan berarti bahwa ilmu tentang hepatitis B tidak berkembang, sebaliknya ilmu ini justru telah mengalami kemajuan pesat dalam beberapa tahun terakhir.

Perkembangan ini juga tidak terbatas pada ilmu kedokteran seperti ditemukannya metode-metode diagnosis dan jenis-jenis terapi baru, melainkan juga di bidang sosial penyakit ini. Pada acara *World Health Assembly (WHA)* tahun 2010, para pengambil kebijakan kesehatan dunia meloloskan rekomendasi tentang perlunya upaya komprehensif dalam pencegahan dan kontrol hepatitis akibat virus. Upaya ini antara lain dengan mencegah transmisi melalui strategi kesehatan masyarakat, identifikasi dan tatalaksana individu dengan risiko tinggi, integrasi strategi kesehatan masyarakat ke dalam berbagai sistem kesehatan, dan mengembangkan vaksin dan teknologi baru yang dapat digunakan sebagai upaya preventif.

Menyikapi adanya data-data baru dan menindaklanjuti rekomendasi WHA tersebut, Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia (PPHI) merasa perlu memperbarui Konsensus Nasional Penatalaksanaan Hepatitis B di Indonesia. Konsensus ini disusun dengan dasar data-data terbaru dan telah disepakati oleh seluruh perwakilan cabang PPHI. Cetakan pertama dari konsensus ini telah diterbitkan pada bulan Oktober 2012. Namun, melihat banyaknya permintaan atas konsensus ini, kami merasa perlu untuk menerbitkan cetakan kedua dari buku ini. Dalam cetakan kedua ini kami juga melakukan beberapa perbaikan kesalahan pengetikan yang ditemukan pada cetakan pertama.

Pada kesempatan ini, saya atas nama Pengurus Besar PPHI juga ingin mengucapkan terima kasih dan selamat kepada semua pihak yang terlibat dalam proses penyelesaian konsensus ini. Harapan kami konsensus ini dapat bermanfaat bagi seluruh dokter, tenaga medis lain, dan instansi yang terkait dalam penanganan kasus hepatitis B kronik di Indonesia.

Dr. dr. Rino A. Gani, SpPD-KGEH
Ketua PB Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia

Metode Penyusunan Konsensus

Konsensus Nasional Penatalaksanaan Hepatitis B di Indonesia ini disusun berdasarkan telaah literatur terbaru. Data-data ini mulai dikumpulkan sejak bulan Februari tahun 2012. Data yang dipilih adalah data yang memiliki imbas yang cukup signifikan dalam tata laksana hepatitis B namun masih relevan untuk diterapkan di Indonesia. Setelah data disusun menjadi naskah awal, beberapa pertemuan telah dilakukan untuk menampung masukan dari berbagai pihak. Pertemuan-pertemuan tersebut adalah:

- Pembahasan pada *Adboard Meeting* Hepatitis B di Jakarta pada tanggal 30 Juni 2012
- Konkernas PPHI-PGI-PEGI di Lombok, Mataram, pada tanggal 6-7 Juli 2012
- Pertemuan Tim Penyusun dengan Perwakilan Cabang PPHI se-Indonesia di Jakarta pada tanggal 2 September 2012

Hasil akhir dari seluruh pertemuan tersebut disepakati menjadi Konsensus Nasional Penatalaksanaan Hepatitis B di Indonesia tahun 2012 dan diluncurkan pada acara The 6th Liver Update and The 19th Scientific Meeting of InaASL / PPHI di Hotel Borobudur Jakarta pada tanggal 14 Oktober 2012.

Konsensus ini mencerminkan telaah independen panel tentang pengetahuan medis yang tersedia saat konsensus ditulis dan bukan merupakan pernyataan kebijakan Kementerian Kesehatan. Mohon diingat pula bahwa pengetahuan yang baru akan terus bermunculan di masa yang akan datang.

Daftar Isi

Halaman Judul	i
Lembar Pengesahan	ii
Tim Penyusun	iii
Sambutan Ketua PPHI	v
Metode Penyusunan Konsensus	vii
Daftar Isi	ix
Pendahuluan	1
Epidemiologi Hepatitis B	1
Perjalanan Penyakit Hepatitis B	1
Evaluasi Pre-terapi	3
Indikasi Terapi	5
Hasil Terapi Terkini	9
Interferon	10
Lamivudin	13
Adefovir Dipivoxil.....	16
Entecavir.....	18
Telbivudin	20
Tenofovir Disoproxil Fumarate	22
Terapi Kombinasi	25
Prediktor Respon	26
Prediktor Respon Terapi Interferon	26
Prediktor Respon Terapi Analog Nukleos(t)ida	26
Strategi Terapi dan Pemantauan Selama Terapi	27
Terapi Interferon	27
Terapi Analog Nukleos(t)ida	28
Kegagalan Terapi	30
Kegagalan Terapi Primer.....	30
Respon Virologis Parsial.....	30
Virologic Breakthrough dan Resistensi.....	30

Terapi pada Penyakit Hati Lanjut	33
Terapi Pada Sirosis Kompensata	33
Terapi Pada Sirosis Dekompensata	34
Terapi pada Populasi Khusus	37
Ko-infeksi dengan VHC atau VHD	37
Ko-infeksi dengan HIV.....	38
Wanita Hamil.....	38
Pasien dengan Terapi Imunosupresi	40
Petugas Kesehatan	41
Hepatitis Akut	41
Pasien yang Akan Menjalani Transplantasi Hati.....	41
Pencegahan	42
Imunisasi.....	42
Pencegahan Umum	43
Pencegahan Khusus Paska Paparan.....	44
Konseling.....	44
DAFTAR PUSTAKA	45
Daftar Nama Anggota PPHI yang Menghadiri Pertemuan Penyusunan Konsensus Nasional Penatalaksanaan Hepatitis B di Indonesia	55

KONSENSUS NASIONAL PENATALAKSANAAN HEPATITIS B DI INDONESIA

PENDAHULUAN

Perkembangan dalam bidang hepatitis B di dunia dan Indonesia mengalami kemajuan yang pesat dalam beberapa tahun terakhir. Berbagai penelitian di bidang diagnosis, pencegahan, maupun terapi hepatitis B telah mengubah prinsip penatalaksanaan penyakit ini dalam beberapa waktu terakhir. Meningkatnya jumlah pasien dengan HBeAg negatif, ditemukannya metode diagnosis dan pemantauan yang baru seperti HBsAg kuantitatif, dan mulai tersedianya pilihan-pilihan terapi baru maupun pilihan yang lebih ekonomis merupakan sebagian kecil dari hal yang memerlukan perhatian kita.

Epidemiologi Hepatitis B

Infeksi Virus Hepatitis B (VHB) adalah suatu masalah kesehatan utama di dunia pada umumnya dan Indonesia pada khususnya. Diperkirakan bahwa sepertiga populasi dunia pernah terpajan virus ini dan 350-400 juta diantaranya merupakan pengidap hepatitis B.¹ Prevalensi yang lebih tinggi didapatkan di negara berkembang, termasuk Indonesia. Di Indonesia, angka pengidap hepatitis B pada populasi sehat diperkirakan mencapai 4.0-20.3%, dengan proporsi pengidap di luar Pulau Jawa lebih tinggi daripada di Pulau Jawa.^{2,3} Secara genotip, virus hepatitis B di Indonesia kebanyakan merupakan virus dengan genotip B (66%), diikuti oleh C (26%), D (7%) dan A (0.8%).⁴

Sirosis dan Karsinoma Hepatoselular (KHS) adalah dua keluaran klinis hepatitis B kronik yang tidak diterapi dengan tepat. Insidens kumulatif 5 tahun sirosis pada pasien dengan hepatitis B yang tidak diterapi menunjukkan angka 8-20%, dengan 20% dari jumlah ini akan berkembang menjadi sirosis dekompensata dalam 5 tahun berikutnya.⁵⁻⁸ Sementara insidensi kumulatif KHS pada pasien dengan hepatitis B yang sudah mengalami sirosis mencapai 21% pada pemantauan 6 tahun.^{9,10}

Perjalanan Penyakit Hepatitis B

Penyakit ini disebabkan infeksi oleh virus hepatitis B, sebuah virus DNA dari keluarga *Hepadnaviridae* dengan struktur virus berbentuk sirkular dan terdiri dari 3200 pasang basa. Paparan virus ini akan menyebabkan dua keluaran klinis, yaitu: (1) Hepatitis akut yang kemudian sembuh secara spontan dan membentuk kekebalan terhadap penyakit ini, atau (2) Berkembang menjadi kronik. Pasien yang terinfeksi VHB secara kronik bisa mengalami 4 fase

penyakit, yaitu fase *immune tolerant*, fase *immune clearance*, fase pengidap inaktif, dan fase reaktivasi. Fase *immune tolerant* ditandai dengan kadar DNA VHB yang tinggi dengan kadar alanin aminotransferase (ALT) yang normal. Sedangkan, fase *immune clearance* terjadi ketika sistem imun berusaha melawan virus. Hal ini ditandai oleh fluktuasi level ALT serta DNA VHB. Pasien kemudian dapat berkembang menjadi fase pengidap inaktif, ditandai dengan DNA VHB yang rendah (<2000 IU/ml), ALT normal, dan kerusakan hati minimal. Seringkali pasien pada fase pengidap inaktif dapat mengalami fase reaktivasi dimana DNA VHB kembali mencapai >2000 IU/ml dan inflamasi hati kembali terjadi.⁹⁻¹¹

Tabel 1. Daftar Istilah dan definisi

Istilah	Definisi
Alanin aminotransferase (ALT) / Serum glutamyl pyruvic transaminase (SGPT)	
Normal tinggi	ALT 0.5-1 Batas atas normal
Normal rendah	ALT ≤0.5 Batas atas normal
Kenaikan minimal	ALT 1-2x Batas atas normal
Respon biokimia	Normalisasi ALT serum
Infeksi VHB kronik	HBsAg seropositif ≥ 6 bulan
Clinical breakthrough	Perubahan virologis disertai dengan kenaikan serum ALT atau perburukan histologis
Resistensi obat	
Resistensi genotipik	Deteksi mutasi dari genom VHB yang diketahui menyebabkan resistensi, yang terjadi selama terapi antiviral
Resistensi fenotipik	Penurunan kepekaan terhadap efek inhibisi antiviral (in vitro) yang berhubungan dengan resistensi genotipik
Resistensi silang	Mutasi terhadap satu antiviral yang menyebabkan resistensi terhadap antiviral lain
Dekompensasi hepatic	Abnormalitas fungsi hati signifikan yang ditandai sebagai kenaikan serum bilirubin dan pemanjangan waktu protrombin atau komplikasi hepatic lainnya.
Hepatitis flare	Peningkatan mendadak ALT serum ≥ 5x batas atas normal
Pengidap Inaktif	HBsAg (+), anti-HBe (+) dengan ALT serum normal yang presisten dan DNA VHB ≤ 2000-20000 IU/mL
DNA VHB serum tidak terdeteksi	DNA VHB serum di bawah batas deteksi PCR assay

Istilah	Definisi
Respon virologis	
Respon virologis menetap	DNA VHB serum tidak terdeteksi dan serokonversi HBeAg (pada pasien dengan HBeAg positif) selama terapi
Gagal terapi primer	Reduksi DNA VHB serum < 1 log IU/mL pada 12 minggu terapi antiviral oral pada pasien dengan kepatuhan minum obat yang baik
Gagal terapi sekunder	<i>Virologic breakthrough</i> pada pasien dengan kepatuhan minum obat yang baik
Respon virologis suboptimal / parsial	Serum VHB DNA yang masih terdeteksi setelah 24 minggu pengobatan antiviral pada pasien dengan kepatuhan yang baik
Sustained Response	Tidak ditemukan relaps klinis selama pemantauan setelah terapi dihentikan
Respon Virologis Menyeluruh	Seroklirens HBsAg yang terjaga
Virologic breakthrough	Peningkatan > 1 log IU/mL DNA VHB serum dari titik nadir respon inisial selama terapi yang ditemukan 1 bulan setelahnya
Relaps Virologis	Serum VHB DNA > 2000 IU/ml setelah terapi dihentikan pada pasien dengan respon virologis menetap
Relaps Klinis	DNA VHB serum >2000 IU/ml dan ALT > 2x batas atas normal pada pasien dengan respon virologis menetap

EVALUASI PRE-TERAPI

Langkah-langkah evaluasi pre-terapi pada infeksi hepatitis B kronik bertujuan untuk: (1) menemukan hubungan kausal infeksi kronik VHB dengan penyakit hati, (2) melakukan penilaian derajat kerusakan sel hati, (3) menemukan adanya penyakit komorbid atau koinfeksi dan (4) menentukan waktu dimulainya terapi.

1. Hubungan kausal penyakit hati dengan infeksi kronik VHB dijelaskan pada tabel 2.

Tabel 2. Kriteria Diagnosis Infeksi VHB

Kriteria Diagnosis Infeksi VHB

Hepatitis B Kronik

1. HBsAg seropositif > 6 bulan
2. DNA VHB serum >20.000 IU/mL (nilai yang lebih rendah 2000-20.000 IU/mL ditemukan pada HBeAg negatif)
3. Peningkatan ALT yang presisten maupun intermiten
4. Biopsi hati yang menunjukkan hepatitis kronik dengan derajat nekroinflamasi sedang sampai berat

Pengidap Inaktif

1. HBsAg seropositif > 6 bulan
2. HBeAg (-), anti HBe (+)
3. ALT serum dalam batas normal
4. DNA VHB <2000-20000 IU/mL
5. Biopsi hati yang tidak menunjukkan inflamasi yang dominan

Resolved Hepatitis Infection

1. Riwayat infeksi Hepatitis B, atau adanya anti-HBc dalam darah
 2. HBsAg (-)
 3. DNA VHB serum yang tidak terdeteksi
 4. ALT serum dalam batas normal
-

2. Penilaian derajat kerusakan hati dilakukan dengan pemeriksaan penanda biokimia antara lain: ALT, GGT, alkali fosfatase, bilirubin, albumin dan globulin serum, darah lengkap, PT, dan USG hati. Pada umumnya, ALT akan lebih tinggi dari AST, namun seiring dengan progresifitas penyakit menuju sirosis, rasio ini akan terbalik. Bila sirosis telah terbentuk, maka akan tampak penurunan progresif dari albumin, peningkatan globulin dan pemanjangan waktu protrombin yang disertai dengan penurunan jumlah trombosit.
3. Penyebab penyakit hati lain harus dievaluasi, termasuk diantaranya kemungkinan ko-infeksi dengan VHC dan/atau HIV. Penyakit komorbid lain seperti penyakit hati metabolik, autoimun, serta alkoholik dengan atau tanpa steatosis/steatohepatitis juga perlu dievaluasi.
4. Indikasi terapi pada infeksi VHB kronik ditentukan oleh nilai DNA VHB, ALT serum dan gambaran histologis hati. Indikasi terapi pada Infeksi VHB akan dijelaskan lebih lanjut pada sub bab indikasi terapi.

Rekomendasi 1. Evaluasi menyeluruh dan konseling adalah wajib sebelum merencanakan terapi hepatitis B kronik

INDIKASI TERAPI

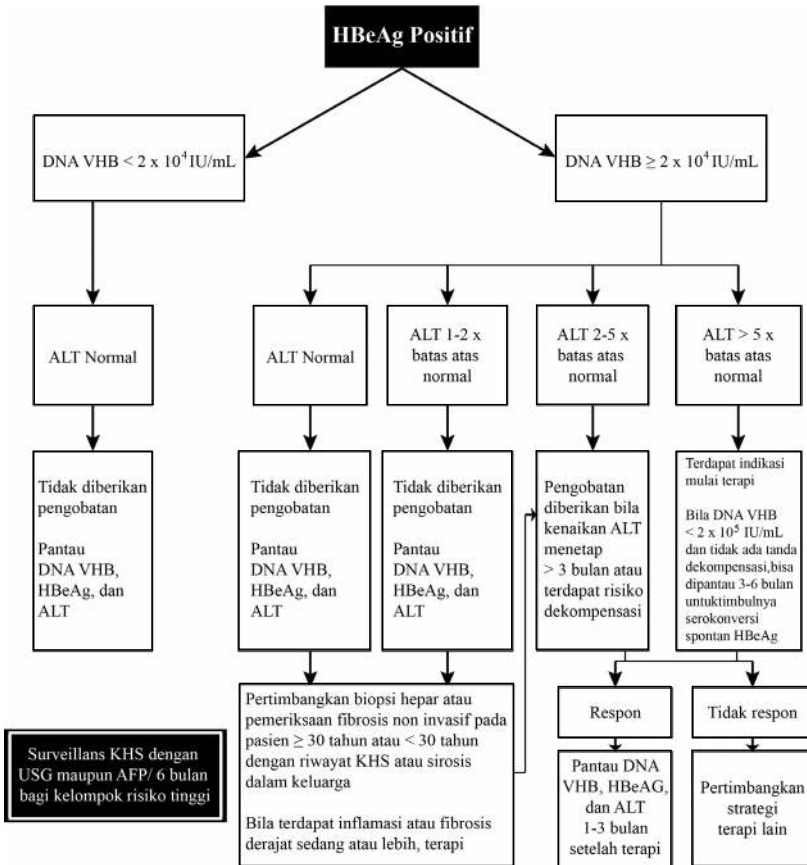
Indikasi terapi pada infeksi Hepatitis B ditentukan berdasarkan kombinasi dari empat kriteria, antara lain: (1) nilai DNA VHB serum, (2) status HBeAg, (3) nilai ALT dan (4) gambaran histologis hati.

Nilai DNA VHB merupakan salah satu indikator mortalitas dan morbiditas yang paling kuat untuk hepatitis B. Studi REVEAL yang melibatkan lebih dari 3.000 responden di Taiwan menyatakan bahwa kadar DNA VHB basal merupakan prediktor sirosis dan KHS yang paling kuat baik pada pasien dengan HBeAg positif maupun negatif. Pasien dengan kadar DNA VHB antara 300-1000 kopi/mL memiliki risiko relatif 1.4 kali lebih tinggi untuk terjadinya sirosis pada 11.4 tahun bila dibandingkan dengan pasien dengan DNA VHB tak terdeteksi. Lebih jauh lagi, pasien dengan DNA VHB antara 10^3 - 10^4 kopi/mL memiliki risiko relatif 2.4, pasien dengan DNA VHB antara 10^4 - 10^5 kopi/mL memiliki risiko relatif 5.4, dan pasien dengan DNA VHB $\geq 10^5$ kopi/mL memiliki risiko relatif 6.7.¹² Pasien yang memiliki kadar DNA VHB $\geq 10^4$ kopi/mL juga memiliki risiko KHS 3-15 kali lipat lebih tinggi daripada mereka yang memiliki kadar DNA VHB $<10^4$ kopi/mL.¹³ Merujuk pada uraian tersebut, maka level DNA VHB dapat dijadikan sebagai indikator memulai terapi dan indikator respon terapi.

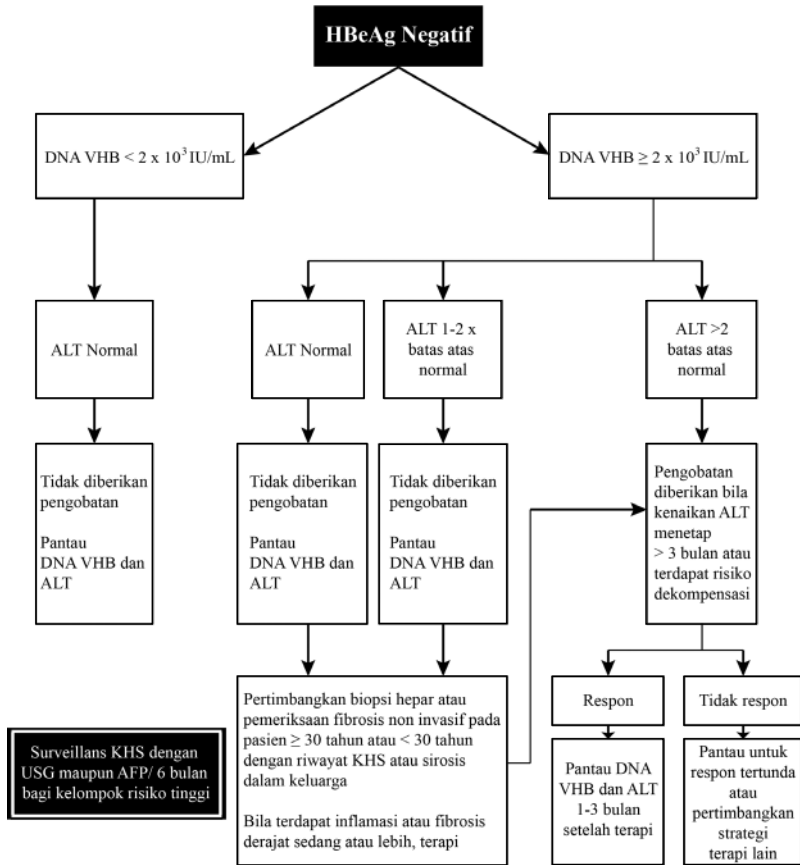
Status HBeAg pasien telah diketahui memiliki peran penting dalam prognosis pasien dengan hepatitis B kronik. Pasien dengan HBeAg positif diketahui memiliki risiko morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi.¹⁴ Namun, pada pasien dengan HBeAg negatif, respon terapi jangka panjang seringkali lebih sulit diprediksi dan relaps lebih sering dijumpai. Beberapa panduan yang ada telah mencoba membedakan indikasi terapi hepatitis B berdasarkan status HBeAg, dengan pasien HBeAg negatif diindikasikan memulai terapi pada kadar DNA VHB yang lebih rendah.^{15,16} Kadar ALT serum telah lama dikenal sebagai penanda kerusakan hati, namun kadar ALT yang rendah juga menunjukkan bahwa pasien berada pada fase *immune tolerant* dan akan mengalami penurunan respon terapi. Adanya tingkat kerusakan histologis yang tinggi juga merupakan prediktor respon yang baik pada pasien dengan hepatitis B.¹⁷⁻¹⁹

Pada pasien dengan HBeAg positif, terapi dapat dimulai pada DNA VHB diatas 2×10^4 IU/mL dengan ALT 2-5x batas atas normal yang menetap selama 3-6 bulan atau ALT serum $> 5x$ batas atas normal, atau dengan gambaran histologis fibrosis derajat sedang sampai berat. Sedangkan pada pasien HBeAg negatif, terapi dimulai pada pasien dengan DNA VHB lebih dari 2×10^3 IU/mL dan kenaikan ALT $> 2x$ batas atas normal yang menetap selama 3-6 bulan.

Gambar 1. Algoritma Penatalaksanaan Hepatitis B dengan HBeAg positif

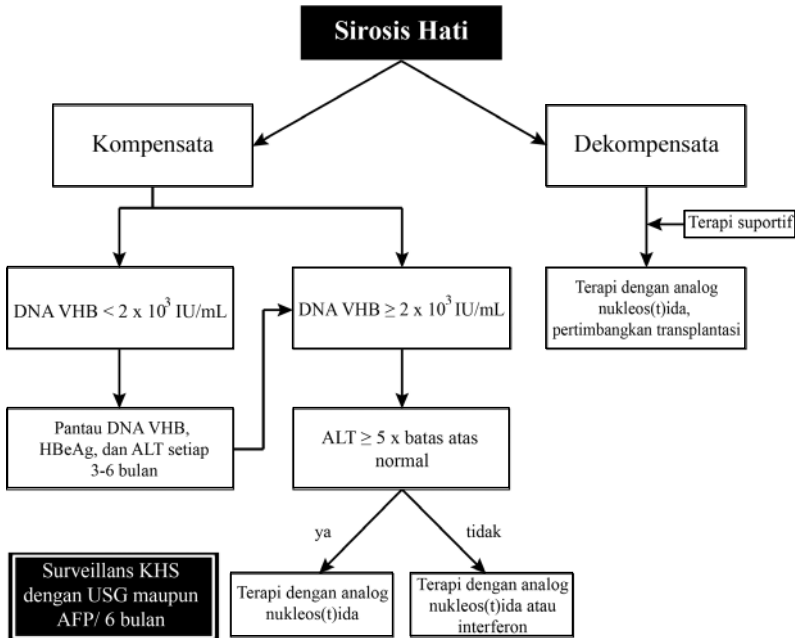


Gambar 2. Algoritma Penatalaksanaan Hepatitis B dengan HBeAg negatif



Pada pasien dengan sirosis terkompensasi terapi dimulai pada pasien dengan DNA VHB $\geq 2 \times 10^3$ IU/mL. Sedangkan pada sirosis tidak terkompensasi, terapi harus segera dimulai untuk mencegah deteriorasi tanpa memandang nilai DNA VHB ataupun ALT.

Gambar 3. Algoritma Penatalaksanaan Hepatitis B pada Pasien dengan Sirosis



Pemeriksaan histologis hati pada pasien hepatitis B kronik tidak dilakukan secara rutin. Namun, pemeriksaan ini mempunyai peranan penting karena penilaian fibrosis hati merupakan faktor prognostik pada infeksi hepatitis B kronik. Indikasi dilakukannya pemeriksaan histologis hati adalah pasien yang tidak memenuhi kriteria pengobatan dan berumur > 30 tahun atau < 30 tahun dengan riwayat KHS dan sirosis dalam keluarga. Pengambilan angka 30 tahun sebagai batasan didasarkan pada studi yang menunjukkan bahwa rata-rata umur kejadian sirosis di Indonesia adalah 40 tahun, sehingga pengambilan batas 30 tahun dirasa cukup memberikan waktu untuk deteksi dini sirosis.²⁰

Pada pasien yang tidak termasuk dalam indikasi terapi, maka pemantauan harus dilakukan tiap 3 bulan bila HBeAg positif dan tiap 6 bulan bila HBeAg negatif. Pemeriksaan histologis hati dapat dilakukan dengan cara invasif maupun non invasif. Saat ini, metoda yang paling baik untuk pemeriksaan histologis adalah biopsi hati, prosedur ini tidak nyaman dan tidak praktis bila digunakan sebagai alat pemantau. Terdapat beberapa laporan yang menyatakan bahwa metode noninvasif seperti *liver stiffness measurement* (LSM) dengan elastografi transien dan pemeriksaan serologis lain dapat digunakan sebagai alternatif pemeriksaan histologis pada pasien hepatitis B kronik. LSM mempunyai performa yang baik dalam mendiagnosis fibrosis

lanjut, dibandingkan dengan tes serologis lain. LSM menunjukkan NPV 92% pada *cut off* 6.0 kPa pada pasien dengan ALT normal dan 7.5 kPa pada pasien dengan ALT meningkat. Selain itu, LSM menunjukkan PPV 98% pada *cut-off* 9 kPa pada pasien dengan ALT normal dan 12 kPa pada pasien dengan ALT meningkat.²¹

Mengingat adanya peningkatan risiko KHS yang cukup signifikan pada pasien hepatitis B, penapisan dan evaluasi risiko KHS menjadi hal yang penting dilakukan. Sebuah studi buta acak berganda yang melibatkan 18.816 orang dengan hepatitis B kronik menunjukkan bahwa pemeriksaan alfa fetoprotein (AFP) dan USG setiap 6 bulan mampu menurunkan mortalitas akibat KHS sampai 37%.²² Dari data di atas dapat disimpulkan bahwa, pada pasien dengan hepatitis B kronik, evaluasi risiko KHS dengan USG maupun AFP tiap 6 bulan harus dilakukan, terutama bagi pasien dengan risiko tinggi (laki-laki ras Asia dengan usia >40 tahun, perempuan ras Asia dengan usia >50 tahun, pasien dengan sirosis hati, atau pasien dengan riwayat penyakit hati lanjut di keluarga).

Rekomendasi 2. Pasien yang menunjukkan replikasi virus dengan ALT normal atau meningkat sedikit secara persisten tanpa adanya bukti histologis sirosis tidak termasuk dalam indikasi terapi.

Rekomendasi 3. Indikasi terapi pada pasien Hepatitis B kronik dengan HBeAg positif adalah pada pasien dengan DNA VHB $\geq 2 \times 10^4$ IU/mL dan ALT > 2x batas atas normal. Pada pasien dengan HBeAg negatif, terapi dimulai pada pasien dengan DNA VHB $\geq 2 \times 10^3$ IU/mL dan ALT > 2x batas atas normal.

Rekomendasi 4. Evaluasi fibrosis dengan cara invasif maupun non invasif dilakukan pada pasien dengan muatan virus tinggi dan peningkatan ALT serum minimal yang berumur >30 tahun atau pada pasien berumur <30 tahun dengan faktor risiko tinggi.

HASIL TERAPI TERKINI

Sampai sekarang telah terdapat setidaknya 2 jenis obat hepatitis B yang diterima secara luas, yaitu golongan interferon (baik interferon konvensional, pegylated interferon α -2a, maupun pegylated interferon α -2b) dan golongan analog nukleos(t)ida. Golongan analog nukleos(t)ida ini lebih jauh lagi terdiri atas lamivudin, adefovir, entecavir, telbivudin, dan tenofovir. Semua jenis obat tersebut telah tersedia dan beredar di Indonesia, namun khusus untuk tenofovir, saat panduan ini disusun, peredarannya di Indonesia hanya dikhususkan untuk pasien HIV. Baik interferon maupun analog nukleos(t)ida memiliki kekurangan dan kelebihan masing-masing. Perbedaan kedua golongan obat ini dapat dilihat di tabel 3.

Tabel 3. Perbandingan karakteristik interferon dan analog nukleos(t)ida

	Interferon	Analog Nukleos(t)ida
Durasi terapi	Dibatasi (maksimal 48 minggu)	Seringkali harus jangka panjang (seumur hidup)
Cara pemberian	Injeksi subkutan	Oral 1 kali per hari
Dapat digunakan pada sirosis dekompensata	Tidak	Ya
Efek samping	Banyak	Minimal
Kemampuan menekan DNA VHB dalam 1 tahun	Sedikit lebih rendah	Sedikit lebih tinggi, pemakaian lebih dari 1 tahun akan meningkatkan angka ini lebih jauh
Kemampuan serokonversi HBeAg dalam 1 tahun (pada HBeAg positif)	Sedikit lebih rendah	Sedikit lebih tinggi, pemakaian lebih dari 1 tahun akan meningkatkan angka ini lebih jauh
Kemampuan serokonversi HBsAg dalam 1 tahun	Lebih tinggi	Lebih rendah, dapat menyamai IFN pada pemakaian lebih dari 1 tahun
Respon biokimia	Seimbang	Seimbang
Respon histopatologis	Seimbang	Seimbang
Resistensi	Tidak ditemukan	Cukup tinggi pada beberapa jenis
Respon jangka panjang	Cenderung membaik bila target terapi tercapai	Cukup sering kambuh bila terapi tidak dilanjutkan jangka panjang

Interferon

Interferon (IFN) adalah mediator inflamasi fisiologis dari tubuh berfungsi dalam pertahanan terhadap virus. IFN- α konvensional adalah obat pertama yang diakui sebagai terapi hepatitis B kronik sejak lebih dari 20 tahun yang lalu. Senyawa ini memiliki efek antiviral, immunomodulator, dan antiproliferatif.²³ Interferon akan mengaktifkan sel T sitotoksik, sel *natural killer*, dan makrofag. Selain itu, interferon juga akan merangsang produksi protein kinase spesifik yang berfungsi mencegah sintesis protein sehingga menghambat replikasi virus. Protein kinase ini juga akan merangsang apoptosis sel yang terinfeksi virus. Waktu paruh interferon di darah sangatlah singkat, yaitu sekitar 3-8 jam.²⁴ Pengikatan interferon pada molekul *polyethylene glycol* (disebut dengan *pegylation*) akan memperlambat absorpsi, pembersihan, dan mempertahankan kadar dalam serum dalam waktu yang lebih lama sehingga memungkinkan pemberian mingguan.²³ Saat ini tersedia 2 jenis pegylated interferon, yaitu pegylated-interferon α -2a (Peg-IFN α -2a) dan pegylated-interferon α -2b (Peg-IFN α -2b). IFN konvensional diberikan dalam dosis 5 MU per hari atau 10 MU sebanyak 3 kali per minggu, sementara Peg-IFN α 2a diberikan sebesar 180 μ g/minggu, dan Peg-IFN α 2b diberikan pada dosis

1-1.5 µg/kg/minggu. Semua pemberian terapi interferon diberikan secara injeksi subkutan.^{15,23,24} Pada awalnya, terapi interferon, terutama interferon konvensional diberikan selama 16-24 minggu, namun pada Peg-IFN, bukti-bukti terbaru menunjukkan bahwa pemberian Peg-IFN α-2a dengan dosis 180 µg/minggu selama 48 minggu ternyata menunjukkan hasil lebih baik daripada pemberian selama 24 minggu.²⁵ Panduan-panduan yang terbaru juga sudah menganjurkan penggunaan Peg-IFN α-2a dengan dosis 180 µg/minggu selama 48 minggu.^{1,15,16} Data terbaru juga ternyata menunjukkan bahwa penggunaan interferon pada pasien sirosis terkompensasi juga memberikan hasil yang cukup baik.

Interferon pada Pasien dengan HBeAg Positif

Pada pasien hepatitis B kronik dengan HBeAg positif, pemberian interferon konvensional selama 4-6 bulan ternyata memberikan angka hilangnya HBeAg sebesar 33%, jauh lebih tinggi dari kontrol (12%). Bila serokonversi HBeAg terjadi maka hasil ini dapat bertahan lama pada 80% kasus. Hasil yang lebih baik didapatkan pada penggunaan Peg-IFN. Sebuah penelitian yang dilakukan pada tahun 2003 membuktikan bahwa terapi Peg-IFN α-2a memberikan penurunan DNA VHB dan HBeAg kuantitatif yang lebih besar daripada terapi IFN konvensional.²⁶ Terapi berbasis interferon juga dikatakan memiliki efektivitas yang setara dengan terapi analog nukleos(t)ida. Sebuah studi acak tersamar berganda yang melibatkan 814 pasien (>85% ras Asia) hepatitis B dengan HBeAg positif dan dipublikasikan pada tahun 2005 menyatakan bahwa penggunaan Peg-IFN α-2a memberikan hasil yang lebih baik daripada penggunaan lamivudin atau kombinasi keduanya. Serokonversi HBeAg terjadi pada 32% pasien yang menerima Peg-IFN saja. Angka ini lebih baik daripada mereka yang mendapat kombinasi dan lamivudin saja (27% dan 19%, $p < 0.001$). Pasien yang mendapat Peg-IFN saja atau kombinasi juga memiliki kemungkinan mencapai kadar DNA VHB $< 10^5$ kopi/ml yang lebih baik daripada pasien yang hanya menerima lamivudin saja (32% vs 34% vs 22% secara berurutan).²⁷ Respon terhadap terapi interferon umumnya mampu bertahan dan bahkan meningkat pada pemantauan 5 tahun setelah terapi interferon.²⁸ Sebuah studi lain membuktikan bahwa sebagian besar (81%) pasien yang mengalami hilangnya HBeAg pada akhir terapi akan tetap dalam kondisi tersebut dalam pemantauan 3 tahun.²⁹

Interferon pada Pasien dengan HBeAg Negatif

Penelitian yang ada juga menunjang efektivitas interferon pada pasien dengan HBeAg negatif. Sebuah penelitian klinis fase III yang melibatkan 564 pasien (>60% ras Asia) hepatitis B dengan HBeAg negatif menunjukkan bahwa terapi Peg-IFN α-2a memberikan hasil yang lebih baik daripada lamivudin dalam kriteria normalisasi ALT (59% vs 44%, $p = 0.004$), penekanan DNA

VHB sampai $< 2 \times 10^4$ kopi/mL (43% vs 29%, $p=0.007$), penekanan DNA VHB sampai tidak terdeteksi (19% vs 7%, $p<0.001$). Hilangnya HBsAg ditemukan pada 6.8% pasien dengan terapi Peg-IFN, sementara kondisi tersebut tidak ditemukan pada satupun pasien dengan terapi lamivudin.³⁰ Hasil yang serupa didapatkan pada studi-studi yang menggunakan peg-IFN α -2b.¹⁵

Bila dibandingkan dengan terapi analog nukleos(t)ida, salah satu keunggulan terapi interferon adalah tingginya angka hilang atau serokonversi HBsAg. Sebuah meta analisis yang dipublikasikan baru-baru ini menyatakan bahwa terapi Peg-IFN memiliki angka kemungkinan serokonversi HBsAg yang jauh lebih tinggi daripada terapi lamivudin (OR = 14.59, 95% CI=1.91-111.49, $p= 0.01$).³¹ Salah satu prediktor terkuat terjadinya serokonversi ini adalah adanya serokonversi awal HBeAg (<32 minggu)^{29,32} Respon terhadap terapi interferon juga dipengaruhi beberapa faktor lain, seperti kadar ALT basal dan genotip VHB. Terapi interferon bekerja lebih baik pada pasien dengan ALT basal yang tinggi.³³ Pasien dengan infeksi VHB genotip A dan B juga terbukti memiliki respon yang lebih baik terhadap interferon bila dibandingkan genotip lain.³⁴

Komplikasi dari IFN mencakup gejala "flu-like" yang berat, depresi sumsum tulang, gangguan emosi, reaksi autoimun, dan reaksi-reaksi lainnya. Kebanyakan efek samping ini bersifat reversibel dan akan hilang bila obat dihentikan.³⁵ Literatur yang ada menyatakan bahwa efek samping yang serius hanya terjadi pada 2-4% pasien dan secara umum obat ini dapat ditoleransi dengan baik.^{27,36} Interferon secara umum memiliki beberapa keuntungan, yaitu waktu pengobatan yang relatif singkat, respon pengobatan yang baik dan cepat, serta tidak adanya resistensi terhadap obat ini. Namun interferon memiliki kekurangan berupa efek samping yang berat, pemberiannya yang melalui suntikan, dan tidak dapat digunakan pada pasien dengan sirosis dekompensata.

Secara umum dapat disimpulkan bahwa terapi interferon boleh digunakan pada pasien dengan karakteristik:

1. Pasien muda yang telah memenuhi indikasi terapi, tanpa penyakit penyerta, dan memiliki biaya yang mencukupi.
2. Pada pasien yang diketahui terinfeksi VHB genotip A atau B, mengingat penelitian yang ada telah membuktikan bahwa terapi interferon akan memberikan efektivitas yang lebih baik pada infeksi VHB dari genotip tersebut.

Sebaliknya, interferon tidak boleh diberikan pada pasien dengan karakteristik:

1. Pasien sirosis dekompensata.
2. Pasien dengan gangguan psikiatri.
3. Pasien yang sedang hamil.
4. Pasien dengan penyakit autoimun aktif.

Lamivudin

Analog nukleos(t)ida bekerja dengan menghambat tempat berikatan polimerase virus, berkompetisi dengan nukleosida atau nukleotida, dan menterminasi pemanjangan rantai DNA. Lamivudin (2, 3'-dideoxy-3-thiacytidine) adalah analog nukleos(t)ida pertama yang pada tahun 1998 diakui sebagai obat hepatitis B. Obat ini berkompetisi dengan dCTP untuk berikatan dengan rantai DNA virus yang akan menterminasi pemanjangan rantai tersebut. Lamivudin (LAM) diminum secara oral dengan dosis optimal 100 mg/hari. Pemberian satu kali sehari dimungkinkan mengingat waktu paruhnya yang mencapai 17-19 jam di dalam sel yang terinfeksi.^{23,24}

Lamivudin pada Pasien dengan HBeAg Positif

Salah satu studi besar yang paling awal mengenai lamivudin dilakukan oleh Lai et al pada tahun 1999. Pada penelitian yang melibatkan 358 pasien hepatitis B HBeAg positif dari China ini, ditemukan bahwa pemberian lamivudin pada dosis optimal (100 mg per hari) mampu mengurangi derajat inflamasi histologik pada 54% pasien (vs 25% pada plasebo, OR= 4.0, 95% CI= 2.1-7.4, $p<0.001$), memicu serokonversi HBeAg pada 16% pasien (vs 4% pada plasebo, $p=0.02$), dan normalisasi ALT pada 72% pasien (vs 24% pada plasebo). DNA VHB juga tidak terdeteksi pada minimal satu pemeriksaan sepanjang studi pada 96% pasien yang menerima lamivudin (vs 23% pada plasebo, $p<0.001$). Sayangnya tidak diketahui jumlah pasien yang tetap memiliki kadar DNA VHB tidak terdeteksi pada akhir terapi. Studi ini juga menyatakan bahwa terapi lamivudin cukup aman namun memiliki angka resistensi (mutasi genetik regio YMDD) 14% pada pemberian 1 tahun.³⁷ Hasil penelitian ini juga diperkuat oleh hasil penelitian lain yang dilaksanakan di Amerika Serikat 1 tahun setelah studi tersebut. Studi di Amerika ini menyebutkan efektivitas lamivudin dalam menekan kadar VHB sampai tidak terdeteksi secara menetap sampai akhir terapi (respon virologis), yaitu 44% pada kelompok lamivudin dan 16% pada kelompok plasebo ($p<0.001$).³⁸ Penelitian-penelitian tersebut tidak mencantumkan serokonversi HBsAg sebagai hasil akhir terapi, namun beberapa data selanjutnya menunjukkan angka serokonversi HBsAg 0-1% pada 1 tahun terapi. Angka hilangnya HBsAg juga dilaporkan bisa meningkat sampai 2.8% pada terapi 96 minggu.³⁹ Serokonversi HBeAg umumnya

dicapai pada pasien dengan ALT yang tinggi.^{17,40} Lamivudin juga merupakan terapi dengan data keamanan jangka panjang yang cukup baik. Beberapa studi telah membuktikan bahwa pemberian lamivudin jangka panjang, selain dapat meningkatkan efektivitas terapi, juga mempunyai efek samping yang minimal pada pemberian 52 minggu. Namun, penelitian-penelitian ini juga menggarisbawahi tingginya angka resistensi pada pemakaian jangka panjang.⁴¹⁻⁴⁴

Resistensi merupakan masalah utama terapi lamivudin. Resistensi lamivudin pada penggunaan selama setahun dilaporkan berkisar antara 15-30% dan dapat meningkat sampai 70% pada penggunaan selama 5 tahun.^{23,35,40} Pembahasan lebih lengkap mengenai resistensi dapat dilihat di bagian lain panduan ini. Selain resistensi, masalah lain dengan terapi lamivudin adalah efektivitasnya yang relatif kecil bila dibandingkan dengan terapi lain. Beberapa studi telah mencoba membandingkan efektivitas lamivudin dengan interferon, telbivudin, entecavir, maupun terapi kombinasi. Hasil yang didapatkan dari semua penelitian tersebut menunjukkan bahwa lamivudin memiliki efektivitas yang lebih rendah secara bermakna dalam menekan kadar DNA VHB dan menginduksi serokonversi HBeAg.^{17,27,40,45} Bila dibandingkan dengan interferon, lamivudin juga memiliki angka serokonversi HBsAg yang jauh lebih kecil.³⁸ Beberapa studi lain bahkan menyatakan bahwa dibandingkan entecavir, lamivudin juga memiliki kemampuan menekan inflamasi secara histologis dan kemampuan menghilangkan HBsAg yang lebih rendah, serta memiliki tingkat resistensi yang lebih tinggi.^{39,45} Selain itu, relaps bisa terjadi pada kira-kira 50% pasien dalam 5 tahun setelah penghentian terapi lamivudin.^{46,47}

Lamivudin pada Pasien dengan HBeAg Negatif

Penggunaan lamivudin pada pasien dengan HBeAg negatif umumnya memberikan respon yang lebih baik, walaupun respon pada kelompok pasien ini lebih sulit dinilai dan relaps lebih mungkin terjadi. Sebuah studi menyatakan bahwa pasien hepatitis B HBeAg negatif yang diterapi dengan lamivudin selama 2 tahun memiliki kemungkinan mencapai kadar DNA VHB tak terdeteksi yang lebih besar daripada plasebo (26% vs 6%, $p=0.006$).⁴⁸ Penelitian lain berhasil menunjukkan adanya perbaikan histologis bermakna pasien HBeAg negatif dengan terapi lamivudin 1 tahun bila dibandingkan dengan plasebo. Namun penelitian ini juga menegaskan angka resistensi yang tinggi (27%).⁴⁹ Inferioritas lamivudin dibandingkan dengan terapi lain juga tampak jelas pada pasien dengan HBeAg negatif, di mana penelitian yang membandingkan lamivudin dengan interferon, telbivudin, maupun entecavir juga telah banyak dilakukan.^{30,40,50}

Prediktor respon terapi dengan lamivudin adalah kadar DNA VHB yang rendah dan ALT serum yang tinggi. Sebuah penelitian yang dipublikasikan tahun 2009 mencoba membandingkan efektivitas lamivudin pada kelompok pasien yang dibagi berdasarkan kadar DNA VHB dan ALT serum. Hasil yang paling baik ternyata dicapai oleh kelompok pasien yang memiliki DNA VHB $<10^9$ kopi/mL dan ALT $>2x$ batas atas normal. Kelompok ini berhasil mencapai angka DNA VHB $<10^4$ kopi/mL sampai 76.5% pada terapi 5 tahun, jauh lebih tinggi daripada kelompok pasien dengan DNA VHB $<10^9$ kopi/mL namun ALT $<2x$ batas atas normal (22.7%) dan kelompok pasien dengan DNA VHB $\geq 10^9$ kopi/mL (11.4%). Kelompok ini juga ternyata lebih unggul dalam kemungkinan serokonversi HBeAg, dengan angka masing-masing kelompok mencapai 82.4%, 22.7%, dan 14.3%. Angka resistensi juga ternyata jauh lebih sedikit pada kelompok pasien dengan DNA VHB $<10^9$ kopi/mL dan ALT $>2x$ batas atas normal, dengan kejadian *virologic breakthrough* yang disertai mutasi YMDD hanya ditemukan pada 23.5% pasien pada pemakaian 5 tahun. Angka ini berbeda bermakna dengan 2 kelompok lain yang mencapai 50% dan 60%. Studi ini juga menyatakan hasil yang lebih baik didapatkan bila pada minggu ke-4 terapi DNA VHB dapat ditekan sampai di bawah 10^4 kopi/mL dan pada minggu ke-24 terapi DNA VHB dapat ditekan sampai ke bawah 10^3 kopi/mL.⁵¹ Penelitian lain juga menunjukkan bahwa terapi lamivudin terutama menunjukkan efektivitas yang baik dan tingkat resistensi rendah pada pasien-pasien dengan ALT basal >2 x batas atas normal namun, hasil yang paling baik dicapai pada pasien dengan kadar ALT basal >5 x batas atas normal.⁵² Kemampuan lamivudin untuk menekan DNA VHB pada minggu ke-4 dan minggu ke-24 juga merupakan prediktor kegagalan terapi. Sebuah penelitian menyebutkan bahwa pasien yang gagal mencapai penekanan DNA VHB sampai di bawah 10^4 kopi/mL pada minggu ke-4 memiliki risiko kegagalan terapi sampai 83.8% dan pasien yang gagal mencapai penekanan DNA VHB sampai di bawah 10^3 kopi/mL pada minggu ke-24 memiliki risiko kegagalan terapi sampai 87.7%.⁵³ Selain itu, memperpanjang durasi terapi lamivudin juga bisa meningkatkan efektivitas seperti dilaporkan pada penelitian di Italia baru-baru ini.⁵⁴

Secara umum dapat disimpulkan bahwa lamivudin adalah pilihan terapi yang murah, aman, dan cukup efektif baik untuk pasien hepatitis B dengan HBeAg positif maupun negatif. Namun tingginya angka resistensi dan rendahnya efektivitas bila dibandingkan dengan terapi lain membuat obat ini mulai ditinggalkan. Walaupun begitu, terapi lamivudin tetap bisa disarankan menjadi terapi lini pertama di Indonesia dan masih bisa menjadi pilihan utama pada beberapa kondisi seperti pada sirosis dekompensata atau profilaksis pada pasien yang akan menjalani kemoterapi. Di negara-negara berkembang seperti Indonesia, alasan ekonomi adalah salah satu faktor

yang harus dipertimbangkan dalam menentukan pilihan terapi. Sebuah literatur menyebutkan bahwa beban terapi hepatitis B di negara-negara Asia Pasifik umumnya masih lebih besar dari pendapatan per kapita negara yang bersangkutan sehingga lamivudin masih disarankan sebagai terapi lini pertama di negara-negara ini.⁵⁵ Namun, beberapa strategi harus diambil untuk mencegah resistensi terhadap obat ini. Pemberian terapi sesuai dengan indikasi terapi yang sudah disepakati merupakan salah satu cara untuk mencegah resistensi. Lamivudin masih bisa menjadi terapi lini pertama di Indonesia pada pasien dengan DNA VHB $<10^9$ kopi/mL (2×10^8 IU/mL), status HBeAg positif, dan ALT $>2x$ batas atas normal. Selain itu, bila pada minggu ke-4 pasien tidak mencapai DNA VHB $<10^4$ kopi/mL (2×10^3 IU/mL) atau pada minggu ke-24 tidak mencapai DNA VHB $<10^3$ kopi/mL (2×10^2 IU/mL), maka penggantian terapi harus dipertimbangkan.

Lamivudin dapat dipertimbangkan untuk digunakan pada:

1. Pasien naif dengan DNA VHB $<2 \times 10^8$ IU/mL, status HBeAg positif, ALT $>2x$ batas atas normal.
2. Lamivudin dapat diteruskan bila pada minggu ke-4 pasien mencapai DNA VHB $<2 \times 10^3$ IU/mL, serta pada minggu ke-24 mencapai DNA VHB $<2 \times 10^2$ IU/mL.

Sebaliknya, lamivudin tidak boleh diberikan pada pasien dengan karakteristik:

1. Pasien yang sudah resisten terhadap lamivudin, telbivudin, atau entecavir.

Adefovir Dipivoxil

Adefovir dipivoxil (ADV) adalah analog *adenosine monophosphate* yang bekerja dengan berkompetisi dengan nukleotida cAMP untuk berikatan dengan DNA virus dan menghambat *polymerase* dan *reverse transcriptase* sehingga memutus rantai DNA VHB. Obat ini mulai diproduksi sejak tahun 2002 dan diberikan secara oral sebanyak 10 mg per hari.⁴³ Obat ini memiliki efek samping berupa gangguan fungsi ginjal (azotemia, hipofosfatemia, asidosis, glicosuria, dan proteinuria) yang bersifat *dose-dependent* dan reversibel. Efek samping ini juga jarang sekali muncul pada dosis 10 mg/hari yang biasa digunakan, namun hendaknya dilakukan pemantauan rutin kadar kreatinin selama menjalani terapi.²⁴

Adefovir Dipivoxil pada Pasien dengan HBeAg Positif

Sebuah penelitian yang melibatkan 515 pasien hepatitis B HBeAg positif menyatakan bahwa persentase pasien yang mencapai kadar DNA VHB tak

terdeteksi ternyata lebih tinggi pada pasien yang mendapat adefovir 10 mg per hari selama 48 minggu bila dibandingkan dengan plasebo (31% vs 0%, $p<0.001$). Angka ini juga lebih tinggi daripada kelompok pasien yang mendapat adefovir sebanyak 30 mg/hari (21%). Lebih jauh lagi, pemberian adefovir 10 mg/hari juga lebih baik dalam memicu perbaikan histologis (59% vs 25% pada plasebo, $p<0.001$), normalisasi ALT (55% vs 16% pada plasebo, $p<0.001$), dan serokonversi HBeAg (14% vs 6% pada plasebo, $p<0.01$). Penggunaan adefovir 10 mg/hari juga tidak menimbulkan frekuensi efek samping yang lebih tinggi dibandingkan dengan plasebo dan tidak menimbulkan resistensi pada pemakaian 1 tahun.¹⁸ Studi jangka panjang terhadap pemakaian adefovir selama 5 tahun juga tidak menunjukkan adanya efek samping yang bermakna. Sebaliknya, terdapat peningkatan respon virologis, serologis, biokimia, dan histopatologis. Walaupun begitu, resistensi bisa terjadi pada pemakaian jangka panjang.⁵⁶

Adefovir Dipivoxil pada Pasien dengan HBeAg Negatif

Penelitian tentang penggunaan adefovir pada pasien dengan HBeAg negatif juga menunjukkan hasil yang memuaskan. Bila dibandingkan dengan plasebo, pasien dengan adefovir memiliki angka DNA VHB tidak terdeteksi yang lebih baik (54% vs 0%, $p<0.001$), normalisasi ALT yang lebih baik (48% vs 29%, $p<0.001$), dan perbaikan histologis yang lebih baik (64% vs 33%, $p<0.001$). Pada penelitian ini juga tidak ditemukan efek samping dan resistensi yang bermakna.⁵⁷ Penelitian jangka panjang pada pasien HBeAg negatif juga menunjukkan hasil yang memuaskan. Pada pasien dengan HBeAg negatif, pemberian adefovir selama 240 minggu memberikan hasil DNA VHB < 200 IU/mL pada 67% pasien, normalisasi ALT pada 69% pasien, perbaikan nekroinflamasi pada 83% pasien, dan regresi fibrosis pada 73% pasien.⁵⁸

Bila dibandingkan dengan lamivudin, adefovir memang memiliki efektivitas yang sedikit lebih rendah, namun obat ini memiliki profil resistensi yang lebih baik. Resistensi ditemukan pada 0% pasien HBeAg negatif yang diterapi dengan adefovir selama 48 minggu. Angka ini dapat meningkat sampai 3% pada mereka yang diterapi selama 2 tahun, 11% pada mereka yang diterapi selama 3 tahun, 18% pada mereka yang diterapi selama 4 tahun, dan 29% pada mereka yang diterapi selama 5 tahun.²⁹ Mengingat resistensi silang antara adefovir dengan lamivudin jarang terjadi, adefovir dapat digunakan pada pasien hepatitis B kronik yang telah resisten terhadap lamivudin. Sebaliknya, pasien yang resisten adefovir namun belum pernah menerima lamivudin juga dapat diterapi dengan lamivudin. Walaupun begitu, dapat terjadi peningkatan risiko resistensi adefovir pada pasien-pasien yang resisten terhadap lamivudin.^{59,60} Kekurangan lain adefovir adalah adanya kemungkinan efek samping pada pasien dengan gangguan ginjal. Walaupun

secara umum penggunaan pada dosis 10 mg/hari dianggap aman, namun sebuah studi menunjukkan adanya peningkatan kreatinin yang reversibel pada 3% pasien yang mengkonsumsi adefovir 10 mg/hari selama 5 tahun.⁵⁸

Seperti halnya pada lamivudin, adefovir juga merupakan obat yang kurang efektif bila dibandingkan pilihan terapi lain, namun efektivitasnya bisa ditingkatkan bila diberikan hanya pada kelompok yang sesuai. Sebuah penelitian terbaru menyatakan bahwa kelompok pasien naif yang mendapat manfaat terbesar dari adefovir adalah kelompok pasien dengan HBeAg negatif, DNA VHB basal rendah, dan ALT tinggi. Adefovir pada pasien dengan HBeAg negatif mampu memberikan respon virologis pada akhir 48 minggu terapi pada 88.24% pasien, jauh lebih tinggi daripada hasil kelompok HBeAg positif yang hanya mencapai 43.59% pasien ($p < 0.05$). Namun, sayangnya tidak disebutkan berapa batas DNA VHB dan ALT pada penelitian yang ada. Walaupun tidak terdapat perbedaan signifikan antara respon biokimia pada kedua kelompok, hasil ini bisa cukup menjustifikasi penggunaan adefovir pada kelompok HBeAg negatif. Selain itu, adanya kegagalan respon primer dan tidak tercapainya DNA VHB tidak terdeteksi pada minggu ke-24 terapi juga merupakan prediktor respon yang buruk pada penggunaan adefovir.⁶¹ Hasil yang serupa juga didapatkan pada penelitian lain yang melibatkan pasien Asia dan Kaukasia.⁶² Maka bisa ditarik kesimpulan bahwa adefovir dapat dipertimbangkan sebagai terapi lini pertama pada pasien naif dengan HBeAg negatif, DNA VHB rendah, dan ALT tinggi.

Adefovir dapat diberikan pada keadaan sebagai berikut:

1. Pasien hepatitis B kronik HBeAg negatif, dengan DNA VHB rendah, dan ALT tinggi.
2. Pasien dengan riwayat gagal terapi dengan pemberian analog nukleosida.

Sebaliknya, adefovir tidak disarankan pada pasien:

1. Hepatitis B kronik dengan gangguan ginjal.
2. Pasien hepatitis B yang resisten terhadap adefovir.
3. Pasien dalam pengobatan adefovir yang tidak menunjukkan respon pada minggu ke-24 (bila hal ini terjadi, ganti strategi terapi dengan menambahkan atau mengganti ke analog nukleos(t)ida lain. Keterangan lebih jelas dapat ditemukan di bagian kegagalan terapi).

Entecavir

Entecavir (ETV) adalah analog *2-deoxyguanosine*. Obat ini bekerja dengan menghambat *priming* DNA polimerase virus, *reverse transcription* dari rantai negatif DNA, dan sintesis rantai positif DNA. Penelitian *in vitro* menunjukkan

bahwa obat ini lebih poten daripada lamivudin maupun adefovir dan masih efektif pada pasien dengan resistensi lamivudin walaupun potensinya tidak sebaik pada pasien naïf. Entecavir diberikan secara oral dengan dosis 0.5 mg/hari untuk pasien naïf dan 1 mg/hari untuk pasien yang mengalami resistensi lamivudin. Profil keamanan entecavir cukup baik dengan *barrier* resistensi yang tinggi. Penelitian jangka panjang pada hewan menunjukkan peningkatan risiko beberapa jenis kanker, namun diduga kanker-kanker ini bersifat spesifik spesies dan tidak akan terjadi pada manusia.^{24,44}

Entecavir pada Pasien dengan HBeAg Positif

Sebuah penelitian membandingkan efikasi entecavir pada pasien HBeAg positif dibandingkan dengan lamivudin. Terapi dengan entecavir selama 48 minggu pada pasien hepatitis B kronik dengan HBeAg positif memberikan hasil DNA VHB tak terdeteksi pada 67% pasien. Hasil ini berbeda bermakna dengan hasil pada kelompok lamivudin yang hanya mencapai angka 36%. Serokonversi HBeAg terjadi pada 21% pasien yang diberikan entecavir dan 18% pada pasien yang diberikan lamivudin. Serokonversi HBsAg terjadi pada 2% pasien yang diberikan entecavir dan 1% pada pasien yang diberikan lamivudin. Perbaikan histologis didapat pada 72% pada grup entecavir dan 62% pada grup lamivudin berurutan. Penelitian ini menunjukkan bahwa entecavir lebih baik dari lamivudin, terutama dalam hal menurunkan kadar DNA VHB.⁴⁵ Sebuah penelitian lain juga menyatakan bahwa terapi entecavir selama 2 tahun memberikan hasil hilangnya HBsAg yang lebih baik daripada lamivudin (5.1% vs 2.8%). Pasien yang terinfeksi virus genotip A dan D memiliki kemungkinan hilangnya HBsAg yang lebih besar.³⁹

Efek jangka panjang entecavir juga telah diketahui baik. Sebuah penelitian terbaru membuktikan bahwa pemberian terapi entecavir selama 5 tahun dapat memicu penekanan DNA VHB sampai tidak terdeteksi pada 94% pasien, normalisasi ALT pada 80% pasien, serokonversi HBeAg pada 23% pasien dan hilangnya HBsAg pada 1.4% pasien. Tidak ada efek samping yang bermakna selama 5 tahun dan <1% pasien yang mengalami resistensi.⁵⁵ Penelitian lain juga menyatakan bahwa pada tahun ketiga terapi entecavir, tingkat DNA VHB tak terdeteksi, serokonversi HBeAg, dan normalisasi ALT mencapai 92.1, 43.9, dan 90.4%, dengan resistensi hanya ditemukan pada 1.2% pasien.⁶⁴

Entecavir pada Pasien dengan HBeAg Negatif

Efikasi entecavir terhadap pasien dengan HBeAg negatif juga ternyata cukup baik. Pada sebuah studi acak buta berganda yang melibatkan 648 pasien HBeAg negatif naïf, didapatkan hasil bahwa terapi entecavir selama 52 minggu memberikan hasil DNA VHB tak terdeteksi pada 90% pasien, normalisasi ALT pada 78% pasien, perbaikan histologis pada 70% pasien, dan

tidak ditemukan adanya resistensi. Kesemua hasil tersebut lebih unggul secara bermakna dibandingkan dengan lamivudin.⁵⁰ Namun, pada pasien dengan HBeAg negatif, penghentian terapi setelah target terapi dicapai ternyata sering menimbulkan relaps. Maka pemberian terapi entecavir seumur hidup mungkin harus dipertimbangkan pada pasien dengan HBeAg negatif.⁶⁵

Salah satu keuntungan entecavir adalah tingginya efektivitas dengan tingkat resistensi yang relatif rendah. Terapi ini bisa menjadi pilihan pada pasien dengan resistensi lamivudin. Sebuah studi melaporkan tercapainya perbaikan histologis (pada 55% pasien) dan penurunan DNA VHB tak terdeteksi dan normalisasi ALT (pada 55% pasien) pada kelompok pasien hepatitis B refrakter lamivudin yang mendapat 1 mg entecavir per hari selama 48 minggu.⁵⁸ Walaupun begitu, perlu diingat bahwa pada pasien yang sudah mengalami resistensi terhadap lamivudin, bisa dijumpai resistensi terhadap entecavir. Hal ini disebabkan resistensi terhadap entecavir dapat terjadi bila terdapat mutasi pada rtL180M, rtM204 V, dan ditambah salah satu dari rtT184, rtS202, atau rtM250. Seperti yang kita ketahui, 2 mutasi pertama adalah titik mutasi resistensi lamivudin.⁶⁷ Sebuah studi menyatakan bahwa bahwa *virologic breakthrough* entecavir pada tahun ke-4 adalah 0.8% pada pasien naïf dan 39.5% pada pasien resisten lamivudin.^{44,67}

Dapat disimpulkan entecavir dapat diberikan pada keadaan sebagai berikut :

1. Pasien hepatitis B naïf.
2. Pasien dengan hepatitis B kronik dan sirosis.

Entecavir tidak disarankan untuk diberikan pada keadaan sebagai berikut:

1. Pasien hepatitis B yang resisten terhadap entecavir.

Telbivudin

Telbivudin (LdT) adalah analog L-nukleosida *thymidine* yang efektif melawan replikasi VHB. Obat ini diberikan secara oral dengan dosis optimal 600 mg/hari.²⁴

Telbivudin pada Pasien dengan HBeAg Positif

Salah satu penelitian terbesar tentang telbivudin adalah studi GLOBE yang membandingkan efektivitas terapi telbivudin dengan lamivudin pada 921 pasien hepatitis B HBeAg positif dan 446 pasien HBeAg negatif. Terapi dengan telbivudin selama 52 minggu pada pasien hepatitis B kronik dengan HBeAg positif memberikan hasil DNA VHB tak terdeteksi pada 60% pasien dibandingkan dengan 40.4% pada pasien yang diberikan lamivudin. Waktu rata-rata yang dibutuhkan untuk membuat DNA VHB menjadi tak terdeteksi juga lebih rendah pada kelompok telbivudin. Dalam hal serokonversi HBeAg,

serokonversi HBsAg, normalisasi ALT, dan perbaikan histopatologis, telbivudin memiliki efektivitas yang sebanding dengan lamivudin.⁴⁰ Hasil yang serupa juga didapatkan pada pemberian telbivudin selama 2 tahun, namun pada studi ini didapatkan temuan bahwa serokonversi HBeAg pada pasien dengan ALT basal >2 kali batas atas normal ternyata lebih tinggi pada kelompok telbivudin daripada lamivudin (36% vs 27%, $p=0.022$).¹⁷ Pada studi lain juga didapatkan bahwa pemberian telbivudin selama 52 minggu lebih superior daripada adefovir dalam menekan DNA VHB sampai tak terdeteksi (60% vs 40%) dan serokonversi HBeAg (28% vs 19%).⁶⁰ Respon terhadap terapi telbivudin akan meningkat pada pasien dengan DNA VHB yang rendah ($<10^7$ kopi/mL) dan ALT yang lebih tinggi.^{41,69}

Telbivudin pada Pasien dengan HBeAg Negatif

Studi GLOBE juga memberikan hasil yang lebih baik pada pemberian telbivudin pada kelompok pasien dengan HBeAg negatif dengan DNA VHB tak terdeteksi ditemukan pada 88.3% pasien. Angka ini berbeda bermakna dengan kelompok pasien dengan lamivudin yang hanya mencapai 71.4%. Lagi-lagi didapatkan hasil yang tidak berbeda bermakna untuk angka serokonversi HBsAg, perbaikan histopatologis, dan normalisasi ALT.³⁹ Hasil pemantauan pada terapi selama 2 tahun juga menunjukkan hasil yang sebanding dengan terapi 1 tahun.⁴⁰

Efek samping terapi telbivudin juga cenderung ringan, namun beberapa laporan menyebutkan adanya peningkatan *creatine kinase* yang reversibel bila terapi dihentikan. Dilaporkan juga adanya kasus miopati yang juga reversibel dengan penghentian terapi.³⁹ Kekurangan telbivudin adalah profil resistensinya yang kurang baik. Studi GLOBE menunjukkan bahwa walaupun tingkat resistensi telbivudin lebih rendah daripada lamivudin, namun resistensi genotipik pada motif YMDD masih ditemukan pada 2.3-5% pasien pada terapi tahun pertama dan 21.6% pasien pada terapi tahun kedua.^{17,40} Resistensi terutama terjadi lewat mutasi titik M204I.⁴⁰ Mengingat pola mutasinya yang sesuai, resistensi silang antara telbivudin dan lamivudin sangat mungkin terjadi. Sebuah penelitian oleh Zeuzem et al menyatakan bahwa efektivitas telbivudin bisa ditingkatkan dan resistensinya bisa ditekan bila terapi ini hanya diberikan pada kelompok pasien tertentu saja. Pada pasien dengan HBeAg positif, DNA VHB basal $<10^9$ kopi/mL, ALT basal >2 x batas atas normal, dan terdapat DNA VHB tak terdeteksi pada minggu ke-24 terapi, maka pada akhir 2 tahun terapi bisa tercapai DNA VHB tak terdeteksi pada 89% pasien, serokonversi HBeAg pada 52% pasien, dan resistensi hanya pada 1.8% pasien. Demikian pula pada pasien dengan HBeAg negatif, DNA VHB basal $< 10^7$ kopi/mL, dan terdapat DNA VHB tak terdeteksi pada minggu ke-24 terapi, maka pada akhir 2 tahun terapi bisa tercapai DNA VHB

tak terdeteksi pada 91% pasien dan resistensi hanya ditemukan pada 2.3% pasien. Kelompok pasien dengan karakteristik tersebut, atau disebut “*super responders*” adalah target utama terapi telbivudin.⁷⁰

Telbivudin dapat digunakan pada:

1. Pasien naif dengan DNA VHB $<2 \times 10^8$ IU/mL, status HBeAg positif, ALT $>2x$ batas atas normal.
2. Telbivudin juga dapat diteruskan bila pada minggu ke-24 mencapai DNA VHB tak terdeteksi.

Sebaliknya, telbivudin tidak boleh diberikan pada pasien dengan karakteristik:

1. Pasien yang sudah resisten terhadap lamivudin, telbivudin, atau entecavir.

Tenofovir Disoproxil Fumarate

Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) adalah prekursor tenofovir, sebuah analog nukleotida yang efektif untuk hepadanavirus dan retrovirus. Obat ini awalnya digunakan sebagai terapi HIV, namun penelitian-penelitian menunjukkan efektivitasnya sangat baik untuk mengatasi hepatitis B. Tenofovir diberikan secara oral pada dosis 300 mg/hari. Sampai saat ini masih belum ditemukan efek samping tenofovir yang berat. Namun telah dilaporkan adanya gangguan ginjal pada pasien dengan koinfeksi VHB dan HIV.^{23,35,44}

Tenofovir pada Pasien dengan HBeAg Positif

Salah satu studi klinis besar yang meneliti mengenai efektivitas tenofovir adalah studi yang dilakukan oleh Marcellin et al dan dipublikasikan pada tahun 2008. Pada studi yang melibatkan 266 pasien HBeAg positif dan 375 pasien HBeAg negatif ini, efektivitas terapi 48 minggu dengan tenofovir dibandingkan dengan adefovir. Pada populasi HBeAg positif, tenofovir mampu menekan DNA VHB sampai <400 kopi/mL pada 76% pasien, jauh lebih unggul daripada kelompok adefovir, di mana penekanan sampai di bawah kadar tersebut hanya terjadi pada 13% pasien. Lebih jauh lagi, tenofovir juga lebih unggul dari adefovir dalam memperbaiki kerusakan histologis (67% vs 12%), normalisasi ALT (68% vs 54%, $p=0.03$), dan serokonversi HBsAg (3% vs 0%, $p=0.02$). Tenofovir juga lebih unggul dalam menginduksi serokonversi HBeAg, namun perbedaan ini tidak signifikan (21% vs 18%, $p=0.36$). Pada studi ini juga tidak ditemukan timbulnya resistensi terhadap tenofovir pada pemakaian 48 minggu.²⁰ Sebuah studi lain membuktikan bahwa pemakaian tenofovir jangka panjang (sampai 3 tahun) relatif aman dan efektif. Terapi tenofovir selama 3 tahun mampu menekan DNA VHB sampai di bawah 400 kopi/mL pada 72% pasien dengan HBeAg positif. Ditemukan juga hilangnya

HBsAg pada 8% pasien yang diterapi. Terapi selama tiga tahun ini juga tidak memunculkan resistensi maupun efek samping yang berarti.⁷¹

Tenofovir pada Pasien dengan HBeAg Negatif

Pada pasien dengan HBeAg negatif, efektivitas tenofovir justru terlihat meningkat. Studi oleh Marcellin et al menunjukkan bahwa pemberian tenofovir selama 48 minggu pada pasien dengan HBeAg negatif akan menekan DNA VHB sampai di bawah 400 kopi/mL pada 93% pasien, angka yang jauh lebih besar daripada kelompok adefovir. Pemberian tenofovir juga lebih unggul daripada adefovir dalam meningkatkan perbaikan histologis pasien (71% vs 49%), walau respon keduanya sebanding dalam normalisasi ALT.²⁰ Studi pemantauan menunjukkan bahwa pemberian tenofovir selama 3 tahun pada pasien HBeAg negatif juga aman dan efektif. Penekanan DNA VHB sampai di bawah 400 kopi/mL tercapai pada 87% pasien dan tidak ditemukan adanya resistensi.⁷¹

Tenofovir memiliki profil resistensi yang cukup baik sehingga obat ini efektif digunakan pada pasien yang sudah mengalami resistensi dengan terapi lain. Pada sebuah penelitian yang melibatkan pasien-pasien hepatitis B yang gagal dengan terapi lamivudin atau adefovir, pemberian tenofovir mampu menekan DNA VHB sampai di bawah 400 kopi/mL pada 95% pasien, menginduksi serokonversi HBeAg pada 20% pasien, menormalisasi ALT pada 71% pasien, dan menginduksi HBeAg pada 5% pasien. Sebagian dari pasien yang sudah gagal dengan terapi lamivudin terbukti memiliki mutasi di region YMDD, namun mutasi ini tidak mempengaruhi hasil akhir terapi tenofovir.⁷² Dari penelitian lain juga terbukti adanya hasil yang baik pada pasien yang diganti obatnya ke tenofovir setelah gagal dengan terapi adefovir 1 tahun.⁶² Sampai beberapa tahun yang lalu, karena pengalaman yang masih kurang, sebagian besar panduan belum mencantumkan tenofovir sebagai terapi utama Hepatitis B, namun seiring munculnya bukti keamanan dan efektivitas jangka panjang tenofovir, terapi ini telah direkomendasikan sebagai terapi lini pertama oleh beberapa panduan.^{1,15} Namun, mengingat obat ini belum tersedia di Indonesia untuk kasus hepatitis B, panduan tersebut tidak bisa begitu saja diterapkan di Indonesia.

Dapat disimpulkan tenofovir dapat diberikan pada keadaan sebagai berikut :

1. Pasien hepatitis B naif.
2. Pasien dengan hepatitis B kronik dan sirosis.

Tenofovir tidak disarankan untuk diberikan pada keadaan sebagai berikut:

1. Pasien hepatitis B yang resisten tenofovir.
2. Pasien hepatitis B dengan gangguan ginjal.

Tabel 4. Profil obat-obat antiviral yang digunakan pada pasien Hepatitis B kronik HBeAg (+) selama 1 tahun*

Variabel	Interferon	Lamivudin	Adefovir	Entecavir	Telbivudin	Tenofovir
DNA VHB tak terdeteksi	19-70%	22-44%	13-21%	67% Naik sampai 92% pada pemakaian 3 tahun	56-60%	76-80%
Sero-konversi HBeAg	20-32%	16-42% Naik sampai 27% pada terapi 2 tahun dan 40% pada terapi 3 tahun	12%	21-22% Naik sampai 44% pada pemakaian 3 tahun	22.5-26%	21%
Sero-konversi HBsAg	3-8% Mencapai 11% setelah 3 tahun	0-1%, HBsAg loss mencapai 2.8% pada terapi 2 tahun	0%	2-5.1%	<1%	3%
Normalisasi ALT	39-59%	41-75%	48-61%	68-79%	70%	60-68%
Perbaikan histologis	38%	49-62%	53-68%	72%	60-68%	67-74%
Resistensi	0%	15-30%, mencapai 57% pada tahun ketiga	0%	0% pada pasien naif	2.3-6%	0%

* Data didapat dari referensi nomor 1,16-19,23-27,31,32,35-39,44,45,49,53,54,58,60, dan bukan merupakan perbandingan langsung (*head to head*)

Tabel 5. Profil obat-obat antiviral yang digunakan pada pasien Hepatitis B kronik HBeAg (-) selama 1 tahun*

Variabel	Interferon	Lamivudin	Adefovir	Entecavir	Telbivudin	Tenofovir
DNA VHB tak terdeteksi	19-53%	26-73%	51-63%	90%	88.3%	93%
Sero-konversi HBsAg	4-6%	0%	0%	0%	0%	0%
Normalisasi ALT	38-59%	71-79%	72-77%	78%	74%	76%
Perbaikan Histologis		61-63%	64%	70%	59%	71%
Resistensi	0%	6-27%, mencapai 57% pada tahun ketiga	0%, Meningkat sampai 11% pada tahun ke-3	0%	2.3-2.7%	0%

* Data didapat dari referensi nomor 1,19,23,24,28,38,39,46-48,50,51,55,60, dan bukan merupakan perbandingan langsung (head to head)

Terapi Kombinasi

Terapi dengan menggunakan satu jenis obat saja (monoterapi) seringkali dianggap tidak cukup untuk mengatasi hepatitis B kronik. Maka dari itu beberapa peneliti mencoba membandingkan efektivitas terapi kombinasi (baik interferon dengan analog nukleos(t)ida maupun antara 2 jenis analog nukleos(t)ida). Sayangnya hasil yang didapat belum mendukung penggunaan terapi kombinasi ini. Beberapa penelitian dan sebuah meta analisis yang mencoba membandingkan efektivitas interferon, lamivudin, atau kombinasi keduanya ternyata memberikan hasil bahwa terapi kombinasi ini tidak lebih efektif daripada monoterapi pada indikator respon virologis, biokimia, serologis, maupun histologis. Namun, terapi kombinasi memiliki tingkat resistensi yang lebih rendah bila dibandingkan dengan monoterapi lamivudin.^{16,34,73} Sebuah penelitian juga telah mencoba membandingkan efektivitas terapi kombinasi adefovir dan lamivudin pada pasien naïf dengan hasil yang cukup memuaskan dalam memicu respon virologis dan biokimia jangka panjang bila dibandingkan dengan adefovir tunggal. Lebih jauh lagi, pada kelompok yang mendapat terapi kombinasi, tidak ditemukan adanya resistensi sampai pada pemakaian 4 tahun.⁷⁴ Walaupun begitu, bukti-bukti yang ada belum cukup kuat sehingga panduan-panduan yang ada belum mencantumkan rekomendasi mengenai penggunaan terapi kombinasi dalam tata laksana hepatitis B kecuali pada kasus resistensi.^{1,15,16}

Rekomendasi 5. Pilihan terapi hepatitis B pada pada pasien naïf atau yang tidak diketahui profil resistensinya mencakup interferon konvensional 5–10 MU sebanyak 3 kali per minggu, Peg-IFN α -2a 90-180 μ g sebanyak 1 kali per minggu, Peg-IFN α -2b 1-1.5 μ g/kg sebanyak 1 kali per minggu, lamivudin 100 mg per hari, adefovir 10 mg per hari, entecavir 0.5 mg per hari, telbivudin 600 mg per hari, atau tenofovir 300 mg per hari.

PREDIKTOR RESPON

Beberapa bukti terbaru telah terkumpul untuk menilai kemungkinan respon terapi hepatitis B pada masing-masing individu. Bukti-bukti ini umumnya digunakan sebagai dasar penyusunan indikasi dan pemantauan terapi.

Prediktor Respon Terapi Interferon

Pada terapi dengan interferon, kadar DNA VHB $<2 \times 10^8$ IU/mL, ALT $>2-5$ kali batas atas normal, dan tingkat kerusakan hati yang tinggi pada pemeriksaan histopatologis (minimal A2) adalah prediktor serokonversi HBeAg yang baik. Serokonversi HBeAg dan hilangnya HBsAg juga lebih sering ditemukan pada pasien yang terinfeksi virus hepatitis B genotip A atau B daripada genotip lain. Pada pasien dengan HBeAg positif, penurunan DNA VHB sampai $<2 \times 10^4$ IU/mL pada minggu ke-12 terapi merupakan prediktor serokonversi HBeAg,⁷⁵ dan apabila pada pasien didapatkan *flare* yang diikuti penurunan DNA VHB selama terapi, kemungkinan serokonversi HBeAg juga meningkat.⁷⁶ Hal yang serupa juga didapatkan pada pasien dengan HBeAg negatif, di mana penurunan DNA VHB sampai $<2 \times 10^4$ IU/mL pada minggu ke-12 terapi berhubungan dengan 50% kemungkinan respon jangka panjang.⁷⁷ Penggunaan pemeriksaan HBsAg kuantitatif sebagai prediktor respon terapi interferon merupakan hal yang cukup menjanjikan. Beberapa penelitian berhasil membuktikan bahwa penurunan bermakna HBsAg pada minggu ke-12 terapi bisa menjadi prediktor yang bermakna untuk terjadinya SVR. Sebaliknya, kegagalan mencapai penurunan HBsAg yang bermakna pada minggu ke-12 meningkatkan kemungkinan pasien tersebut tidak merespon terapi interferon dengan NPV yang bervariasi dari 82-100%.⁷⁸⁻⁸⁰ Walaupun hal ini belum dicantumkan dalam panduan manapun, namun beberapa ahli telah merekomendasikan penggunaan pemeriksaan HBsAg kuantitatif pada minggu ke-12 sebagai indikator untuk melanjutkan atau menghentikan terapi interferon.⁷⁸

Prediktor Respon Terapi Analog Nukleos(t)ida

Untuk terapi dengan analog nukleos(t)ida, secara umum prediktor respon yang telah terbukti mencakup kadar DNA VHB $<2 \times 10^9$ IU/mL, ALT $>2-5$ kali

batas atas normal, dan tingkat kerusakan hati yang tinggi pada pemeriksaan histopatologis (minimal A2).^{17-19,70} Genotip virus tampaknya tidak memiliki pengaruh terhadap hasil akhir terapi dengan analog nukleos(t)ida.⁸¹ Khusus untuk terapi lamivudin dan telbivudin, terapi bisa mencapai hasil maksimal bila pasien memenuhi kriteria yang ketat, yaitu DNA VHB $<10^9$ kopi/mL (2×10^8 IU/mL), status HBeAg positif, dan ALT $>2x$ batas atas normal. Selain itu, bila pada minggu ke-4 pasien tidak mencapai DNA VHB $<10^4$ kopi/mL (2×10^3 IU/mL) atau pada minggu ke-24 tidak mencapai DNA VHB $<10^3$ kopi/mL (2×10^2 IU/mL), maka penggantian terapi harus dipertimbangkan.^{51,53,70,73} Dalam kasus pemberian adefovir, adanya kegagalan respon primer dan tidak tercapainya DNA VHB tidak terdeteksi pada minggu ke-24 terapi merupakan prediktor respon yang buruk.⁶¹

Penggunaan HBsAg kuantitatif untuk menilai respon pengobatan dengan analog nukleos(t)ida pada pasien hepatitis B tidak menunjukkan keberhasilan sebaik pada pasien dengan terapi interferon, baik pada pasien dengan HBeAg (+) maupun dengan HBeAg (-). Sebuah studi di Cina pada tahun 2010 berhasil menunjukkan bahwa kadar HBsAg kuantitatif $<2 \log_{10}$ IU/ml pada minggu ke-104 terapi dengan telbivudin memiliki nilai prediksi yang tinggi untuk tetapnya DNA VHB tidak terdeteksi, normalisasi ALT, dan serokonversi HBeAg pada 2 tahun setelah terapi dihentikan (PPV= 93%; NPV= 100%).⁸³ Studi lain yang menggunakan entecavir juga menunjukkan bahwa penurunan HBsAg selama terapi bisa menjadi prediktor kesuksesan terapi.⁸⁴ Namun studi lain justru menunjukkan bahwa penurunan HBsAg pada minggu ke-12 terapi dengan entecavir tidak berhubungan dengan tidak terdeteksinya DNA VHB ataupun serokonversi HBeAg pada akhir terapi.⁸⁵

STRATEGI TERAPI DAN PEMANTAUAN SELAMA TERAPI

Terdapat 2 jenis strategi pengobatan hepatitis B, yaitu terapi dengan durasi terbatas atau terapi jangka panjang. Terapi dengan analog nukleos(t)ida dapat diberikan seumur hidup atau hanya dalam waktu terbatas, sementara interferon hanya diberikan dalam waktu terbatas mengingat beratnya efek samping pengobatan. Sampai saat ini belum bisa diputuskan pilihan terapi mana yang paling unggul untuk semua pasien. Pemilihan strategi terapi yang digunakan harus disesuaikan dengan kondisi individu tiap pasien. Tenofovir atau entecavir adalah obat yang dinilai paling efektif untuk digunakan, namun mengingat tingginya biaya dan ketersediaan obat, lamivudin, telbivudin, dan adefovir juga tetap dapat digunakan di Indonesia.

Terapi Interferon

Secara umum bisa disimpulkan bahwa terapi interferon memiliki keunggulan bila dibandingkan dengan analog nukleos(t)ida yang hanya

diberikan selama durasi terbatas, namun keunggulan ini diimbangi tingginya biaya dan efek samping yang harus dihadapi pasien. Respon jangka panjang terhadap terapi interferon juga cukup baik bila respon virologis atau serologis tercapai setelah akhir terapi.^{28,29,32,33,44} Terapi interferon dikontraindikasikan pada pasien dengan sirosis dekompensata, pasien dengan gangguan psikiatri, dan pada pasien yang sedang hamil.

Bila strategi pemberian terapi berbasis interferon selama 48 minggu menjadi pilihan, beberapa indikator harus dimonitor selama terapi untuk menilai respon dan efek samping.^{15,24,25} Data awal yang ada menyebutkan bahwa terapi interferon konvensional pada pasien dengan HBeAg positif dapat diberikan hanya selama 4-6 bulan, namun penelitian-penelitian yang ada lebih sering menggunakan terapi ini selama 1 tahun sehingga penggunaan selama 1 tahun lebih direkomendasikan.⁷³ Secara umum durasi terapi interferon konvensional bergantung pada status HBeAg pasien. Pada pasien HBeAg (+), penggunaan interferon konvensional bisa dibatasi hanya selama 4-6 bulan, namun pada pasien HBeAg (-), interferon konvensional harus diberikan selama paling tidak 1 tahun.²⁴ Namun apabila terapi yang digunakan adalah Peg-IFN, lama terapi dibatasi selama 1 tahun.^{15,24,25} Selama terapi interferon, pemeriksaan darah tepi harus dilakukan setiap bulan untuk menilai efek samping terapi. Pemantauan adanya depresi berat juga harus dilakukan pada setiap kunjungan pasien.

Pemeriksaan DNA VHB, HBeAg dan anti-HBe (hanya pada pasien HBeAg positif), dan ALT sebaiknya diperiksa setiap 3-6 bulan sekali. Pemeriksaan DNA VHB harus dilaksanakan dengan metode *assay* yang tervalidasi dan hasilnya dilaporkan dalam satuan IU/mL. Pemeriksaan HBsAg dianjurkan dilakukan pada akhir terapi, dan bila hasilnya negatif maka pemeriksaan anti-HBs bisa direkomendasikan. Penghentian terapi interferon didasarkan pada keadaan klinis dan pertimbangan tiap-tiap tenaga medis. Efek samping yang terlalu berat bisa menjadi alasan penghentian terapi. Pada pasien dengan HBeAg positif, kegagalan mencapai DNA VHB $<2 \times 10^4$ pada 3 bulan terapi merupakan indikator kegagalan terapi, maka penghentian terapi bisa dipertimbangkan.^{75,86} Pada pasien HBeAg negatif atau pada pasien HBeAg positif yang berhasil mencapai serokonversi HBeAg, pemantauan jangka panjang secara berkala harus dilakukan untuk menilai adanya reaktivasi.

Terapi Analog Nukleos(t)ida

Terapi dengan analog nukleos(t)ida umumnya cukup efektif dan relatif lebih bebas efek samping. Namun tingginya kemungkinan resistensi adalah masalah yang harus dihadapi. Pada terapi dengan analog nukleos(t)ida, kemungkinan untuk terapi seumur hidup harus selalu dipertimbangkan. Pada prinsipnya, terapi analog nukleos(t)ida harus diteruskan sebelum

tercapai indikasi penghentian terapi atau timbul kemungkinan resistensi dan gagal terapi. Penghentian terapi bisa dilakukan pada pasien hepatitis B dengan HBeAg positif yang berhasil mengalami serokonversi HBeAg dengan DNA VHB tidak terdeteksi. Pada pasien-pasien ini, bukti yang ada cukup kuat untuk menghentikan terapi 12 bulan setelah serokonversi tercapai.^{44,87-89} Untuk pasien dengan HBeAg negatif, terapi analog nukleos(t)ida bisa dihentikan bila DNA VHB sudah terbukti negatif pada 3 pemeriksaan dalam jangka 6 bulan.^{1,15} Pemeriksaan DNA VHB, HBeAg dan anti-HBe (hanya pada pasien HBeAg positif), dan ALT sebaiknya diperiksa setiap 3-6 bulan sekali. Pemeriksaan DNA VHB harus dilaksanakan dengan metode *assay* yang tervalidasi dan hasilnya dilaporkan dalam satuan IU/mL. Pemeriksaan HBsAg dianjurkan dilakukan pada akhir terapi, dan bila hasilnya negatif maka pemeriksaan anti-HBs bisa direkomendasikan. Perlu diperhatikan bahwa sebagian pasien terbukti tidak bisa mempertahankan respon virologis ataupun serologis setelah penghentian terapi analog nukleos(t)ida, maka pemantauan terhadap indikator-indikator hepatitis B (HBeAg atau bahkan DNA VHB) harus dilakukan secara berkala.^{75,88}

Pemeriksaan HBeAg, ALT, dan DNA VHB dilakukan tiap bulan pada 3 bulan pertama terapi dihentikan. Kemudian dilanjutkan tiap 3 bulan selama satu tahun. Bila tidak ada relaps, pemeriksaan dilakukan tiap 3 bulan pada pasien sirosis dan tiap 6 bulan pada non-sirosis.¹⁵

Pada pasien yang tidak mencapai respon virologis atau serologis yang diharapkan, atau pada pasien yang relaps, pemeriksaan resistensi bisa dilakukan. Pada terapi dengan adefovir atau tenofovir, pemantauan fungsi ginjal secara rutin juga harus dilakukan untuk menilai efek samping. Keluhan nyeri otot harus dievaluasi pada setiap pertemuan dengan pasien yang mendapat terapi telbivudin mengingat adanya kemungkinan miopati.^{1,15}

Rekomendasi 6. Durasi terapi interferon konvensional adalah 4-6 bulan pada pasien HBeAg positif dan paling tidak 1 tahun pada pasien dengan HBeAg negatif. Sementara Peg-IFN diberikan selama 1 tahun.

Rekomendasi 7. Kriteria penghentian terapi analog nukleos(t)ida pada pasien dengan HBeAg positif adalah serokonversi HBeAg dengan DNA VHB tidak terdeteksi yang dipertahankan paling tidak 12 bulan. Pada pasien dengan HBeAg negatif, terapi bisa dihentikan bila tercapai DNA VHB tidak terdeteksi pada 3 kali pemeriksaan dengan interval setiap 6 bulan.

Rekomendasi 8. Selama terapi, pemeriksaan DNA VHB, HBeAg, anti HBe, dan ALT dilakukan setiap 3-6 bulan, dan pemeriksaan HBsAg dilakukan pada akhir terapi dengan pemeriksaan anti-HBs dilakukan bila hasilnya negatif. Pada pasien yang mendapat terapi berbasis interferon,

pemeriksaan darah tepi harus dan pemantauan efek samping lain harus dilakukan secara rutin. Pada pasien yang mendapat adefovir atau tenofovir, pemantauan fungsi ginjal secara rutin juga harus dilakukan.

Rekomendasi 9. *Pemeriksaan HBeAg, ALT, dan DNA VHB dilakukan tiap bulan pada 3 bulan pertama terapi dihentikan. Kemudian dilanjutkan tiap 3 bulan selama satu tahun. Bila tidak ada relaps, pemeriksaan dilakukan tiap 3 bulan pada pasien sirosis dan tiap 6 bulan pada non-sirosis.*

KEGAGALAN TERAPI

Kegagalan Terapi Primer

Dalam menilai adanya kegagalan terapi primer (*primary treatment failure*), penilaian terhadap kepatuhan minum obat pasien sangatlah penting, mengingat hal ini adalah penyebab utama kegagalan primer. Pada pasien yang mengalami kegagalan terapi primer terapi adefovir, penggantian terapi ke analog nukleos(t)ida lain bisa disarankan. Pada pasien yang menggunakan terapi analog nukleos(t)ida selain adefovir dan memiliki kepatuhan minum obat yang baik, kegagalan respon primer merupakan salah satu indikasi pemeriksaan resistensi untuk menentukan strategi terapi selanjutnya.¹⁵

Respon Virologis Parsial

Pada kasus timbulnya respon virologis parsial, memastikan kepatuhan minum obat pasien tetap merupakan langkah pertama yang harus dilakukan. Pada pasien yang mendapat lamivudin atau telbivudin, timbulnya respon virologis parsial pada minggu ke-24 merupakan indikasi penggantian terapi ke obat lain yang lebih poten dan tidak memiliki resistensi silang dengan lamivudin atau telbivudin, mengingat angka kegagalan terapi cukup tinggi pada pasien yang tidak mencapai penurunan DNA VHB sampai $<10^3$ kopi/mL (200 IU/mL) pada minggu ke-24.^{51,53,70} Hal yang serupa bisa dilakukan bila timbul respon virologis parsial pada minggu ke-48 terapi adefovir. Tindak lanjut dari timbulnya respon virologis parsial pada terapi dengan entecavir atau tenofovir merupakan hal yang masih diperdebatkan. Beberapa ahli menyarankan untuk meneruskan terapi selama terdapat tren penurunan DNA VHB selama terapi. Sementara ahli-ahli lain menyarankan untuk menggunakan kombinasi keduanya pada kondisi seperti ini.¹

Virologic Breakthrough dan Resistensi

Timbulnya *virologic breakthrough* adalah tanda awal timbulnya resistensi terhadap obat yang sedang digunakan. Maka pemeriksaan resistensi harus selalu dipertimbangkan pada kondisi ini dan strategi terapi harus disesuaikan dengan resistensi yang dihadapi. Resistensi terhadap terapi

analog nukleos(t)ida adalah isu yang mempersulit terapi hepatitis B saat ini. Terapi dengan lamivudin, terlepas dari murahness harga obat ini, adalah terapi dengan profil resistensi yang paling buruk dengan kemungkinan resistensi mencapai 70% pada pemakaian 5 tahun.⁹⁰ Resistensi lamivudin dan telbivudin berkaitan erat dengan mutasi di motif YMDD pada gen polimerase virus.³⁵ Adefovir, walaupun tidak seburuk lamivudin, juga memiliki kemungkinan resistensi yang cukup tinggi pada pemakaian jangka panjang. Tenofovir dan entecavir merupakan 2 obat dengan profil resistensi yang cukup baik. Namun kemungkinan resistensi entecavir bisa meningkat pada pasien yang sudah mengalami resistensi lamivudin (mutasi motif YMDD).⁴⁵ Sampai saat ini belum didapatkan data adanya resistensi tenofovir.

Secara umum, resistensi bisa dibagi atas resistensi genotip atau resistensi fenotip. Resistensi fenotip biasanya bisa dinilai dari adanya kenaikan kembali DNA VHB atau ALT sementara resistensi genotip diketahui dengan melakukan pemeriksaan laboratoris. Pemeriksaan laboratoris terbaik untuk menilai resistensi genotip adalah pemeriksaan *DNA VHB direct sequencing* yang dapat menilai seluruh kemungkinan resistensi. Selain itu juga terdapat beberapa *assay* yang dapat menilai adanya mutasi di titik-titik tertentu. Saat ini belum disarankan untuk melakukan pemeriksaan resistensi pada semua pasien hepatitis B, namun pemeriksaan ini bisa dipertimbangkan pada pasien yang gagal mencapai respon yang diharapkan atau pada pasien yang mengalami *virologic breakthrough*. Peningkatan DNA VHB ini umumnya mendahului peningkatan ALT dan perubahan strategi terapi lebih awal pada kondisi ini telah terbukti meningkatkan respon.⁹⁰

Pada pasien yang mengalami resistensi terhadap lamivudin, pilihan terapi yang tersedia adalah penambahan adefovir, penggantian terapi ke entecavir, atau penggantian terapi ke tenofovir. Penggantian terapi ke adefovir telah terbukti memberikan respon yang cukup baik bila dibandingkan lamivudin.^{59,91} Namun, penambahan (*add on*) adefovir pada pasien dengan resistensi lamivudin ternyata memberikan hasil yang jauh lebih memuaskan daripada penggantian terapi ke adefovir tunggal. Sebuah meta analisis yang dipublikasikan pada tahun 2012 menunjukkan bahwa perbedaan efektivitas terapi kombinasi adefovir dengan lamivudin daripada adefovir tunggal pada pasien resisten lamivudin ternyata baru timbul pada penggunaan lebih dari 12 bulan.⁹² Terapi dengan entecavir 1 mg/hari telah terbukti efektif secara histologis, virologis, serologis, maupun biokimia pada pasien dengan resistensi lamivudin. Hasil akhir gabungan yang baik berhasil dicapai pada 55% pasien yang mendapat entecavir bila dibandingkan dengan 4% pada kelompok yang tetap meneruskan lamivudin ($p < 0.001$).⁶⁶ Namun angka keberhasilannya ternyata menurun bila dibandingkan dengan bila diberikan pada pasien naïf. Lebih jauh lagi, terjadi peningkatan kemungkinan resistensi entecavir

bila dibandingkan dengan pasien naïf.⁹³ Tenofovir adalah salah satu pilihan terapi yang paling baik pada pasien dengan resistensi lamivudin. Efektivitas terapi ini telah terbukti baik pada beberapa penelitian dan efektivitas ini tidak dipengaruhi adanya resistensi lamivudin.^{72,85} Pilihan lain bila terapi lamivudin dan adefovir dirasa kurang maksimal adalah kombinasi entecavir dan adefovir.⁹⁴

Pasien yang mengalami resistensi terhadap adefovir dan masih naïf terhadap terapi lamivudin bisa mendapat tambahan lamivudin atau telbivudin. Pilihan lainnya adalah mengganti terapi ke entecavir atau tenofovir.⁹⁵ Perlu diingat bahwa resistensi adefovir sedikit mempengaruhi efektivitas terapi tenofovir, walaupun hal ini tidak begitu signifikan.⁹⁴ Pada pasien dengan resistensi terhadap lamivudin dan adefovir, pilihan terapi menjadi lebih terbatas lagi. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa meneruskan terapi lamivudin+adefovir atau mengganti terapi ke entecavir tidaklah efektif pada kelompok ini.⁹⁶ Kebanyakan ahli sepakat untuk menyarankan penggantian ke tenofovir dengan atau tanpa kombinasi dengan obat lain seperti entecavir.^{1,15}

Pada kasus resistensi terhadap telbivudin, pilihan yang paling baik adalah penambahan atau penggantian ke tenofovir.⁹⁷ Penambahan adefovir juga masih bisa menjadi pilihan.¹⁵ Penambahan dengan lamivudin tidak akan memperbaiki hasil mengingat tingginya resistensi silang antara kedua obat ini.

Data mengenai resistensi entecavir masih sangat sedikit. Apabila kondisi ini terjadi, pilihan yang cukup memungkinkan adalah penambahan atau penggantian ke tenofovir.⁹⁷ Resistensi terhadap tenofovir belum ditemukan secara klinis pada hampir seluruh studi yang ada saat ini. Maka penelitian mengenai penanganan resistensinya juga belum tersedia. Beberapa ahli menyarankan penambahan entecavir, telbivudin, atau lamivudin bila kondisi tersebut terjadi.¹

Rekomendasi 10. Pada pasien-pasien yang mengalami kegagalan terapi primer atau respon virologis parsial, masalah kepatuhan minum obat yang baik merupakan hal pertama yang harus dievaluasi dan diperbaiki bila ada. Apabila kepatuhan minum obat pasien sudah baik namun respon yang diharapkan masih kurang baik, penggantian ke strategi lain sesuai kecurigaan resistensi dan pemeriksaan resistensi virus bisa dilakukan. Pada pasien yang mengalami virologic breakthrough, harus selalu dicurigai adanya resistensi.

Rekomendasi 11. Pada pasien yang diduga atau terbukti mengalami resistensi terhadap lamivudin saja, strategi yang bisa digunakan adalah penambahan adefovir, penggantian terapi ke entecavir (1 mg per hari),

atau penggantian terapi ke tenofovir. Pada pasien yang yang diduga atau terbukti mengalami resistensi terhadap adefovir saja, strategi yang bisa digunakan adalah penambahan lamivudin atau telbivudin, penggantian terapi ke entecavir, atau penggantian terapi ke tenofovir. Apabila pasien terbukti mengalami resistensi terhadap lamivudin dan adefovir, pilihan yang tersedia adalah penggantian ke tenofovir dengan atau tanpa tambahan entecavir. Pada pasien yang yang diduga atau terbukti mengalami resistensi terhadap telbivudin, strategi yang bisa digunakan adalah penambahan adefovir, penambahan tenofovir, atau penggantian ke tenofovir. Pada pasien yang yang diduga atau terbukti mengalami resistensi terhadap entecavir, strategi yang bisa digunakan adalah penambahan atau penggantian ke tenofovir. Pada pasien yang yang diduga atau terbukti mengalami resistensi terhadap tenofovir saja, strategi yang bisa digunakan adalah penambahan lamivudin, telbivudin, atau entecavir.

TERAPI PADA PENYAKIT HATI LANJUT

Pada fase *immune clearance*, sistem imun penderita akan bereaksi melawan infeksi VHB. Pada penanda biokimia, fase ini ditandai dengan peningkatan ALT sampai lebih dari lima kali batas atas nilai normal. Semakin tinggi nilai ALT, maka semakin tinggi aktivitas imun penderita terhadap infeksi VHB. Kerusakan hepatosit yang terjadi pun semakin ekstensif. Proses ini pada akhirnya dapat mengakibatkan gagal hati dan dekompensasi hati.⁹⁸ Semakin lama fase ini berlanjut, maka semakin tinggi pula kemungkinan untuk terjadinya penyakit hati yang ireversibel.^{98,99} Studi menunjukkan pada daerah Asia Pasifik, insidens sirosis pada pasien dengan infeksi kronik hepatitis B dilaporkan sebanyak 1.0 - 2.4% per tahun. Rasio regresi sirosis kompensata menjadi dekompensata sekitar 4.6% pertahun.⁹⁹

Insiden sirosis dilaporkan meningkat pada HBeAg negatif dibandingkan dengan HBeAg positif. Prediktor terjadinya sirosis antara lain mencakup umur pasien dan replikasi virus yang persisten. Selain itu faktor hepatotoksik independen lain seperti konsumsi alkohol dan ko-infeksi dengan Virus Hepatitis C (VHC) juga memegang peranan.^{100,101}

Terapi Pada Sirosis Kompensata

Kesintasan 5 tahun pasien dengan sirosis yang terkompensasi dilaporkan mencapai 80-85%. Rasio ini lebih rendah pada pasien dengan VHB yang replikatif. Baik terapi dengan interferon maupun analog nukleos(t)ida menunjukkan penurunan risiko dekompensasi atau KHS dan peningkatan kesintasan pada kelompok terapi. IFN dan Peg-IFN aman dan efektif digunakan pada pasien hepatitis B dengan sirosis kompensata yang terkait

infeksi VHB.¹⁰² Terapi IFN pada pasien dengan sirosis viral secara signifikan menurunkan rasio insiden KHS, terutama pada pasien dengan DNA VHB serum yang tinggi.⁸ Peg-IFN aman digunakan pada pasien sirosis dan fibrosis lanjut yang terkait infeksi VHB. Efikasinya, bila dinilai dari rasio serokonversi dan kadar DNA VHB serum setelah terapi, lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok tanpa sirosis.¹⁰³ Penggunaan terapi berbasis interferon pada pasien sirosis tidak menunjukkan perbedaan dalam hal efek samping dan risiko dekompensasi tidak lebih tinggi daripada kelompok non-sirosis.¹⁰⁴ Pada pasien yang mempunyai kontraindikasi atau tidak berespon pada pemberian terapi berbasis interferon, maka pemberian analog nukleos(t)ida dapat dipertimbangkan sebagai terapi jangka panjang.¹⁰⁵

Pemberian lamivudin pada pasien sirosis kompensata terkait infeksi VHB berkaitan dengan supresi muatan virus dan perbaikan skor *Child - Turcotte - Pugh* (CTP).¹⁰⁵ Lamivudin juga menghambat progresi penyakit, menurunkan risiko dekompensasi dan risiko KHS.¹⁰⁶ Namun, resistensi obat merupakan masalah utama pada lamivudin.¹ Entecavir mempunyai *safety profile* yang sama dengan lamivudin namun potensi supresi DNA VHB lebih baik dari lamivudin.¹⁰⁷ Tenofovir menunjukkan efektivitas terhadap VHB *wild type* maupun yang resisten terhadap lamivudin pada pasien dengan sirosis. Tenofovir juga lebih efektif dan lebih dapat ditoleransi dibandingkan dengan adefovir pada pasien sirosis kompensata yang terkait infeksi VHB.¹⁰⁸ Walaupun efek samping tenofovir minimal, namun beberapa kasus insufisiensi renal dan disfungsi tubular dilaporkan pada kelompok pasien yang menerima pengobatan nefrotoksik multipel.¹⁰⁹ Baik entecavir maupun tenofovir direkomendasikan pada pasien sirosis kompensata yang tidak dapat menggunakan terapi berbasis interferon atau tidak memberikan respon terhadap terapi berbasis interferon.^{1,95}

Terapi Pada Sirosis Dekompensata

Pada perjalanan penyakitnya, pasien dengan sirosis kompensata terkait infeksi VHB akan berkembang menjadi sirosis dekompensata atau KHS, terutama pada pasien dengan replikasi virus aktif.^{110,111} Satu studi kohort prospektif menyebutkan bahwa secara umum, pada pasien sirosis, 12% akan berkembang menjadi sirosis dekompensata, 21% berkembang menjadi KHS, dan 11% akan mengalami kematian yang diakibatkan penyakit hati. Umur saat awal sirosis dan HBeAg seropositif yang persisten menjadi faktor independen dalam progresi penyakit.¹¹² Adanya sirosis juga merupakan faktor risiko timbulnya KHS. Perubahan kromosom sudah terjadi pada saat nodul sirosis terbentuk, oleh karena itu pasien dengan sirosis dekompensata dengan pengobatan apapun disarankan untuk dipantau risiko KHS-nya secara berkala.^{1,15,16}

Penggunaan IFN pada pasien dengan sirosis dekompensata terkait VHB dapat menyebabkan dekompensasi dan meningkatkan risiko infeksi bakteri, bahkan pada dosis kecil. Secara umum terapi berbasis interferon dikontraindikasikan pada pasien dengan sirosis dekompensata. Saat ini, analog nukleos(t)ida seperti lamivudin, entecavir, telbivudin, dan tenofovir telah disetujui sebagai terapi pada sirosis dekompensata terkait infeksi VHB.^{110,113} Walaupun demikian, terdapat kekhawatiran sindroma hepatorenal pada penggunaan adefovir.

Beberapa studi telah membuktikan efikasi lamivudin pada pasien sirosis dekompensata terkait dengan infeksi VHB. lamivudin menginduksi supresi replikasi virus sampai pada level tidak terdeteksi dengan 6 bulan pengobatan. Hal ini akan diikuti dengan perbaikan fungsi hati hingga perbaikan skor Child - Turcotte - Pugh (CTP).^{114,115} Evaluasi beratnya derajat sirosis dekompensata terkait dengan infeksi VHB pada saat memulai terapi penting dilakukan untuk menentukan prognosis dan prioritas terapi pada pasien yang akan mendapat lamivudin. Semakin ringan derajat sirosis dekompensata atau semakin rendah skor CTP saat dimulai terapi, maka semakin baik prognosisnya dan respon terhadap terapi akan semakin baik.^{110,111} Bilirubin serum, kreatinin serum, dan waktu protrombin merupakan prediktor independen terjadinya mortalitas, semakin rendah bilirubin dan kreatinin saat terapi dimulai, semakin baik prognosisnya.¹¹⁶ Sebuah studi kecil menunjukkan bahwa pasien dengan CTP kelas B yang mendapat terapi lamivudin membutuhkan waktu yang lebih singkat untuk mencapai reduksi 2 poin CTP ($p < 0.001$) dan serum albumin meningkat 0.5 g /dL dibandingkan dengan pasien dengan CTP kelas C.^{111,117} Sebaliknya, pada pasien dengan sirosis lanjut, walaupun terapi lamivudin akan memberikan perbaikan virologis, namun terapi ini tidak akan memberikan perbaikan klinis. Kelompok ini tidak akan mendapat manfaat dari terapi lamivudin dan disarankan untuk dilakukan transplantasi hati.^{1,101,102,107} Namun, karena risiko resistensi lamivudin pada pemakai jangka panjang, dengan adanya analog nukleosida yang lain, maka lamivudin tidak direkomendasikan sebagai terapi lini pertama pengobatan sirosis dekompensata.^{1,106}

Adefovir memiliki efikasi yang baik terhadap VHB *wild-type* maupun VHB resisten lamivudin pada pasien dengan sirosis dekompensata. Adefovir 10 mg/hari pada pasien pre dan post transplantasi yang resisten terhadap lamivudin menunjukkan respon yang baik yang ditunjukkan menurunnya kadar DNA VHB sampai tidak terdeteksi pada 86% dari kelompok pre transplantasi hati dan 34% dari kelompok post transplantasi setelah 48 minggu pengobatan. Kedua kelompok tersebut juga menunjukkan perbaikan pada ALT (76% pada kelompok pre transplantasi hati dan 49% pada kelompok post transplantasi hati), albumin, dan waktu protrombin.¹¹⁸ Namun adanya risiko sindroma

hepatorenal pada penggunaan obat ini menyebabkan adefovir kurang bisa direkomendasikan sebagai terapi pada sirosis dekompensata.

Entecavir dapat mensupresi replikasi VHB, *wild type* maupun resisten lamivudin, lebih cepat dan lebih efektif pada pasien sirosis dekompensata dibandingkan dengan adefovir dan lamivudin.¹¹⁶ Pada pasien sirosis dekompensata, pemberian entecavir 0.5 mg/hari selama 12 bulan menunjukkan perbaikan skor CTP, negativitas DNA VHB, serokonversi HBeAg, dan normalisasi ALT.¹¹⁹ Namun, terdapat studi kecil yang menyatakan bahwa pemberian entecavir pada pasien dengan skor MELD >20 dapat meningkatkan risiko asidosis laktat. Pada studi ini, 31 % pasien sirosis dekompensata mengalami asidosis laktat dengan 20% memerlukan perawatan intensif. Perbaikan pH terjadi 3-5 hari setelah penghentian terapi entecavir. Karena sirosis dekompensata sendiri mempunyai risiko tinggi terjadinya asidosis laktat, maka pemantauan risiko asidosis laktat harus dilakukan pada pasien sirosis dekompensata mendapatkan entecavir.¹²⁰

Tenofovir aktif baik terhadap VHB *wild type* dan VHB resisten lamivudin pada pasien dengan sirosis dekompensata. Studi acak buta berganda multisenter yang dilakukan di Eropa membandingkan keamanan dan tolerabilitas penggunaan tenofovir 300 mg/hari (n=45), emtricitabine/tenofovir 200mg/300mg (n=45), dan entecavir 0.5-1 mg/hari (n=22) pada pasien hepatitis B kronik dengan sirosis dekompensata maupun dengan riwayat dekompensata selama 168 minggu. Skor CTP basal adalah 7-12 dengan median 7 dan median skor MELD 10. Pada minggu ke-48, rasio kegagalan tolerabilitas adalah 6.7% pada kelompok TDF, 4.4% pada kelompok emicitarabine/tenofovir, dan 9.1% pada kelompok entecavir. Proporsi pasien dengan DNA VHB < 400 kopi/mL dan ALT mencapai batas normal adalah 70.5% dan 57% pada kelompok tenofovir, 87.8% dan 76% pada kelompok emicitarabine/tenofovir; serta 72.7% dan 55% pada kelompok entecavir. Tujuh pasien mengalami hilangnya HBeAg (3 dari kelompok tenofovir dan 4 dari kelompok emicitarabine/tenofovir) dan 5 diantaranya mengalami serokonversi HBeAg. Kelompok entecavir tidak mengalami hilangnya HBeAg maupun serokonversi. Reduksi skor CTP > 2 poin terjadi pada 25.9%, 48%, dan 41.7% pada kelompok tenofovir, emicitarabine/tenofovir, dan entecavir. Ketiga regimen pengobatan ini menunjukkan toleransi yang baik dengan perbaikan virologis, biokimia, dan klinis pada populasi. Rasio timbulnya efek samping dan kenaikan kreatinin serum tidak berbeda signifikan pada semua kelompok.¹²¹

Rekomendasi 12. Terapi pada pasien dengan sirosis harus dimulai sedini mungkin. Interferon tidak dapat diberikan pada kondisi sirosis dekompensata. Lamivudin atau telbivudin dapat digunakan pada

pasien naif dengan sirosis dekompensata. Entecavir dan tenofovir efektif terhadap pasien naif maupun pasien dengan resisiten lamivudin. Pemantauan fungsi renal dan asidosis laktat dianjurkan pada pasien dengan skor MELD>20.

TERAPI PADA POPULASI KHUSUS

Ko-infeksi dengan VHC atau VHD

Tatalaksana pasien infeksi VHB kronik dengan koinfeksi virus hepatitis D (VHD) atau virus hepatitis C (VHC) sebaiknya disesuaikan dengan virus yang dominan. Ko-infeksi VHD-VHB berhubungan dengan peningkatan kejadian hepatitis yang fulminan dan insiden sirosis yang lebih tinggi bila dibandingkan dengan monoinfeksi VHB.¹²² Begitu juga dengan VHC, ko-infeksi VHC-VHB akan meningkatkan risiko sirosis dan KHS dibandingkan dengan monoinfeksi VHB.¹⁵

Peg-IFN adalah satu-satunya obat yang efektif terhadap VHD. Studi yang menggunakan Peg-IFN 1.5 µg/kg/minggu pada 14 pasien hepatitis delta selama 12 bulan, dengan median pemantauan selama 16 bulan menunjukkan hasil yang cukup baik. Pada studi ini, dari 14 pasien, 6 pasien (43%) berhasil mencapai *sustained virological response* (RNA VHD tidak terdeteksi).¹²³ Tidak seperti pada hepatitis B, penggunaan IFN konvensional untuk infeksi VHD masih menyisakan risiko relaps yang tinggi dan efikasinya bergantung pada dosis dan lama diberikannya. Pemberian IFN 9 juta Unit selama 2 tahun menggandakan rasio respon dibandingkan dengan pemberian selama 1 tahun.^{124,125} Pemberian antiviral seperti ribavirin, acyclovir, atau famcyclovir terbukti tidak efisien dalam menangani infeksi VHD.¹²⁴ Obat anti-VHB seperti lamivudin, yang secara efisien mengurangi viremia pada VHB, tidak memberikan respon terhadap hepatitis delta.¹²⁶

Pada pasien infeksi VHB kronik, ko-infeksi dengan VHC akan mempercepat progresifitas penyakit dan meningkatkan risiko terjadinya KHS. Hal ini dikarenakan baik VHB dan VHC dapat menginfeksi hepatosit secara bersamaan tanpa ada inhibisi atau intervensi satu sama lain. Supresi replikasi satu virus juga tidak akan mempengaruhi replikasi virus lainnya.¹²⁷ Biasanya, pada ko-infeksi dengan VHC, level DNA VHB rendah atau tidak terdeteksi dan infeksi VHC lebih berperan dalam proses kerusakan hepatosit. Saat ini Peg-IFN dan ribavirin merupakan pilihan utama dalam terapi ko-infeksi VHC dan VHB. Suatu studi di Jerman mengevaluasi efikasi Peg-IFN dan ribavirin pada pasien ko-infeksi VHC-VHB. Sembilan belas pasien VHC-VHB diberikan terapi Peg-IFN dan ribavirin dengan dosis yang disesuaikan dengan berat badan selama 48 minggu dan 93% persen pasien ini mengalami respon virologis terhadap VHC. Namun, seiring dengan tidak terdeteksinya RNA VHC setelah

terapi, DNA VHB kembali terdeteksi pada pasien yang sebelumnya memiliki status DNA VHB tidak terdeteksi. Hal ini menunjukkan, supresi virus VHC dapat menyebabkan reaktivasi DNA VHB pada pasien ko-infeksi kedua virus tersebut.¹²⁸

Ko-infeksi dengan HIV

Target terapi ko-infeksi HIV-VHB adalah menekan seefisien dan sepersisten mungkin replikasi VHB dan menghentikan progresifitas penyakit, baik komplikasi maupun kematian yang terkait dengan penyakit hati. Indikasi pengobatan ko-infeksi HIV-VHB ini sama dengan indikasi pengobatan pasien hepatitis B tanpa ko-infeksi HIV, yaitu berdasarkan kadar DNA VHB, serum ALT, dan gambaran histologis.^{129,130}

Langkah selanjutnya dalam menatalaksana ko-infeksi HIV-VHB adalah mengevaluasi apakah pasien tersebut membutuhkan terapi anti-HIV. Pasien ko-infeksi HIV-VHB dengan CD4 < 500 sel/ μ l sudah merupakan indikasi terapi anti-HIV. Pada pasien yang tidak termasuk dalam kriteria indikasi anti-HIV, rekomendasi APASL, EASL, dan EACS menyebutkan pilihan utama terapi VHB adalah IFN, Peg-IFN, dan adefovir. Pemberian entecavir, lamivudin, dan tenofovir monoterapi pada pasien ko-infeksi dikontraindikasikan karena risiko terjadinya resistensi HIV.¹³⁰

Pada pasien HIV positif dengan indikasi terapi anti-HIV, pilihan utama pengobatan VHB adalah tenofovir dengan lamivudin atau emtricitabine. Pada pasien dengan VHB resisten lamivudin, maka regimen terapi anti-HIV harus ditambahkan dengan tenofovir atau mengganti salah satu NRTI dengan tenofovir.¹³⁰

Risiko *hepatitis flare* akibat imunorekonstitusi setelah pengobatan anti-HIV harus dipertimbangkan, terutama pada pasien dengan CD4 < 200 sel/mm³. Pada kondisi ini, khususnya pada pasien dengan DNA VHB tinggi sebelum terapi, disarankan untuk mereduksi level DNA VHB sebelum dimulai pengobatan anti-HIV untuk mencegah efek imunorekonstitusi.^{15,129}

Wanita Hamil

Wanita usia subur dengan infeksi VHB disarankan untuk menggunakan kontrasepsi selama pengobatan dan pasien tersebut harus diinformasikan efek samping dari pengobatan VHB pada kehamilan.^{1,15} Pada wanita hamil yang telah didiagnosis mengidap infeksi VHB kronik pada awal kehamilan, keputusan dimulainya terapi harus melihat risiko dan keuntungan pengobatan tersebut. Pengobatan biasanya dimulai pada pasien dengan fibrosis hepatic atau dengan risiko dekompensasi. Terapi VHB pada wanita hamil biasanya ditunda sampai trimester 3 untuk menghindari transmisi perinatal.¹

Peg-IFN dikontraindikasikan pada kehamilan. Sedangkan lamivudin, entecavir, dan adefovir dikategorikan dalam *pregnancy safety class C*. Telbivudin dan tenofovir dikategorikan *pregnancy safety class B*. Tenofovir lebih direkomendasikan sebagai terapi karena risiko resistensi yang rendah.^{1,15,131,132} Telbivudin menunjukkan efikasi yang baik dalam supresi DNA VHB pada trimester 3 kehamilan, studi kasus kontrol menunjukkan insiden transmisi perinatal lebih sedikit pada pemberian telbivudin yang diikuti dengan HBIg dan vaksinasi dibandingkan dengan kelompok kontrol dengan HBIg dan vaksinasi saja (0% vs 8%, $p=0.002$).¹³³ Sampai saat ini, masih terdapat kontroversi tentang kelompok yang mendapat keuntungan paling tinggi dengan pemberian terapi antiviral selama kehamilan. Namun panduan yang ada menyebutkan batasan DNA VHB $> 2 \times 10^6$ IU/mL sebagai indikasi pemberian terapi antiviral.¹⁵

Bila pasien menjadi hamil pada saat menjalani terapi VHB, maka pengobatan perlu dievaluasi. Pasien disarankan untuk menghentikan pengobatan, kecuali pada pasien dengan sirosis dan fibrosis lanjut di mana penghentian pengobatan akan meningkatkan risiko dekompensasi. Pasien dalam terapi Peg-IFN yang kemudian hamil, harus mengganti terapinya dengan obat yang lebih aman (*pregnancy safety class B* atau *C*). Wanita hamil yang terapinya dihentikan berisiko untuk mengalami *hepatitis flare*, dan disarankan untuk menjalani pemantauan ketat.

Pencegahan transmisi perinatal dapat dilakukan dengan pemberian HBIg pada fetus dalam 12 jam setelah lahir dikombinasikan dengan vaksin. Pada wanita hamil dengan muatan virus yang tinggi, risiko transmisi perinatal mencapai $>10\%$ walaupun dengan kombinasi HBIg dan vaksinasi. Karena itu, supresi muatan virus dengan analog nukleos(t)ida pada trimester 3 direkomendasikan untuk mencegah transmisi dan meningkatkan efektivitas HBIg dan vaksinasi pada fetus. Studi buta acak berganda membuktikan efektivitas lamivudin pada trimester 3 kehamilan untuk mencegah transmisi perinatal. Wanita hamil yang diberikan terapi lamivudin pada trimester 3 dikombinasikan dengan pemberian HBIg dan vaksin pada fetus. Setelah pemantauan selama 52 minggu, terjadi penurunan insiden seropositivitas HBsAg pada kelompok yang mendapatkan lamivudin, HBIg, dan vaksin dibandingkan dengan kelompok yang mendapatkan plasebo, vaksin, dan HBIg (18% vs 39%, $p=0.014$).¹³⁴

Tidak ada bukti yang menyatakan adanya transmisi virus hepatitis B melalui ASI. Pada studi pemantauan 147 bayi dengan ibu pengidap HBsAg, tidak ada perbedaan jumlah bayi yang mendapatkan HBsAg dan anti-HBs pada kelompok ASI dengan kelompok susu formula.¹³⁵ Maka, ibu dengan HBsAg positif masih disarankan untuk menyusui bayinya. Belum ada studi

yang menyatakan keamanan terapi antiviral pada pasien laktasi, walaupun tenofovir dapat terdeteksi pada ASI dalam konsentrasi yang rendah.

Pasien dengan Terapi Imunosupresi

Reaktivasi replikasi VHB dengan dekompensasi hati pada pasien imunosupresi dilaporkan pada 20-50% pasien dengan infeksi VHB kronik yang menjalani kemoterapi atau terapi imunosupresi. Sebuah studi mencoba menilai reaktivasi pada pasien pengidap inaktif hepatitis B (dengan HBsAg negatif) dengan keganasan hematologis yang menjalani kemoterapi dengan dosis konvensional. Tiga puluh persen dari kelompok tersebut ternyata mengalami reaktivasi dengan rasio kenaikan ALT 2-5 kali batas normal. Pada empat puluh persen dari pasien yang mengalami reaktivasi, HBsAg tetap positif walaupun kemoterapi dihentikan.¹³⁶ Pada sebuah studi prospektif lain, 44% pasien HBsAg positif yang menjalani kemoterapi mengalami reaktivasi dengan 3% mengalami infeksi VHB kronik aktif (DNA VHB tinggi). Prediktor reaktivasi VHB pada pasien kemoterapi adalah jenis kelamin laki-laki, HBeAg seropositif, dan pasien dengan limfoma. ALT sebelum terapi, level DNA VHB, bilirubin total, dan infiltrasi maligna hati tidak berhubungan dengan risiko reaktivasi VHB pada pasien kemoterapi.¹³⁷

Karena risiko aktivasi yang tinggi ini, maka seluruh pasien yang akan menjalani kemoterapi disarankan untuk menjalani pemeriksaan HBsAg dan Anti-HBc. Pada pasien dengan HBsAg positif, pemeriksaan DNA VHB harus dilakukan dan pasien harus mendapatkan terapi profilaksis sejak 1 minggu sebelum menjalani kemoterapi sampai 12 bulan setelah kemoterapi. Penggunaan lamivudin sebagai terapi profilaksis menurunkan risiko reaktivasi VHB serta menurunkan insiden gagal hati dan kematian yang terkait infeksi VHB.¹³⁸ Sebuah studi yang membandingkan terapi lamivudin 100 mg/hari dengan plasebo pada pasien hepatitis B yang akan menjalani kemoterapi menunjukkan hasil yang cukup baik, di mana terdapat penurunan reaktivasi VHB secara signifikan (4.6% vs 24.4%, $p < 0.001$) pada pasien dengan profilaksis lamivudin dibandingkan dengan kelompok kontrol. Insiden hepatitis juga berkurang (17.5% vs 44.6%; $p < 0.0001$) pada pasien dengan profilaksis lamivudin. Mortalitas secara umum tidak berkurang secara signifikan pada kelompok profilaksis.¹³⁹ EASL merekomendasikan pada pasien dengan DNA VHB tinggi atau akan menjalani sesi kemoterapi yang panjang dan repetitif, antiviral potensi tinggi dengan *barrier* resistensi tinggi, seperti entecavir atau tenofovir digunakan sebagai terapi profilaksis.¹

Anti-HBc harus diperiksa pada kandidat kemoterapi dengan HBsAg negatif. Bila Anti-HBc positif dengan DNA VHB terdeteksi, maka pasien harus mendapatkan terapi profilaksis seperti pasien HBsAg positif. Pada pasien dengan Anti-HBc positif namun DNA VHB tidak terdeteksi, pemantauan ALT

dan DNA VHB selama 1-3 bulan disarankan. Bila terjadi reaktivasi DNA VHB, maka terapi profilaksis dapat diberikan.¹

Petugas Kesehatan

Petugas kesehatan yang terinfeksi VHB kronik memerlukan perhatian khusus karena indikasi antiviral pada petugas kesehatan tidak sama dengan indikasi terapi pasien infeksi VHB kronik secara umum. Petugas kesehatan dengan HBsAg positif dan DNA VHB >2000 IU/ml dapat diberikan antiviral dengan *barrier* resistensi yang tinggi, seperti entecavir dan tenofovir. Hal ini dimaksudkan untuk mencegah transmisi VHB melalui prosedur medis.¹

Hepatitis Akut

Sembilan puluh lima persen pasien hepatitis akut dewasa akan mengalami resolusi dan serokonversi spontan tanpa terapi antiviral. Pasien dengan hepatitis akut fulminan akan mendapat manfaat pemberian terapi antiviral. Studi yang tersedia hanya terbatas pada lamivudin. Pemberian lamivudin 100-150 mg/hari menyebabkan hilangnya HBsAg pada 82.4% ($p < 0.001$) pasien hepatitis akut fulminan selama kurang dari 6 bulan.¹⁴⁰ Jangka waktu pemberian lamivudin pada hepatitis akut fulminan ini belum ditentukan. Panduan dari EASL merekomendasikan pemberian lamivudin sampai 3 bulan setelah serokonversi atau setelah munculnya anti-HBe pada pasien HBsAg positif.¹

Pasien yang Akan Menjalani Transplantasi Hati

Salah satu masalah utama pada pasien yang menjalani transplantasi hati adalah rekurensi infeksi VHB. Pasien dengan DNA VHB rendah atau tidak terdeteksi, hepatitis fulminan dan akut, dan koinfeksi dengan VHD memiliki risiko yang lebih rendah untuk rekurensi setelah transplantasi. Sebaliknya, pasien dengan muatan virus tinggi mempunyai risiko lebih tinggi terjadinya rekurensi.¹⁴¹ Karena itu, terapi profilaksis untuk menurunkan muatan virus sebelum transplantasi dilakukan perlu diberikan untuk mencegah rekurensi post transplantasi. Terapi profilaksis yang dapat diberikan adalah analog nukleos(t)ida dengan ambang resistensi yang tinggi.¹⁴²

Profilaksis pre transplantasi yang digabungkan dengan kombinasi lamivudin dan HBIG dosis tinggi setelah transplantasi hati dapat menurunkan risiko rekurensi sampai 90%.^{142,143} Pemberian lamivudin monoterapi setelah transplantasi akan memberikan hasil yang baik pada jangka pendek. Namun rekurensi tetap terjadi pada 27.4-39.7% pasien post transplantasi setelah 1-2 tahun terapi.¹⁴⁴ Analog nukleos(t)ida lain seperti entecavir, tenofovir, adefovir, dan telbivudin yang diberikan monoterapi belum terbukti efektif dalam mencegah rekurensi post transplantasi hati.

Rekomendasi 13. *Terapi pada ko-infeksi VHB/VHD maupun VHB/VHC harus disesuaikan dengan virus yang dominan.*

Rekomendasi 14. *Tenofovir dan lamivudin atau emtricitabine adalah terapi pilihan pada ko-infeksi VHB/HIV. Pada pasien CD4 > 500 tanpa ARV, terapi pilihan adalah Peg-IFN atau adefovir.*

Rekomendasi 15. *Pada pasien usia subur, konseling kontrasepsi dan keluarga berencana penting untuk didiskusikan. Pada pasien hamil dengan DNA VHB > 2 x 10⁶ IU/mL dan atau HBeAg positif, terapi untuk mengurangi transmisi perinatal dapat dimulai pada trimester 3. Telbivudin dapat digunakan pada pasien hamil dengan infeksi VHB, dan tenofovir dapat digunakan sebagai alternatif.*

Rekomendasi 16. *HBsAg perlu diperiksa pada seluruh pasien yang akan menjalani kemoterapi. Bila status HBsAg positif, profilaksis dengan lamivudin diberikan 1 minggu sebelum sampai 6 bulan setelah kemoterapi. Alternatif lain yang dapat digunakan adalah adefovir dan tenofovir.*

Rekomendasi 17. *Terapi dengan analog nukleos(t)ida dan HBIg harus diberikan pada semua pasien hepatitis B dengan DNA VHB terdeteksi yang akan menjalani transplantasi organ.*

PENCEGAHAN

Imunisasi

Imunisasi adalah salah satu bentuk upaya pencegahan transmisi Hepatitis B. Saat ini, terdapat dua bentuk imunisasi yang tersedia, yakni imunisasi aktif dan imunisasi pasif. Imunisasi aktif dicapai dengan memberikan vaksin hepatitis B. Vaksin Hepatitis B mengandung HBsAg yang dimurnikan. Vaksin hepatitis B berisi HBsAg yang diambil dari serum penderita hepatitis B yang dimurnikan atau dari hasil rekombinasi DNA sel ragi untuk menghasilkan HBsAg. Setiap mL vaksin umumnya mengandung 10-40 µg protein HBsAg.¹⁴⁵ Vaksin tersebut akan menginduksi sel T yang spesifik terhadap HBsAg dan sel B yang dependen terhadap sel T untuk menghasilkan antibodi anti-HBs secepatnya 2 minggu setelah vaksin dosis pertama.¹⁴⁶

Indikasi pemberian vaksinasi hepatitis B adalah kelompok individu yang mempunyai risiko terinfeksi hepatitis B diantaranya: individu yang terpapar produk darah pada kerjanya, staf di fasilitas untuk pasien cacat mental, pasien hemodialisis, pasien penerima konsentrat VIII da IX, orang yang berumah tangga atau kontak seksual dengan pasien hepatitis B, homoseksual/biseksual aktif, individu yang tinggal di daerah endemis hepatitis B, individu yang mengunjungi daerah endemis hepatitis B, heteroseksual dengan partner

seksual multipel, penyalah guna obat injeksi, petugas kesehatan, dan anak yang lahir dari ibu dengan hepatitis B kronik. Vaksin ini dapat diberikan 3 dosis terpisah, yaitu 0, 1 dan 6 bulan.¹⁴⁶ Perlu dicatat bahwa panduan imunisasi yang berlaku di Indonesia menyarankan pemberian vaksin pada saat bayi lahir, pada bulan ke-2, bulan ke-4, dan bulan ke-6.

Pemberian 3 dosis vaksin ini akan menghasilkan respon antibodi protektif pada 30-55% dewasa sehat berumur <40 tahun setelah dosis pertama, <75% setelah dosis kedua dan >90% setelah dosis ketiga. Pada dewasa sehat berumur > 40 tahun, maka proporsi pasien yang memiliki antibodi setelah tiga dosis injeksi menurun <90%, dan pada umur 60 tahun, antibodi hanya muncul pada <75% pasien.¹⁴⁵ Vaksinasi Hepatitis B mampu memberikan perlindungan terhadap infeksi Hepatitis B selama lebih dari 20 tahun. Keberhasilan vaksinasi dinilai dari terdeteksinya anti-HBs di serum pasien setelah pemberian imunisasi hepatitis B lengkap (3-4 kali).¹⁴⁶

Pencegahan Umum

Hepatitis B adalah penyakit yang ditularkan lewat kontak dengan cairan tubuh pasien, seperti darah dan produk darah, air liur, cairan serebrospinal, cairan peritoneum, cairan pleura, cairan amnion, semen, cairan vagina, dan cairan tubuh lainnya. Maka pencegahan umum infeksi hepatitis B dicapai dengan menghindari kontak langsung dengan cairan tubuh pasien. Hal ini dapat dicapai dengan menerapkan pencegahan universal yang baik dan dengan melakukan penapisan pada kelompok risiko tinggi. Prinsip-prinsip kewaspadaan universal, seperti menggunakan sarung tangan ketika bekerja dengan cairan tubuh pasien, penanganan limbah jarum suntik yang benar, sterilisasi alat dengan cara yang benar sebelum melakukan prosedur invasif, dan mencuci tangan sebelum menangani pasien dapat mengurangi risiko penularan, terutama pada tenaga medis, salah satu kelompok yang paling berisiko tertular hepatitis B. Selain itu, penapisan dan konseling pada kelompok risiko tinggi sebaiknya dilakukan. Individu yang termasuk dalam kelompok risiko tinggi mencakup individu yang terpapar produk darah pada kerjanya, staf di fasilitas untuk pasien cacat mental, pasien hemodialisis, pasien penerima konsentrat VIII dan IX, orang yang berumah tangga atau kontak seksual dengan pasien hepatitis B, homoseksual/biseksual aktif, individu yang tinggal di daerah endemis hepatitis B, individu yang mengunjungi daerah endemis hepatitis B, heteroseksual dengan partner seksual multipel, penyalah guna obat injeksi, petugas kesehatan, dan anak yang lahir dari ibu dengan hepatitis B kronik.¹⁴⁷

Pencegahan Khusus Paska Paparan

Bagi orang yang tidak divaksinasi dan terpapar dengan hepatitis B, pencegahan paska paparan berupa kombinasi HBIG (untuk mencapai kadar anti-HBs yang tinggi dalam waktu singkat) dan vaksin hepatitis B (untuk kekebalan jangka panjang dan mengurangi gejala klinis) harus diberikan. Pada pasien yang terpapar secara perkutan maupun seksual, status HBsAg dan anti-HBs sumber paparan dan orang yang terpapar harus diperiksa. Apabila orang yang terpapar terbukti memiliki kekebalan terhadap hepatitis B atau sumber paparan terbukti HBsAg negatif, pemberian profilaksis paska paparan tidak diperlukan. Apabila sumber paparan terbukti memiliki status HBsAg positif dan orang yang terpapar tidak memiliki kekebalan, maka pemberian HBIG harus dilakukan segera dengan dosis 0.06 mL/kg berat badan dan diikuti vaksinasi. Apabila status HBsAg sumber paparan tidak diketahui, maka harus dianggap bahwa status HBsAg sumber paparan adalah positif. Pada pasien yang divaksinasi atau mendapat HBIG, HBsAg dan Anti-HBs sebaiknya diperiksa 2 bulan setelah paparan.^{148,149}

Konseling

Konseling dan edukasi berperan penting dalam pencegahan dan penanganan hepatitis B. Seperti telah disebutkan di atas, keberhasilan terapi hepatitis B akan menurunkan risiko mortalitas dan morbiditas. Selain itu, keberhasilan terapi ini juga dipengaruhi kepatuhan minum obat pasien. Maka pada setiap pasien hepatitis B, konseling berikut harus diberikan:

- Pasien harus menghindari alkohol sama sekali dan mengurangi makanan yang memiliki kemungkinan bersifat hepatotoksik.
- Pasien harus berhati-hati dalam mengonsumsi jamu, suplemen, atau obat yang dijual bebas.
- Pasien harus memberitahukan status hepatitis B-nya apabila berobat ke dokter untuk menghindari pemberian terapi yang bersifat hepatotoksik dan terapi immunosupresi.
- Pasien yang berusia di atas 40 tahun harus menjalani pemeriksaan USG dan AFP setiap 6 bulan sekali untuk deteksi dini kanker hati.
- Perlu dilakukan vaksinasi pada pasangan seksual.
- Perlunya penggunaan kondom selama berhubungan seksual dengan pasangan yang belum divaksinasi.
- Pasien tidak diperbolehkan bertukar sikat gigi ataupun pisau cukur.
- Perlunya menutup luka yang terbuka agar darah tidak kontak dengan orang lain.

- Pasien tidak diperbolehkan mendonorkan darah, organ, ataupun sperma.

Selain kepada pasien konseling juga harus diberikan pada orang-orang yang termasuk dalam kelompok risiko tinggi. Pada kelompok ini, konseling berikut harus diberikan:

- Penjelasan umum mengenai penyebab, cara penularan, perjalanan penyakit, gejala umum, terapi, dan komplikasi hepatitis B.
- Cara-cara pencegahan umum infeksi hepatitis B dengan mencegah kontak dengan cairan tubuh pasien.
- Pengetahuan tentang cara memeriksakan diri untuk status hepatitis B dan kemungkinan terapi serta jaminan yang ada.
- Saran untuk tidak mendiskriminasikan orang yang menderita hepatitis B.
- Konseling untuk meninggalkan gaya hidup berisiko tinggi bila memungkinkan dan menggunakan prinsip pencegahan penularan yang baik bila gaya hidup tersebut tidak bisa ditinggalkan.

DAFTAR PUSTAKA

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.010>
2. Khan M, Dong JJ, Acharya SK, Dhagwahdorj Y, Abbas Z, Jafri SMW, Mulyono DH, Tozun N, Sarin SK. Hepatology issues in Asia: perspectives from regional leaders. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19:S419–S430.
3. Mulyanto, Surayah K, Depamede SN, Lestari IA, Budianto W, Hafiludin, Umi K, Tsuda F, Takahashi M, Okamoto H. Hepatitis B virus infection in Eastern part of Indonesia. Abstract book of the second China–Indonesia joint international symposium on hepatobiliary medicine and surgery, Chongqing, China 2008.
4. Mulyanto, Sulaiman, Depamede N, Surayah K, Tsuda F, Ichijama K, et al. A nationwide molecular epidemiological study on hepatitis B virus in Indonesia: identification of two novel subgenotypes, B8 and C7. *Arch Virol* 2009, DOI 10.1007/s00705-009-0406-9.
5. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003;23:47–58.
6. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis Be antigen negative chronic hepatitis B – natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 2006;26:130–141.
7. Funk ML, Rosenberg DM, Lok ASF. World-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants. *J Viral Hepat* 2002;9:52–61.
8. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008;48:335–352.

9. Dienstag JL. Acute viral hepatitis in Harrison's principles of internal medicine, 17th ed, vol.II. 2008. USA: McGraw Hill Medical, p. 1932-4
10. Soemohardjo D, Gunawan S. Hepatitis B Kronik dalam Buku ajar ilmu penyakit dalam, ed. IV, jil. I 2006. Indonesia: Balai Penerbit FKUI. h. 435-41.
11. Tsai WL, Chung RT. Viral hepatocarcinogenesis (Review). *Oncogene* 2010; 29: 2309-2324.
12. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ; Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-In HBV (the REVEAL-HBV) Study Group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*. 2006 Mar;130(3):678-86.
13. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al; REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006 Jan 4;295(1):65-73.
14. 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 Eng J Med* 2002 Jul; 347 (3):168-174.
15. Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, Chan HLY, Chien RN, Liu CJ, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int*. (2012). DOI 10.1007/s12072-012-9365-4.
16. Lok ASF, McMahon BJ. AASLD Practice Guideline, Chronic Hepatitis B: Update 2009. *Hepatol*. 2009 Sep; 50(3):1-36.
17. Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*.2009 Feb;136(2):486-95. Epub 2008 Nov 1.
18. 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 Feb; 348:808-816.
19. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate versus Adefovir Dipivoxil for Chronic Hepatitis B. *New England Journal of Medicine*. 2008 Dec; 359 (23) :2442-2455.
20. Gani RA. Masalah hepatitis di Indonesia. Dibawakan pada presentasi World Hepatitis Day tahun 2012.
21. Wong G, Wong F, Choi P, Chan H, Chan A. Development of a non-invasive algorithm with transient elastography (Fibroscan) and serum test formula for advanced liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2010: 1095-1103.
22. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417-422.
23. Van Bömmel F, Berg T. HBV Treatment-Standard of care in Hepatology, a clinical textbook. Duesseldorf: Flying Publisher. 2009: 119-142.
24. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics 11th ed. California. 2005.
25. Liaw YF, Jia JD, Chan HL, Han KH, Tanwandee T, Chuang WL, et al. Shorter durations and lower doses of peginterferon alfa-2a are associated with inferior hepatitis B e antigen seroconversion rates in hepatitis B virus genotypes B or C. *Hepatology*.2011 Nov;54(5):1591-9. doi: 10.1002/hep.24555.

26. Cooksley WGE, Piratvisuth R, Lee S-D, et al. Peginterferon alfa-2a (40kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Vir Hepatitis*. 2003;10:298-305.
27. Lau G, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine*. 2005 Jun; 352(26) :2682-2695.
28. Wong VW, Wong GL, Yan KK, Chim AM, Chan HY, Tse CH, et al. Durability of peginterferon alfa-2b treatment at 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010 Jun;51(6):1945-53.
29. Buster EH, Flink HJ, Cakaloglu Y, Simon K, Trojan J, Tabak F, et al. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b. *Gastroenterology*. 2008 Aug;135(2):459-67. Epub 2008 May 15.
30. Marcellin P, Lau GKK, 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 Sept; 351:1206-1217.
31. Li WC, Wang MR, Kong LB, Ren WG, Zhang YG, Nan YM. Peginterferon alpha-based therapy for chronic hepatitis B focusing on HBsAg clearance or seroconversion: a meta-analysis of controlled clinical trials. *BMC Infect Dis*. 2011; 11: 165.
32. Buster EH, Flink HJ, Simsek H, Heathcote EJ, Sharmila S, Kitis GE, et al. Early HBeAg loss during peginterferon alpha-2b therapy predicts HBsAg loss: results of a long-term follow-up study in chronic hepatitis B patients. *Am J Gastroenterol*. 2009 Oct;104(10):2449-57. Epub 2009 Jul 7.
33. Mellerup MT, Krogsgaard K, Mathurin P, Gluud C, Poynard T. Sequential combination of glucocorticosteroids and alfa interferon versus alfa interferon alone for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD000345. Review.
34. Janssen HLA, 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;365:123-129.
35. Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. *New England Journal of Medicine*. 2008 Oct; 359 (14):1486-1500
36. Cooksley WGE. The role of interferon therapy in Hepatitis B. *MedGenMed*. 2004; 6(1): 16.
37. Lai CL, Chien RN, Leung NWY, Chang TT, Guan R, Tai DI, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1998 Jul; 339:61-68.
38. Dienstag JD, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HWL, Goodman Z, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the united states. *N Engl J Med* 1999 Oct; 341:1256-1263.
39. Gish RG, Chang TT, Lai CL, de Man R, Gadano A, Poordad F, et al. Loss of HBsAg antigen during treatment with entecavir or lamivudine in nucleoside-naïve HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*. 2010 Jan;17(1):16-22. Epub 2009 Jul 19.
40. 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 Dec; 357 (25) :2576-2588.

41. 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 Jun;33(6):1527-32.
42. 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 Jul;119(1):172-80.
43. 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 Dec;125(6):1714-22.
44. Leung N. Recent data on treatment of chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogues. *Hepatol Int*. 2008 June; 2(2): 163-178.
45. Chang TT, Gish RG, de Man R, 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 Mar; 354 (10): 1001-1010.
46. Yoon SK, Jang JW, Kim CW, Bae SH, Choi JY, Choi SW, et al. Long-term results of lamivudine monotherapy in Korean patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: response and relapse rates, and factors related to durability of HBeAg seroconversion. *Intervirology*. 2005;48(6):341-9.
47. Leung N. Clinical experience with lamivudine. *Semin Liver Dis*. 2002;22(Suppl 1):15-22.
48. Chan HL, Wang H, Niu J, Chim AM, Sung JJ. Two-year lamivudine treatment for hepatitis Be antigen-negative chronic hepatitis B: a double-blind, placebo-controlled trial. *Antivir Ther*. 2007;12(3):345-53.
49. 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 Mar;29(3):889-96.
50. 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 Mar 9;354(10):1011-20.
51. Yuen M, Fung J, Seto W, Wong D, Chi J, et al. Combination of baseline parameters and on-treatment hepatitis B virus DNA levels to start and continue patients with lamivudine therapy. *Antiviral Therapy* 2009;14: 679-685.
52. Perillo R, Lai C, Liaw Y, Dienstag J, Schiff E, Schalm S, et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;36(1):186-94
53. Yuen M, Fong D, Wong D, Yuen J, Fung J, Lai C. Hepatitis B virus DNA levels at year 4 of lamivudine treatment predict the 5-year ideal response. *Hepatology* 2007;16:1695-1703.
54. Fasano M, Lampertico P, Marzano A, Di Marco V, Brancaccio G. HBV DNA suppression and HBeAg clearance in HBeAg negative chronic hepatitis B patients on lamivudine therapy for over 5 years. *J Hepatol* 2012;56:1254-1258.
55. Liaw Y. Antiviral therapy of chronic hepatitis B: Opportunities and challenges in Asia. *J Hepatol* 2009;51:403-410.
56. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Sievert W, Tong M, Arterburn S, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2008 Sep;48(3):750-8.

57. 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 Feb 27;348(9):800-7.
58. 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 Dec;131(6):1743-51. Epub 2006 Sep 20.
59. Peters MG, Hann HW, 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.
60. 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.
61. Wang L, Chen E, Zhu X, Xiong Z, Liu L, Xu I, et al. factors predicting the efficacy of adefovir dipivoxil on treatment-naïve chronic hepatitis B patient at 48 weeks. *Gut Liver* 2011;5(4):478-485.
62. Lim S, Marcellin P, Tassopoulos N, Hadziyannis S, Chang T, Tong M, et al. Clinical trial: effects of adefovir dipivoxil therapy in asian and caucasian patients with chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(10):1419-1428.
63. Chang TT, Lai CL, Kew Yoon S, Lee SS, Coelho HS, Carrilho FJ, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010 Feb;51(2):422-30.
64. Yuen MF, Seto WK, Fung J, Wong DK, Yuen JC, Lai CL. Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients: VIRAL suppression, viral resistance, and clinical safety. *Am J Gastroenterol*. 2011 Jul;106(7):1264-71. doi: 10.1038/ajg.2011.45. Epub 2011 Mar 1.
65. Shouval D, Lai CL, Chang TT, Cheinquer H, Martin P, Carosi G, et al. Relapse of hepatitis B in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients who discontinued successful entecavir treatment: the case for continuous antiviral therapy. *J Hepatol*. 2009 Feb;50(2):289-95. Epub 2008 Nov 19.
66. 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 Jun;130(7):2039-49.
67. Locarnini S. Primary resistance, multidrug resistance and cross resistance pathways in HBV as a consequence of treatment failure. *Hepatology*. 2008. Doi: 10.1007/s12072-008-9048-3.
68. Chan HL, Heathcote EJ, Marcellin P, Lai CL, Cho M, Moon YM et al. Treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis with telbivudine or adefovir: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 147: 745-754.
69. Zhu XF, Lu LX, Wang Y, Xu KW, Li DJ, Zhu X, et al. Effect and predictive elements for 52 weeks' telbivudine treatment on naïve HBeAg positive chronic hepatitis B. *Hepat Mon*. 2011 Dec;11(12):980-5. Epub 2011 Dec 20.
70. Zeuzem S, Gane E, Liaw F, Lim S, Di Bisceglie A, Buti M, et al. Baseline characteristics and eral on-treatment response predict the outcomes of 2 years of telbivudine treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;51:11-20.

71. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, De Man RA, Krastev Z, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2011 Jan;140(1):132-43. Epub 2010 Oct 16.
72. Van Bömmel F, Zöllner B, Sarrazin C, Spengler U, Hüppe D, Möller B, et al. Tenofovir for patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) infection and high HBV DNA level during adefovir therapy. *Hepatology*. 2006 Aug;44(2):318-25.
73. Shi Y, Wu YH, Shu ZY, Zhang WJ, Yang J, Chen Z. Interferon and lamivudine combination therapy versus lamivudine monotherapy for hepatitis B e antigen-negative hepatitis B treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010 Oct; 9 (5): 462-472.
74. Ghany MG, Feld JJ, Zhao X, Heller T, Doo E, Rotman Y, et al. Randomised clinical trial: the benefit of combination therapy with adefovir and lamivudine for chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Mar 26. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05059.x. [Epub ahead of print].
75. Fried MW, Piratvisuth T, Lau GK, Marcellin P, Chow WC, Cooksley G, et al. HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alfa-2a for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008; 47:428-434.
76. Flink HJ, Sprengers D, Hansen BE, Van ZM, de Man RA, Schalm SW, et al. Flares in chronic hepatitis B patients induced by host or the virus? Relation to treatment response during peg-interferon (alpha)-2b therapy. *Gut* 2005;54:1604-1609.
77. Bonino F, Marcellin P, Lau GK, Hadziyannis S, Jin R, Piratvisuth T, et al. Predicting response to peginterferon alpha-2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut* 2007; 56:699-705.
78. Liauw YF. Clinical utility of hepatitis B surface antigen quantitation in patients with chronic hepatitis B: a review. *Hepatology* 2011; 53 (6): 2121-29.
79. Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, Ferenci P, Tabak F, et al. Early on-treatment prediction of response to Peginterferon Alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels. *Hepatology* 2010; 52(2): 454-461.
80. Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CA, Hansen BE, Janssen HL. Prediction of sustained response to peginterferon alfa-2b for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline. *Hepatology* 2010;52:1251-1257.
81. Wiegand J, Hasenclever D, Tillmann HL. Should treatment of hepatitis B depend on hepatitis B virus genotypes? A hypothesis generated from an explorative analysis of published evidence. *Antivir Ther* 2008;13: 211-220.
82. Yuen MF, 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;34:785-791.
83. Cai W, Xie Q, Ana B, Wanga H, Zhou X, et al. On-treatment serum HBsAg level is predictive of sustained off-treatment virologic response to telbivudine in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients. *Journal of Clinical Virology* 2010; 48: 22-26.
84. Lee JM, Ahn SH, Kim HS, Park H, Chang HY, et al. Quantitative hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers in prediction of treatment response to Entecavir. *Hepatology* 2011; 53(5): 1486-93.

85. Fung J, Lai CL, Young J, Wong DKH, Yuen J, et al. Quantitative hepatitis B surface antigen levels in patients with chronic hepatitis B after 2 years of Entecavir treatment. *Am J Gastroenterol* 2011; doi: 10.1038/ajg.2011.253.
86. Piratvisuth T, Marcellin P, Popescu M, Kapprell HP, Rothe V, Lu ZM. Hepatitis B surface antigen: association with sustained response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatol Int* 2011. PMID: 21701902 [Epub ahead of print].
87. Van Nunen AB, Hansen BE, Suh DJ, Lohr HF, Chemello L, Fontaine H, et al. Durability of HBeAg seroconversion following antiviral therapy for chronic hepatitis B: relation to type of therapy and pre-treatment serum hepatitis B virus DNA and alanine aminotransferase. *Gut* 2003;52:420-424.
88. Song B-C, Suh DJ, Lee HC, Chung Y-H, Lee YS. Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea. *Hepatology* 2000;32:803-806.
89. 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;37:748-755.
90. 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;134:405-415.
91. Lampertico P, Vigano P, Manenti E, Iavarone M, Lunghi G, Colombo M. Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotypic resistance to lamivudine. *Hepatology* 2005;42: 1414-1419.
92. Chen Y, Ju T. Comparative meta-analysis of adefovir dipivoxil monotherapy and combination therapy of adefovir dipivoxil and lamivudine for lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Int J Infect Dis.* 2012 Mar;16(3):e152-8. Epub 2012 Jan 4.
93. Reijnders JG, Deterding K, Petersen J, Zoulim F, Santantonio T, Buti M, et al. Antiviral effect of entecavir in chronic hepatitis B: influence of prior exposure to nucleos(t)ide analogues. *J Hepatol.* 2010 Apr;52(4):493-500. Epub 2010 Feb 4.
94. Van Bömmel F, de Man RA, Wedemeyer H, Deterding K, Petersen J, Buggisch P, et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology.* 2010 Jan;51(1):73-80.
95. Lim YS, Lee TH, Heo NY, Shim JH, Lee HC, Suh DJ. Entecavir plus adefovir combination treatment for chronic hepatitis B patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Antivir Ther.* 2012;17(1):53-60.
96. Son CY, Ryu HJ, Lee JM, Ahn SH, Kim DY, Lee MH, et al. Lamivudine plus adefovir vs. entecavir in HBeAg-positive hepatitis B with sequential treatment failure of lamivudine and adefovir. *Liver Int.* 2012 Mar 27. doi: 10.1111/j.1478-3231.2012.02793.x. [Epub ahead of print].
97. 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: 254-265.
98. Liaw Yun, Hepatitis flares and hepatitis B e antigen seroconversion: Implication in anti-hepatitis B virus therapy. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2003;18: 246-52.
99. Xu B, et al. Chronic hepatitis B: A long term retrospective cohort study of disease progression in Shanghai, China. *J Gastroenterol. Hepatol.* 2003;18(12):1345-52.

100. Bevegnu L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 2004;53:744-9.
101. Pan C, Zhang J. Natural history and clinical consequences of hepatitis B virus infection. *Int J Med Sci* 2005;2(1):36-40.
102. Perillo R, Schiff R, Davis G et al. A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine* 1990; 323(5):295-301.
103. Buster E., Hansen B, Buti M, Delwaide J, Niederau C, Michielsen P, Flisiak R, Zondervan P, Schalm S and Janssen H. Peginterferon alpha-2b is safe and effective in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with advanced fibrosis. *Hepatology* 2007;46: 388-394.
104. Janssen A, Schalm S. Treatment of HBe Ag positive chronic hepatitis B with conventional or pegylated interferon. In: Marcellin P. Management of patients with chronic hepatitis. France: APMAHV;2004.p.245-55.
105. Chu C, Liaw Y. Hepatitis B virus-related cirrhosis: natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 2006;26(2):142-52.
106. Liaw Y, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Eng J Med* 2004;351:1521-31.
107. Fung S, Lok A. Management of patients with hepatitis b virus-induced cirrhosis. *J Hepatol* 2005;42:54-64.
108. Buti M, Hadziyannis S, Mthurin P, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) is highly active for treatment of chronic hepatitis B in subjects with cirrhosis (abstract). *Hepatology* 3008;48:33.
109. Reynaud L, Carleo M, Talamo M, Borgia G. Tenofovir and its potential in the treatment of hepatitis B virus. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5:177-85.
110. Lee H, Suh D. Lamivudine therapy for decompensated liver cirrhosis related to hepatitis B virus infection. *Intervirolgy* 2004;46:388-393.
111. Peng C, Chien R, Liaw Y. Hepatitis B virus-related decompensated liver disease: benefits of antiviral therapy. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.033>
112. Chen Y, Chu C, Yeh C. Natural course following the onset of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B: a long term follow up study. *Hepatol Int* 2007;1:267-273.
113. Guan R, Lui H. Treatment of hepatitis B in decompensated liver cirrhosis. *Int J Hepatol* 2011. doi:10.4061/2011/918017.
114. Villeneuve J, Condeary L, 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.
115. Yao F, Bass N. Lamivudine treatment in patients with severely decompensated cirrhosis due to replicating hepatitis B infection. *J Hepatol* 2000;33(2):301-7.
116. Tsubota A, Arase Y, Suzuki Y, Fumitaka S, Sezaki H, Hosaka T, et al. Lamivudine monotherapy for spontaneous severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20(3):426-32.
117. Bae S, Yoon S, Choi J, Jang J, Cho S, Yang J, et al. Timing of lamivudine administration according to Child class in patients with decompensated cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20(10):1527-32.

118. Schiff E, Lai C, Hadziyannis S, Nauhaus P, Terrault N, Colombo M, et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post- liver transplantation patients. *Hepatology* 2003;38(6):1419-27.
119. Shim J, Lee H, Kim K, Lim Y, Chung Y, Lee Y et al. Efficacy of entecavir in treatment-naive patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52(2):176-82.
120. Lange C, Bojunga J, Hofmann W, Wunder K, Mihm U, Zeuzem S, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology* 2009;50(6):2001-6.
121. Liaw Y, Sheen I, Lee C, Akarca U, Papatheodoridis G, Wong F, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emicitarabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology* 2010;53(1):62-72.
122. Farci P. Treatment of Chronic hepatitis D: New advances, old challenges. *Hepatology* 2006;44(3):536-9.
123. Castelnau C, Le Gal F, Ripault M, Pham E, Martinot-Peignoux M, Boyer N. Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: Relevance of quantitative RT-PCR for follow up. *Hepatology* 2006;44(3):728-735.
124. Peters M, Special populations with hepatitis B virus Infection. *Hepatology* 2009;49(5):146-55.
125. Gunsar F, Akarca U, Ersoz G, Kobak A, Karasu Z, Yuce G, et al. Two-year interferon therapy with or without ribavirin in chronic delta hepatitis. *Antivir Ther* 2005;10:721-6.
126. Lau D, Doo E, Park Y, Kleiner D, Schmid P, Kuhns M, et al. Lamivudin for chronic delta hepatitis. *Hepatology* 1999;30(2):546-9.
127. Bellecave P, Gouttenoire J, Gajer M, Brass V, Koutsoudakis G, Blum H, et al. Hepatitis B and C virus coinfection: A novel model system reveals the absence of direct viral interference. *Hepatology* 2009;50(1):46-55.
128. Potthoff A, Wedemeyer H, Boecher W, Gruengreiff K, Kaeser T, Schuchmann M, et al. The HEP-NET B/C co-infection trial: A prospective multicenter study to investigate the efficacy of pegylated interferon-alfa 2b and ribavirin patients with HBV/HCV co-infection. *J Hepatol* 2008;49(5):688-94.
129. Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palu G, et al. Short statement of the first european consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005;42:625-24.
130. Rockstroh J, Bhagani S, Benhamou Y, Bruno R, Mauss S, Peters L, et al. European AIDS clinical study society guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C co-infection in HIV co-infected adults. *HIV Medic* 2008;9(2):82-8.
131. Bzowej N. Hepatitis B therapy in pregnancy. *Current Hepatitis Reports* 2010;9(4):197-204.
132. Anonymous. Antiretroviral Pregnancy Registry. <<http://www.apregistry.com>>
133. Han G, Cao M, Zhao W, Jiang H, Wang C, Bai C. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2011;55(6):1215-1221.
134. Xu M, Cui Y, Wang L, Yang Z, Liang X, Li S, et al. Lamovudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Vir Hepatol* 2008;16(2):94-103.

135. Beasley R, Shiao I, Stevens C, Meng H. Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet* 1975;308(7938):740-741.
136. Yeo W, Johnson P. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006;43(2):209-20.
137. Yeo W, Chan P, Zhong S, Ho M, Steinberg J, Tam J, Hui P, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: A prospective study of 626 patients with identification risk factor. *J Med Virol* 2000;62(3):299-307.
138. Yeo W, Chan P, Ho W, Zee B, Lam K, Lei K, et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-Antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22(5):927-34.
139. Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang J, Hoonagle J, Pucino P, et al. Systematic review: The effect of preventive lamivudine on Hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Int Med* 2008;148:519-528.
140. Tillman H, Hadem J, Leifeld L, Zachou K, Canbay A, Eisenbach C, et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepatitis* 2006;13(4):256-263.
141. Angus P, Patterson S. Liver transplantation for Hepatitis B: What is the Best Hepatitis B immune globulin antiviral regimen?. *Liver Transplantation* 2008;14:15-22.
142. Papatheodoris G, Cholongitas E, Archimandritis A, Burroughs A. Current management of hepatitis B virus infection before and after liver transplantation. *Liver International* 2009;29(9):1294-1305.
143. Markowitz J, Martin P, Conrad A, Markmann J, Seu P, Yersiz H, et al. Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination lamivudine and hepatitis B immune globulin. *Hepatology* 1998;28(2):585-89.
144. Zhen S, Chen Y, Liang T, Lu A, Wang W, Shen Y, Xiang M. Prevention of Hepatitis B recurrence after liver transplantation using lamivudine or lamivudine combined with Hepatitis B immunoglobulin prophylaxis. *Liver Transplantation* 2006;12:253-258.
145. Mast E, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of Hepatitis B virus infection in United States: Recommendations of advisory committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2006;55(16):1-25
146. Budi W, Djauzi S. Imunisasi dewasa. Dalam: Sudoyo A, Setiyohadi B, Alwi I, Simandibrata M, Setiati S. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jakarta: Interna Publishing. 2009.
147. World Health Organization. Aide-memoire for a strategy to protect health workers from infection with bloodborne viruses. Geneva: 2003.
148. Federal Bureau of Prison. Medical management of exposures: HIV, HBV, HCV, human bites and sexual assaults. 2009. downloaded from <http://www.bop.gov/news/medresources.jsp>.
149. Wedemwywer H. Prophylaxis and vaccination of viral hepatitis in *Hepatology: a clinical textbook*. Dusseldorf: Flying Publisher. 2009. p 99-113

Daftar Nama Anggota PPHI yang Menghadiri Pertemuan Penyusunan Konsensus Nasional Penatalaksanaan Hepatitis B di Indonesia 2012

Adboard Meeting Hepatitis B di Jakarta, 30 Juni 2012

Prof. dr. Sjaifoellah Noer, MD, SpPD-KGEH
Prof. dr. Ali Sulaiman, PhD, SpPD-KGEH, FACC
Prof. dr. Nurul Akbar, SpPD-KGEH
Prof. dr. LA. Lesmana, PhD, SpPD-KGEH, FACC, FACP
Dr. dr. Rino Alvani Gani, SpPD-KGEH
Dr. dr. C. Rinaldi A. Lesmana, SpPD-KGEH, FACP
dr. Unggul Budihusodo, SpPD-KGEH
Prof. Dr. dr. Siti Aminah Abdurachman, SpPD-KGEH
dr. Ali Djumhana, SpPD-KGEH
Prof. dr. Lukman Hakim Zain, SpPD-KGEH
dr. Fuad Bakry, SpPD-KGEH
dr. Putut Bayupurnama, SpPD-KGEH
dr. Bradley Jimmy Waleleng, SpPD-KGEH
Prof. dr. Nelly Tendean Wenas, SpPD-KGEH

Pertemuan Tim Penyusun dengan Perwakilan Cabang PPHI se-Indonesia di Jakarta, 2 September 2012

Dr. dr. Rino Alvani Gani, SpPD-KGEH (Ketua Umum PB-PPHI)
dr. Irsan Hasan, SpPD-KGEH (Sekretaris Jenderal PB-PPHI)
dr. Andri Sanityoso, SpPD-KGEH (PB-PPHI)
Dr. dr. C. Rinaldi A. Lesmana, SpPD-KGEH, FACP (PB-PPHI)
dr. Azzaki Abubakar, SpPD (PPHI Cabang Nanggroe Aceh Darussalam)
dr. Arnelis, SpPD-KGEH (PPHI Cabang Padang)
dr. Lianda Siregar, SpPD-KGEH (PPHI Cabang Jakarta)
dr. Supriono, SpPD-KGEH (PPHI Cabang Malang)
Prof. dr. Lukman Hakim Zain, SpPD-KGEH (PPHI Cabang Medan)
dr. Andi Zainal, SpPD-KGEH (PPHI Cabang Pekanbaru)
dr. Ali Imron Yusuf, SpPD-KGEH (PPHI Cabang Lampung)
dr. Ali Djumhana, SpPD-KGEH (PPHI Cabang Bandung)
dr. Hery Djagat Purnomo, SpPD-KGEH (PPHI Cabang Semarang)
dr. Paulus Kusnanto, SpPD-KGEH (PPHI Cabang Surakarta)
dr. Putut Bayupurnama, SpPD-KGEH (PPHI Cabang Yogyakarta)

dr. Andi Baji, SpPD (PPHI Cabang Samarinda)
dr. Achmad Soefyani, SpPD-KGEH (PPHI Cabang Banjarmasin)
dr. Fardah Akil, SpPD-KGEH (PPHI Cabang Makassar)
dr. Bradley Jimmy Waleleng, SpPD-KGEH (PPHI Cabang Manado)
dr. Suyata, SpPD-KGEH (PPHI Cabang Palembang)
dr. Titong Sugihartono, SpPD-KGEH (PPHI Cabang Surabaya)
dr. I Gusti Agung Suryadarma, SpPD-KGEH (PPHI Cabang Denpasar)
dr. Haris Widita, SpPD-KGEH (PPHI Cabang Mataram)

Pencetakan Buku Konsensus ini dibantu oleh :



PT. NOVARTIS INDONESIA

