



KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/322/2019
TENTANG
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA
HEPATITIS B
DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA,

Menimbang : a. bahwa Hepatitis B adalah suatu masalah kesehatan utama di dunia pada umumnya dan Indonesia khususnya;

b. bahwa untuk meningkatkan pelayanan kesehatan masyarakat melalui peningkatan kualitas hidup dan kesintasan hidup pasien yang terinfeksi VHB perlu di disusun suatu Pedoman Nasional Penanganan dan Pencegahan Hepatitis B di Indonesia;

c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Keputusan Menteri Kesehatan tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Hepatitis B;

Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 29 Tahun 2004 tentang Praktik Kedokteran (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2004 Nomor 116, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 4431);

2. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun

- 2009 Nomor 144, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5063);
3. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2014 tentang Tenaga Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 298, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5607);
 4. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 269/Menkes/Per/III/2008 tentang Rekam Medis;
 5. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1438/Menkes/Per/IX/2010 tentang Standar Pelayanan Kedokteran (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2010 Nomor 464);
 6. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 2052/Menkes/Per/X/2011 tentang Izin Praktik dan Pelaksanaan Praktik Kedokteran (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2011 Nomor 671);
 7. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 64 Tahun 2015 tentang Organisasi dan Tata Kerja Kementerian Kesehatan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2015 Nomor 1508) sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 30 Tahun 2018 tentang Perubahan atas Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 64 Tahun 2015 tentang Organisasi dan Tata Kerja Kementerian Kesehatan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2018 Nomor 945);

Memperhatikan : Surat Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia (PPHI) Nomor 094/EKST/PPHI/XI/2018 tanggal 13 November 2018

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN TENTANG PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA HEPATITIS B.

- KESATU : Mengesahkan dan memberlakukan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Hepatitis B.
- KEDUA : Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Hepatitis B, yang selanjutnya disebut PNPB Hepatitis B merupakan pedoman bagi dokter sebagai pembuat keputusan klinis di fasilitas pelayanan kesehatan, institusi pendidikan, dan kelompok profesi terkait.
- KETIGA : PNPB Hepatitis B sebagaimana dimaksud dalam Diktum KEDUA tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Keputusan Menteri ini.
- KEEMPAT : PNPB Hepatitis B sebagaimana dimaksud dalam Diktum KETIGA harus dijadikan acuan dalam penyusunan standar prosedur operasional di setiap fasilitas pelayanan kesehatan.
- KELIMA : Kepatuhan terhadap PNPB Hepatitis B sebagaimana dimaksud dalam Diktum KETIGA bertujuan memberikan pelayanan kesehatan dengan upaya terbaik.
- KEENAM : Penyesuaian terhadap pelaksanaan PNPB Hepatitis B dapat dilakukan oleh dokter hanya berdasarkan keadaan tertentu yang memaksa untuk kepentingan pasien, dan dicatat dalam rekam medis.
- KETUJUH : Menteri Kesehatan, gubernur, dan bupati/wali kota melakukan pembinaan dan pengawasan terhadap pelaksanaan PNPB Hepatitis B dengan melibatkan organisasi profesi.
- KEDELAPAN : Keputusan Menteri ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 10 Juni 2019

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd

NILA FARID MOELOEK

LAMPIRAN
KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN
NOMOR HK.01.07/MENKES/322/2019
TENTANG
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN
KEDOKTERAN TATA LAKSANA
HEPATITIS B

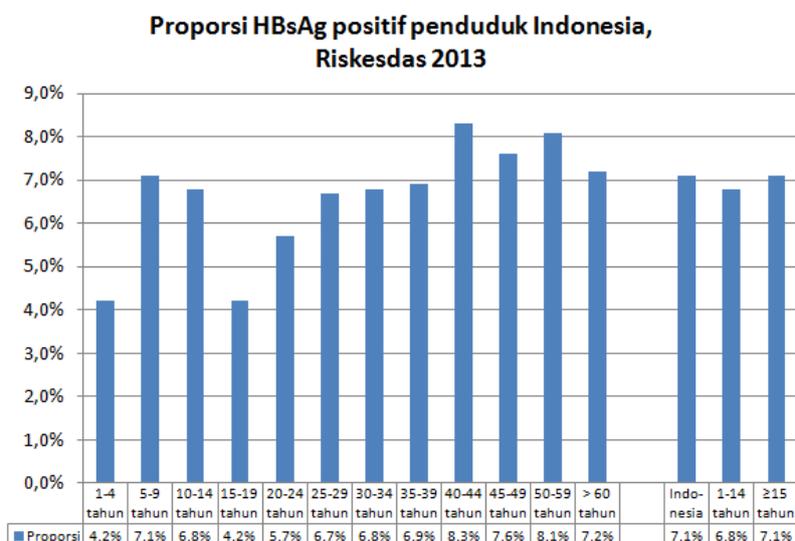
BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

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.

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. 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. Riset Kesehatan Dasar pada tahun 2013 menunjukkan proporsi HBsAg positif sebesar 7,1%. Secara genotip, virus hepatitis B di Indonesia kebanyakan merupakan virus dengan genotip B (66%), diikuti oleh C (26%), D (7%) dan A (0.8%).



Gambar 1. Proporsi HBsAg positif penduduk Indonesia.

Transmisi hepatitis B dapat menyebar secara vertikal (dari ibu ke anak) atau horizontal (dari satu individu ke individu lainnya). Pada daerah yang endemik, transmisi umumnya secara vertikal, terutama saat masa perinatal dan 95% bayi yang tertular saat masa perinatal akan menjadi hepatitis B kronik. Sementara itu, transmisi secara horizontal dapat melalui tranfusi darah, jarum suntik yang tercemar, pisau cukur, tatto, atau transplantasi organ.

Dalam rangka menurunkan penularan Hepatitis B dari ibu ke anak, Kementerian Kesehatan RI mengeluarkan Permenkes Nomor 52 Tahun 2017 tentang Pedoman Eliminasi Penularan HIV, Sifilis, dan Hepatitis B dari Ibu ke Anak, dengan target eliminasi pada tahun 2022. Penyelenggaraan eliminasi tersebut dilakukan melalui kegiatan promosi kesehatan, surveilans kesehatan, deteksi dini, dan atau penanganan kasus. Deteksi dini dilakukan dengan *rapid diagnostic test* (RDT) pada ibu hamil paling sedikit satu kali pada masa kehamilan di pelayanan kesehatan yang memiliki standar diagnostik tersebut.

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. Sementara insidensi kumulatif KHS pada pasien dengan hepatitis B yang sudah mengalami sirosis mencapai 21% pada pemantauan 6 tahun.

B. Permasalahan

1. Prevalensi infeksi VHB masih tinggi di dunia, terutama di negara berkembang seperti di Indonesia, dengan prevalensi mencapai 5-10%
2. Tingginya transmisi hepatitis B secara vertikal di Indonesia
3. Deteksi infeksi VHB seringkali terlambat, sehingga pasien sudah jatuh ke tahap sirosis maupun karsinoma hepatoseluler dan penanganan menjadi terlambat
4. Munculnya resistensi terhadap obat-obat analog nukleos(t)ida yang menjadi tantangan dalam terapi infeksi VHB
5. Tingginya biaya pemeriksaan dan ketersediaan alat pemeriksaan yang terbatas

C. Tujuan

1. Tujuan Umum

Meningkatkan pelayanan kesehatan masyarakat melalui peningkatan kualitas hidup dan kesintasan hidup pasien yang terinfeksi VHB.

2. Tujuan Khusus

- a. Menurunkan angka morbiditas dan mortalitas pasien yang terinfeksi VHB
- b. Mencegah perkembangan penyakit menjadi penyakit hati lanjut, yaitu sirosis, karsinoma hepatoselular, dan kematian
- c. Eradikasi dan pencegahan transmisi virus melalui vaksinasi dan terapi
- d. Membantu dokter dan pelayanan kesehatan dalam memberikan pelayanan berbasis bukti untuk penanganan infeksi VHB

D. Sasaran

1. Seluruh tenaga kesehatan yang terlibat dalam pengelolaan infeksi VHB
2. Pembuat kebijakan di lingkungan rumah sakit, institusi pendidikan, serta kelompok profesi terkait

BAB II METODOLOGI

A. Penelusuran Pustaka dan Telaah Klinis

Naskah PNPk ini berasal dari Konsensus Nasional Penatalaksanaan Hepatitis B dan disusun berdasarkan telaah literatur terbaru. Data-data ini mulai dikumpulkan sejak bulan Juli tahun 2016. 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:

1. Pembahasan pada *Adboard Meeting* Hepatitis B pertama di Jakarta pada tanggal 24 Juli 2016.
2. Pembahasan pada *Adboard Meeting* Hepatitis B ke dua di Bogor pada tanggal 2 April 2017.
3. Pembahasan pada *Adboard Meeting* Hepatitis B ke tiga di Jakarta pada tanggal 8 Juli 2017.
4. Persetujuan *draft* akhir oleh Perwakilan Cabang PPHI se-Indonesia pada bulan Agustus 2017.

Hasil akhir dari seluruh pertemuan tersebut disepakati menjadi Konsensus Nasional Penatalaksanaan Hepatitis B di Indonesia tahun 2017 dan diluncurkan pada acara *The 10th Liver Update* di Hotel Shangri-La Jakarta pada tanggal 19 Agustus 2017.

B. Derajat Rekomendasi

Derajat rekomendasi yang digunakan dalam PNPk ini menggunakan sistem *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE). Derajat rekomendasi dibagi menjadi lemah atau kuat berdasarkan kualitas bukti-bukti yang mendukung dan keseimbangan antara akibat yang diinginkan maupun tidak diinginkan dari suatu langkah penatalaksanaan infeksi VHB. Derajat rekomendasi berdasarkan sistem GRADE dapat dilihat pada Tabel 1.

Terdapat empat determinan untuk rekomendasi kuat, yaitu keseimbangan antara efek yang diinginkan dan tidak diinginkan, kualitas bukti, nilai dan preferensi, dan biaya (alokasi sumber dana).

Semakin besar perbedaan antara efek yang diinginkan dan tidak diinginkan, semakin besar kemungkinan rekomendasi kuat diberikan. Semakin tinggi kualitas bukti, semakin mungkin rekomendasi kuat diberikan. Semakin bervariasi nilai-nilai yang berlaku di masyarakat, semakin lemah rekomendasi yang diberikan. Semakin tinggi biaya intervensi, semakin lemah rekomendasi yang diberikan.

Tabel 1. Sistem grading rekomendasi, diadaptasi dari sistem GRADE.

Kualitas Bukti		
Tinggi	Penelitian selanjutnya diperkirakan tidak mempengaruhi estimasi efek yang telah direkomendasikan saat ini.	A
Sedang	Penelitian selanjutnya dapat memiliki peranan penting dan mungkin mengubah rekomendasi saat ini.	B
Rendah	Penelitian selanjutnya memiliki dampak yang sangat penting dan sangat mungkin mengubah rekomendasi saat ini.	C
Rekomendasi		
Kuat	Rekomendasi telah mempertimbangkan kualitas bukti, <i>outcome</i> pasien, dan biaya.	1
Lemah	Terdapat variasi preferensi yang luas. Rekomendasi yang dibuat cukup lemah, membutuhkan biaya atau sumber daya yang tinggi.	2

BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Perjalanan Penyakit

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.

B. Diagnosis

Diagnosis hepatitis B ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Sebagian besar pasien dengan infeksi kronik VHB baru akan menimbulkan gejala saat kondisi kerusakan hati semakin parah.

1. *Manifestasi Gejala Infeksi Hepatitis B*

a. Infeksi VHB Akut

Sekitar 70% pasien dengan infeksi akut VHB menunjukkan gejala subklinis atau hepatitis non-ikterus. Masa inkubasi virus terjadi selama 1-4 bulan. Memasuki periode prodromal, sindrom *serum sickness-like* mulai muncul dan diikuti dengan malaise, anoreksia, mual, rasa tidak nyaman pada perut

bagian kanan atas, dan pada sebagian pasien menunjukkan demam, muntah, dan ikterus. Gejala klinis dan ikterus umumnya hilang setelah 1-3 bulan. Gejala lemah pada sebagian pasien akan bertahan walaupun kadar serum ALT telah normal. Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan hepatomegali, ikterus, dan demam dengan suhu yang rendah. Sebagian kecil pasien dapat ditemukan splenomegali dan *spider nevi*

b. Infeksi VHB Kronik

Sebagian besar pasien dengan infeksi kronik VHB tidak merasakan gejala. Sebagian pasien merasakan kelemahan maupun rasa tidak nyaman pada perut bagian kanan atas. Pada kasus eksaserbasi infeksi kronik VHB, pasien dapat bersifat asimtomatik maupun menunjukkan gejala yang menyerupai infeksi akut. Pada kasus yang jarang, dekompensasi hati terjadi pada kondisi ini. Pemeriksaan fisik dapat menunjukkan hasil yang normal maupun adanya stigmata dari penyakit hati kronik dan hepatomegali yang ringan. Pada pasien dengan sirosis, limpa dapat teraba dan terdapat gejala gagal hati seperti ikterus, edema tungkai, asites, dan ensefalopati.

Anamnesis pasien dengan faktor risiko merupakan hal penting dalam diagnosis infeksi VHB. Pasien-pasien dengan faktor resiko merupakan kandidat untuk dilakukannya penapisan infeksi. Faktor risiko seseorang infeksi VHB antara lain:

- 1) Lahir dari daerah endemis infeksi VHB
- 2) Belum pernah mendapatkan vaksinasi dan lahir dari orang tua yang tinggal di daerah endemis hepatitis B
- 3) Berhubungan seksual dengan penderita hepatitis B
- 4) Laki-laki yang berhubungan seksual dengan laki-laki
- 5) Pengguna narkoba suntik
- 6) Terinfeksi HIV
- 7) Sedang menjalani hemodialisis
- 8) Menjalani kemoterapi maupun terapi supresi lainnya

2. Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang bertujuan untuk mengkonfirmasi diagnosis infeksi VHB, menentukan derajat keparahan penyakit hati, dan menentukan indikasi terapi. Pemeriksaan penunjang pada infeksi VHB terdiri dari pemeriksaan laboratorium, pemeriksaan pencitraan, hingga pemeriksaan histologi. Laboratorium yang melakukan pemeriksaan di atas harus melakukan pemantapan mutu internal dan eksternal.

a. Pemeriksaan Serologi Infeksi VHB

1) HBsAg dan anti-HBs

Merupakan antigen permukaan virus yang berasal dari protein pembungkus virus. HBsAg yang positif merupakan ciri khas infeksi VHB. HBsAg dapat terdeteksi 1-10 minggu setelah paparan akut VHB atau 2-6 minggu sebelum onset gejala muncul maupun peningkatan ALT. Pada pasien yang sembuh dari infeksi, HBsAg akan tidak terdeteksi setelah 4-6 bulan dan diikuti dengan kehadiran anti-HBs. HBsAg yang positif selama lebih dari 6 bulan merupakan kriteria diagnosis infeksi hepatitis B kronik.

2) HBcAg dan anti-HBc

HbcAg merupakan protein inti dari virus dan diselimuti oleh HBsAg sehingga tidak terdeteksi di serum. Anti-HBc terhadap protein inti dan dapat terdeteksi pada serum. Pada infeksi akut, anti-HBc didominasi oleh kelompok IgM dan merupakan marker infeksi akut VHB. IgM anti-HBc akan menurun kadarnya pada saat fase penyembuhan dan IgG anti-HBc akan meningkat. Pada sebagian pasien IgM anti-HBc tetap terdeteksi dalam jumlah yang kecil pada infeksi kronik VHB. Pada eksaserbasi infeksi VHB kronik, IgM anti-HBc akan meningkat sehingga menyerupai infeksi akut VHB.

3) HBeAg dan anti-HBe

HBeAg yang positif menandakan bahwa virus sedang aktif dalam replikasi. Serokonversi HBeAg menjadi anti-HBe umumnya ditandai dengan menurunkan kadar DNA VHB.

b. Pemeriksaan DNA VHB

Terdeteksinya DNA VHB merupakan tanda viremia dan status infeksi virus hepatitis B. DNA VHB dideteksi menggunakan teknik *real-time PCR assays*. DNA VHB dapat terdeteksi 2-3 minggu sebelum munculnya HBsAg.

c. Pemeriksaan Penunjang Untuk Menentukan Derajat Kerusakan Hati

Kerusakan hati dapat ditentukan baik dengan pemeriksaan biokimia, pencitraan, maupun dengan biopsi. Pemeriksaan biokimia yang dilakukan antara lain: SGOT/SGPT, GGT, alkali fosfatase, bilirubin, albumin, globulin serum, pemeriksaan darah lengkap, dan PT/APTT.

Pemeriksaan pencitraan yang umumnya digunakan adalah USG. Pada hati yang mengalami fibrosis, penetrasi gelombang USG pada parenkim berkurang, meningkatkan *echogenicity* pada parenkim, dan penurunan gambaran vascular. Sedangkan pada sirosis, USG akan menunjukkan gambaran perubahan distribusi volume hati, nodularitas pada permukaan hati, dan perubahan karakteristik struktur hati dimana gambaran fisura hepatic menjadi lebih tegas, gambaran lebih bersifat heterogen, dan cenderung kasar.

Metode pemeriksaan fibrosis lainnya adalah menggunakan *transient elastography*. Metode ini bersifat non-invasif dan menggunakan gelombang untuk menghitung kekakuan dari hati. Hasil dari pemeriksaan ini dijabarkan dalam satuan *kilopascals* (kPa). Hasil dari pemeriksaan ini kemudian disetarakan dengan skor METAVIR. Pasien dikatakan fibrosis signifikan (METAVIR \geq F2) pada 7.9 kPa, fibrosis lanjut (METAVIR \geq F3) pada \geq 8.8 kPa, dan sirosis (METAVIR \geq F4) pada \geq 11.7 kPa. Perlu diperhatikan bahwa berbagai alat *transient elastography* dapat memiliki nilai batas yang berbeda-beda.

Pemeriksaan fibrosis secara histologis dilakukan melalui biopsi hati. Biopsi hati merupakan standar emas untuk pemeriksaan gangguan hati dan tes paling spesifik untuk menilai

Diagnosis hepatitis B dapat ditegakkan dari anamnesis, pemeriksaan fisik yang sesuai, dan pemeriksaan penunjang yang meliputi pemeriksaan serologi, pemeriksaan jumlah virus (DNA VHB), USG, transient elastografi, dan biopsi

perjalanan, maupun *grading* dan *staging* penyakit hati tertentu.

Kriteria Diagnosis Infeksi VHB
<i>Hepatitis B Kronik</i>
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 persisten maupun intermiten
4. Biopsi hati yang menunjukkan hepatitis kronik dengan derajat nekroinflamasi sedang sampai berat
<i>Pengidap Inaktif</i>
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
<i>Resolved Hepatitis Infection</i>
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

C. Terapi

1. 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.

2. Tujuan Akhir Terapi

Penatalaksanaan hepatitis B secara umum memiliki tujuan untuk eradikasi infeksi virus hepatitis B melalui vaksinasi, terapi, dan pencegahan transmisi, sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup dan kesintasan pasien yang terinfeksi. Terapi juga diberikan untuk mencegah perkembangan penyakit, progresi penyakit menjadi sirosis, sirosis dekompensta, penyakit hati lanjut, karsinoma hepatoselular, dan kematian, sekaligus mencegah terjadinya transmisi virus. Mengacu pada tujuan ini, dapat ditetapkan beberapa target terapi, yaitu target ideal, memuaskan, dan diinginkan (Tabel 2).

Tabel 2. Target Terapi Hepatitis B Kronik.

Target	Deskripsi
Target ideal (<i>ideal endpoint</i>)	Hilangnya HBsAg, dengan atau tanpa serokonversi anti-HBs.
Target memuaskan (<i>satisfactory endpoint</i>)	Tidak ditemukannya relaps klinis setelah terapi dihentikan pada pasien HBeAg positif (disertai serokonversi anti HBe yang bertahan) dan pada pasien HBeAg negatif.
Target diinginkan (<i>desirable endpoint</i>)	Penekanan HBV DNA yang bertahan selama terapi jangka panjang untuk pasien HBeAg positif yang tidak mencapai serokonversi anti HBe dan pada pasien HBeAg negatif.

Sebuah studi dari Hongkong menunjukkan bahwa sangat penting bagi pasien hepatitis B untuk mencapai hilangnya HBsAg sebelum mencapai usia 50 tahun. Pasien yang sudah mengalami serokonversi di bawah usia 50 tahun memiliki risiko progresi penyakit yang hampir tidak ada (RR = 0,34 IK 95% 0,20-0,56, $p < 0,001$), sedangkan pasien yang mengalami serokonversi di atas usia 50 tahun atau sirosis tetap memiliki risiko terjadinya karsinoma hepatoselular dengan masing-masing RR 9,00 (IK 95% 2,17-37,33) dan 8,24 (IK 95% 4,1-16,59). Data lain dari Indonesia menunjukkan

bahwa kelompok pasien dengan DNA VHB tidak terdeteksi, tetapi dengan HBsAg tetap terdeteksi memiliki risiko kejadian KHS 10 kali lebih besar dibandingkan dengan pasien HBsAg negatif.

Pada pengalaman praktis, hilangnya HBsAg sebagai tujuan terapi ideal seringkali sulit untuk dicapai sehingga terapi hanya difokuskan pada tujuan memuaskan dan diinginkan. Meskipun demikian, terdapat kelompok pasien yang memiliki kebutuhan khusus, misalnya untuk melanjutkan sekolah atau mendapatkan pekerjaan. Dengan demikian, penetapan tujuan akhir pengobatan perlu disesuaikan dan dibuat dengan tetap mempertimbangkan kebutuhan pasien.

Tujuan terapi hepatitis B secara umum adalah supresi infeksi virus jangka panjang. Tujuan akhir pengobatan dapat disesuaikan dengan mempertimbangkan kebutuhan pasien

3. 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 10-10 kopi/mL memiliki risiko relatif 2.4, pasien dengan DNA VHB antara 10-10 kopi/mL memiliki risiko relatif 5.4, dan pasien dengan DNA VHB > 10 kopi/mL memiliki risiko relatif 6.7. Pasien yang memiliki kadar DNA VHB > 10 kopi/mL juga memiliki risiko KHS 3-15 kali lipat lebih tinggi daripada mereka yang memiliki kadar DNA VHB <10 kopi/mL. 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. 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. 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.

Pedoman terbaru saat ini mendukung indikasi mulai terapi untuk dilakukan secara lebih agresif. Indikasi dimulainya terapi bergantung pada status HBeAg, kadar HBV DNA, kadar ALT, dan derajat fibrosis. Batasan nilai ALT ditentukan berdasarkan kadar batas atas nilai normal / *upper limit normal* (ULN), bukan nilai absolut, mengingat tidak semua laboratorium di Indonesia menggunakan reagen yang sama, disamping nilai ini juga dipengaruhi oleh suhu pemeriksaan.

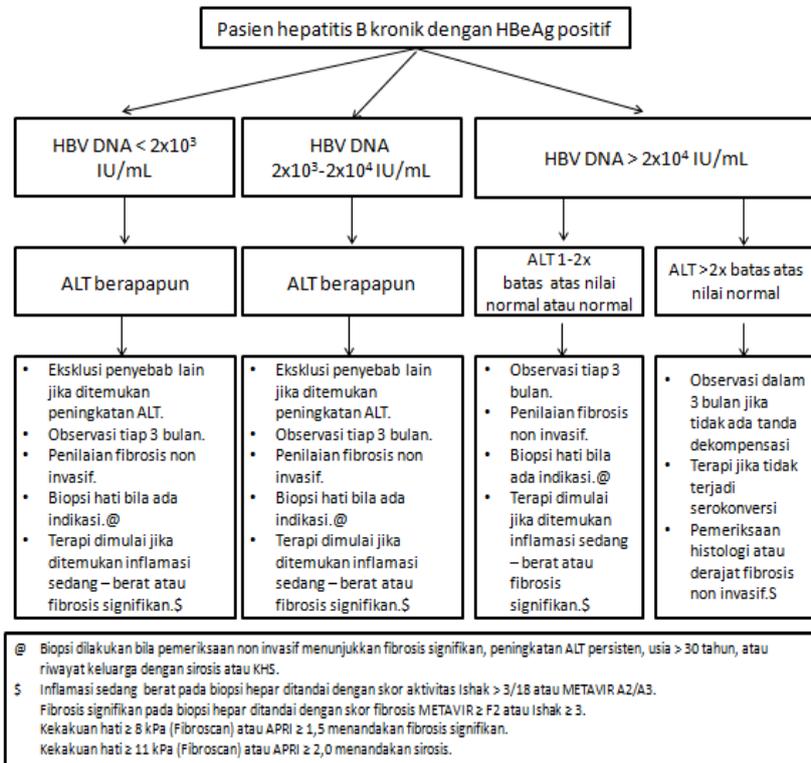
Derajat fibrosis memegang peranan penting dalam dimulainya terapi. Saat ini, metode yang paling baik untuk pemeriksaan histologis adalah biopsi hati, prosedur ini tidak nyaman dan tidak praktis bila digunakan sebagai alat pemantau. Terdapat beberapa laporan yang menyatakan bahwa metode noninvasif seperti *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. Dengan

demikian, penilaian fibrosis direkomendasikan menggunakan metode non invasif.

Biopsi hati dalam hal ini dapat dilakukan apabila ditemukan fibrosis non signifikan pada pemeriksaan non invasif, elevasi persisten ALT, usia > 30 tahun, atau riwayat keluarga dengan sirosis atau karsinoma hepatoselular. Untuk Indonesia, dilakukan 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. Secara umum terapi dapat dimulai apabila ditemukan inflamasi sedang – berat (ditandai dengan hasil biopsi skor aktivitas Ishak >3/18 atau skor METAVIR A2–A3) atau fibrosis signifikan (ditandai dengan hasil biopsi skor fibrosis METAVIR ≥F2 atau Ishak ≥3, hasil *liver stiffness* berdasarkan pemeriksaan *transient elastography* ≥ 8 kPa, atau skor APRI ≥ 1,5), terlepas dari hasil pemeriksaan penunjang lainnya.

Indikasi terapi hepatitis B kronik dibedakan atas terapi pada kelompok pasien non sirosis dengan HBeAg positif, pasien non sirosis dengan HBeAg negatif, dan pasien sirosis. Indikasi terapi pada pasien HBeAg positif adalah sebagai berikut:

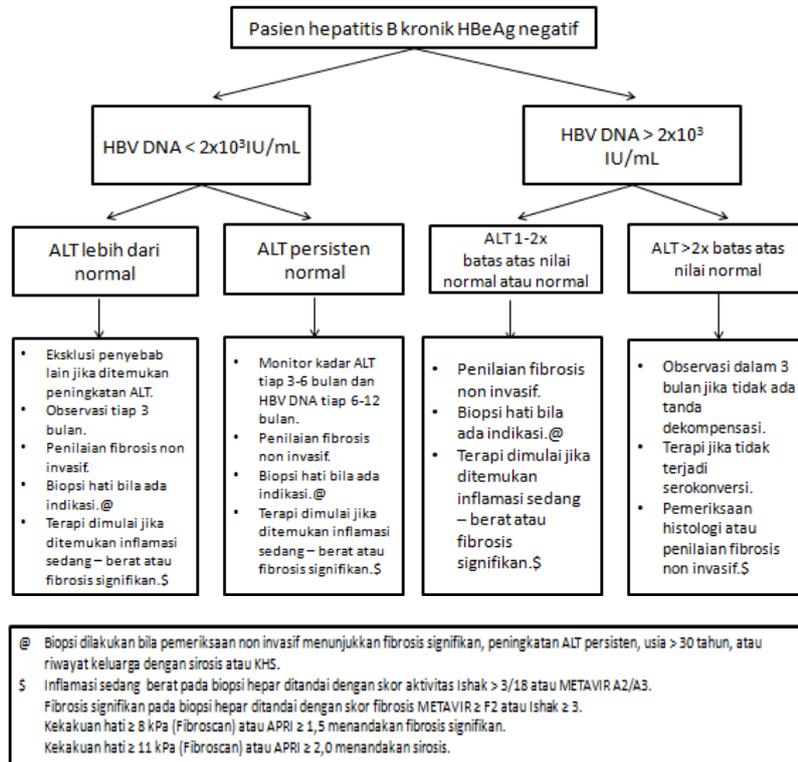
- a. HBV DNA > 2 x 10⁴ IU/mL dengan kadar ALT >2x batas atas nilai normal / ULN: dapat dilakukan observasi selama 3 bulan apabila tidak terdapat risiko kondisi dekompensasi, terapi dapat dimulai apabila tidak terjadi serokonversi.
- b. HBV DNA > 2 x 10⁴ IU/mL dengan kadar ALT normal atau 1-2x batas atas nilai normal / ULN: observasi setiap 3 bulan, terapi dapat dimulai apabila ditemukan inflamasi sedang – berat atau fibrosis signifikan.
- c. HBV DNA < 2 x 10⁴ IU/mL dengan kadar ALT berapapun: observasi setiap 3 bulan, terapi dimulai apabila ditemukan inflamasi sedang – berat atau fibrosis signifikan, eksklusif penyebab lain apabila ditemukan peningkatan kadar ALT.



Gambar 2. Indikasi Terapi pada Pasien HBeAg Positif.

Indikasi terapi pada pasien HBeAg negatif adalah sebagai berikut:

- HBV DNA > 2×10^3 IU/mL dengan kadar ALT >2x batas atas nilai normal / ULN: dapat dilakukan observasi selama 3 bulan apabila tidak terdapat risiko kondisi dekompensasi, terapi dapat dimulai apabila tidak terjadi serokonversi.
- HBV DNA > 2×10^3 IU/mL dengan kadar ALT normal atau 1-2x batas atas nilai normal / ULN: terapi dapat dimulai apabila ditemukan inflamasi sedang – berat atau fibrosis signifikan.
- HBV DNA < 2×10^3 IU/mL dengan kadar ALT lebih dari normal: observasi setiap 3 bulan, terapi dimulai apabila ditemukan inflamasi sedang – berat atau fibrosis signifikan, eksklusi penyebab lain apabila ditemukan peningkatan kadar ALT.
- HBV DNA < 2×10^3 IU/mL dengan kadar ALT persisten normal: monitor kadar ALT setiap 3-6 bulan dan HBV DNA setiap 6-12 bulan, terapi dimulai apabila ditemukan inflamasi sedang – berat atau fibrosis signifikan.



Gambar 3. Indikasi Terapi pada Pasien HBeAg Negatif.

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.

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

4. Pilihan Terapi

Sampai sekarang telah terdapat setidaknya 2 jenis obat hepatitis B yang diterima secara luas, yaitu golongan interferon (pegylated interferon α -2a 90-180 μ g 1 kali per minggu, maupun pegylated interferon α -2b 1-1,5 μ g/kg 1 kali per minggu) dan golongan analog nukleos(t)ida. Golongan analog nukleos(t)ida ini lebih jauh lagi terdiri atas lamivudin 100 mg, adefovir 10 mg, entecavir 0,5 mg, telbivudin 600 mg, dan tenofovir 300 mg. Semua jenis obat tersebut telah tersedia dan beredar di Indonesia. 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

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.

Rekomendasi lini pertama untuk terapi hepatitis B kronik saat ini terdiri dari pegylated interferon, entecavir, atau tenofovir. Pada pasien non sirosis yang menginginkan terapi untuk jangka waktu tertentu, terapi yang lebih direkomendasikan adalah Peg-IFN. Rekomendasi lini kedua sebagai alternatif terapi hepatitis B antara lain lamivudin, adefovir, dan telbivudin.

Meskipun demikian, sampai saat ini belum bisa diputuskan pilihan terapi mana yang paling unggul untuk semua pasien. Pada praktik sehari-hari, pasien tetap perlu ditawarkan untuk menggunakan analog nukleosida maupun peg-IFN. Pemilihan strategi terapi yang digunakan harus disesuaikan dengan kondisi individu tiap pasien dan target terapi yang ingin dicapai. Faktor terpenting yang harus diperhatikan adalah tidak adanya resistensi dalam penggunaan jangka panjang. Terdapat beberapa faktor yang dapat digunakan dalam pemilihan obat, di antaranya keinginan pasien untuk terapi jangka pendek,antisipasi efek samping terapi, komorbiditas yang menjadi kontraindikasi terapi, resistensi pada regimen tertentu, keinginan berkeluarga atau hamil, genotipe VHB, dan harga pengobatan. Misalnya, apabila terdapat kebutuhan khusus untuk mencapai hilangnya HBsAg, terdapat kesulitan untuk pembiayaan pengobatan jangka panjang, atau terdapat masalah kepatuhan terapi jangka panjang, Peg-IFN lebih diutamakan. Sebaliknya, apabila ditargetkan untuk memperoleh kondisi tidak terdeteksinya HBV DNA lebih cepat dan pasien tidak bersedia untuk menghadapi efek samping obat dari Peg-IFN, dapat disarankan terapi menggunakan analog nukleosida.

Pilihan terapi yang dapat diberikan pada pasien hepatitis B adalah peg-interferon dan analog nukleos(t)ida. Rekomendasi lini pertama untuk terapi hepatitis B kronik adalah Peg-interferon, entecavir atau tenofovir

5. Terapi dengan Analog Nukleos(t)ida

a. *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 naif. Entecavir diberikan secara oral dengan dosis 0,5 mg/hari untuk pasien naif 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.

1) 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. 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.

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. 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.

2) 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. 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.

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. 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. 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.

Dapat disimpulkan entecavir dapat diberikan pada keadaan sebagai berikut:

- a) Pasien hepatitis B naïf.
- b) Pasien dengan hepatitis B kronik dan sirosis.

Entecavir tidak disarankan untuk diberikan pada keadaan sebagai berikut:

- a) Pasien hepatitis B yang resisten terhadap entecavir.

b. *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.

Rekomendasi internasional saat ini mulai memasukkan Tenofovir alafenamide fumarate (TAF) sebagai salah satu alternatif terapi. TAF (dosis 25 mg) merupakan prodrug dari tenofovir, dengan efektivitas sebanding dan stabilitas plasma yang lebih baik, namun dengan paparan sistemik yang lebih rendah dibandingkan dengan tenofovir. Dengan demikian, TAF dapat dijadikan sebagai alternatif terapi untuk TDF dengan risiko efek samping yang lebih rendah. Hingga saat ini TAF belum tersedia di Indonesia.

1) 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. 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.

2) 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. 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.

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. Dari penelitian lain juga terbukti adanya hasil yang baik pada pasien yang diganti obatnya ke tenofovir setelah gagal dengan terapi adefovir 1 tahun. 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. 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:

- a) Pasien hepatitis B naif.
- b) Pasien dengan hepatitis B kronik dan sirosis.

Tenofovir tidak disarankan untuk diberikan pada keadaan sebagai berikut:

- a) Pasien hepatitis B yang resisten terhadap entecavir.
- b) Pasien hepatitis B dengan gangguan ginjal.

c. 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.

1) 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. 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

($p < 0.001$). 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. Serokonversi HBeAg umumnya dicapai pada pasien dengan ALT yang tinggi. 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.

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. 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. Bila dibandingkan dengan interferon, lamivudin juga memiliki angka serokonversi HBsAg yang jauh lebih kecil. 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. Selain itu, relaps bisa

terjadi pada kira-kira 50% pasien dalam 5 tahun setelah penghentian terapi lamivudin.

2) 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%, $p=0.006$). 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%). 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.

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 kopi/mL dan ALT >2x batas atas normal. Kelompok ini berhasil mencapai angka DNA VHB <10 kopi/mL sampai 76.5% pada terapi 5 tahun, jauh lebih tinggi daripada kelompok pasien dengan DNA VHB <10 kopi/mL namun ALT <2x batas atas normal (22.7%) dan kelompok pasien dengan DNA VHB >10 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 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 kopi/mL dan pada minggu ke-24 terapi DNA VHB dapat ditekan sampai ke bawah 10 kopi/mL. 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. 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 kopi/mL pada minggu ke-24 memiliki risiko kegagalan terapi sampai 87.7%. Selain itu, memperpanjang durasi terapi lamivudin juga bisa meningkatkan efektivitas seperti dilaporkan pada penelitian di Italia baru-baru ini.

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. 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 kopi/mL (2×10 IU/mL), status HBeAg positif, dan ALT $>2x$ batas atas normal. Selain itu, bila pada minggu ke-4 pasien tidak mencapai DNA VHB <10 kopi/mL (2×10 IU/mL) atau pada minggu ke-24 tidak mencapai DNA VHB <10 kopi/mL (2×10 IU/mL), maka penggantian terapi harus dipertimbangkan.

Lamivudin dapat dipertimbangkan untuk digunakan pada:

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

Sebaliknya, lamivudin tidak boleh diberikan pada pasien dengan karakteristik:

- a) Pasien yang sudah resisten terhadap lamivudin, telbivudin, atau entecavir.
- d. 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. 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.

1) 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. 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.

2) 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. 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.

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. 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. 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.

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. Hasil yang serupa juga didapatkan pada penelitian lain yang melibatkan pasien Asia dan Kaukasia. 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:

- a) Pasien hepatitis B kronik HBeAg negatif, dengan DNA VHB rendah, dan ALT tinggi.
- b) Pasien dengan riwayat gagal terapi dengan pemberian analog nukleosida.

Sebaliknya, adefovir tidak disarankan pada pasien:

- a) Hepatitis B kronik dengan gangguan ginjal.
- b) Pasien hepatitis B yang resisten terhadap adefovir

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).

e. Telbivudin

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

1) 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. 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%, $p=0.022$). 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%). Respon terhadap terapi telbivudin akan meningkat pada pasien dengan DNA VHB yang rendah (<10 kopi/mL) dan ALT yang lebih tinggi.

2) 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. Hasil pemantauan pada terapi selama 2 tahun juga menunjukkan hasil yang sebanding dengan terapi 1 tahun.

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. 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. Resistensi terutama terjadi lewat mutasi titik M204I. 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 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 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.

Telbivudin dapat digunakan pada:

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

Sebaliknya, telbivudin tidak boleh diberikan pada pasien dengan karakteristik:

- a) Pasien yang sudah resisten terhadap lamivudin, telbivudin, atau entecavir.

Pilihan lini pertama analog nukleos(t)ida untuk terapi hepatitis B kronik adalah tenofovir 300 mg per hari atau entecavir 0,5 mg per hari. Jika kedua obat tidak tersedia, maka dapat diberikan terapi lini kedua, yaitu lamivudine 100 mg/hari, adefovir 10 mg/hari, atau telbivudine 600 mg/hari

f. Prediktor Respons Terapi Analog Nukleos(t)ida

Untuk terapi dengan analog nukleos(t)ida, secara umum prediktor respon yang telah terbukti mencakup kadar DNA VHB $<2 \times 10^8$ IU/mL, ALT $>2-5$ kali batas atas normal, dan tingkat kerusakan hati yang tinggi pada pemeriksaan histopatologis (minimal A2). Genotip virus tampaknya tidak memiliki pengaruh terhadap hasil akhir terapi dengan analog nukleos(t)ida. Khusus untuk terapi lamivudin dan telbivudin, terapi bisa mencapai hasil maksimal bila pasien memenuhi kriteria yang ketat, yaitu DNA VHB <10 kopi/mL (2×10^4 IU/mL), status HBeAg positif, dan ALT $>2x$ batas atas normal. Selain itu, bila pada minggu ke-4 pasien tidak mencapai DNA VHB <10 kopi/mL (2×10^4 IU/mL) atau pada minggu ke-24 tidak mencapai DNA VHB <10 kopi/mL (2×10^4 IU/mL), maka penggantian terapi harus dipertimbangkan. 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.

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%). Studi lain yang menggunakan entecavir juga menunjukkan bahwa penurunan HBsAg selama terapi bisa menjadi prediktor kesuksesan terapi. 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.

g. Strategi Pemantauan 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. Oleh karena itu, selama terapi perlu dilakukan pemeriksaan DNA VHB, anti HBe, dan ALT secara berkala setiap 3-6 bulan. Di samping itu, pada pasien yang mendapat terapi adefovir atau tenofovir, diperlukan pemantauan fungsi ginjal secara rutin sekurang-kurangnya setiap 3 bulan.

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. Pada akhir terapi, dilakukan pemeriksaan HBsAg dilanjutkan dengan pemeriksaan anti-HBs apabila HBsAg tidak lagi ditemukan. Adapun penghentian terapi hepatitis B menggunakan analog nukleosida disesuaikan dengan status HBeAg dan status sirosis pasien.

Pemeriksaan DNA VHB, HBeAg, anti HBe, dan ALT dilakukan untuk pemantauan selama terapi

h. Kriteria penghentian terapi analog nukleosida

1) Kriteria penghentian terapi analog nukleosida pada HBeAg positif tanpa sirosis

Pasien dengan HBeAg positif tanpa sirosis yang mengalami serokonversi HBeAg dapat menghentikan terapi analog nukleosida setelah periode konsolidasi pengobatan. Periode konsolidasi terapi dimaksudkan sebagai memperpanjang pengobatan hingga kadar ALT normal secara persisten dan HBV DNA tidak terdeteksi minimal selama 1 tahun. Terdapat pula literatur lain yang mendukung pemanjangan periode ini hingga 3 tahun.

2) Kriteria penghentian terapi analog nukleosida pada HBeAg positif dengan sirosis

Pasien dengan HBeAg positif dengan sirosis yang sudah mencapai serokonversi HBeAg tetap direkomendasikan untuk meneruskan terapi seumur hidup, berdasarkan kekhawatiran potensi dekompensasi klinis dan kematian, kecuali terdapat alasan yang kuat untuk menghentikan pengobatan. Apabila terapi dihentikan, perlu dilakukan monitoring ketat setiap bulan selama 6 bulan pertama, kemudian dilanjutkan setiap 3 bulan untuk mendeteksi rekurensi, flare ALT, seroreversi, dan dekompensasi klinis.

3) Kriteria penghentian terapi analog nukleosida pada HBeAg negatif

Pasien dengan HBeAg negatif, dengan atau tanpa sirosis, umumnya perlu melanjutkan terapi analog nukleosida seumur hidup. Penghentian terapi terlebih pada pasien sirosis tidak direkomendasikan karena potensi sirosis dekompensasi dan kematian. Adapun penghentian terapi dapat dipertimbangkan bila telah tercapai hilangnya HBsAg. Literatur lain merekomendasikan penghentian terapi apabila telah terjadi serokonversi HBsAg, atau 12 bulan setelah hilangnya HBsAg, atau setelah HBV DNA tidak terdeteksi selama 2 tahun. Akan tetapi, Seto dkk memperlihatkan bahwa pada pasien yang menghentikan terapi setelah HBV DNA tidak terdeteksi selama 2 tahun memiliki risiko kekambuhan yang signifikan.

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.

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.

Kriteria penghentian terapi analog nukleosida:

- **HBeAg positif, tanpa sirosis : minimal 1 tahun DNA VHB tidak terdeteksi (lebih baik 3 tahun)**
- **HBeAg positif, sirosis: seumur hidup**
- **HBeAg negatif, tanpa sirosis maupun dengan sirosis sebaiknya seumur hidup**

6. Kegagalan Terapi Analog Nukleos(t)ida

a. 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.

b. 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 kopi/mL (200 IU/mL) pada minggu ke-24. 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.

c. *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 murahannya harga obat ini, adalah terapi dengan profil resistensi yang paling buruk dengan kemungkinan resistensi mencapai 70% pada pemakaian 5 tahun. Resistensi lamivudin dan telbivudin berkaitan erat dengan mutasi di motif YMDD pada gen polimerase virus. Adefovir, walaupun tidak seburuk lamivudin, juga memiliki kemungkinan resistensi yang cukup tinggi pada pemakaian jangka panjang. Tenofovir dan entecavir merupakan dua obat dengan profil resistensi yang cukup baik. Namun kemungkinan resistensi entecavir bisa meningkat pada pasien yang sudah mengalami resistensi lamivudin (mutasi motif YMDD). 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 laboratorium. Pemeriksaan laboratorium 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.

Pada pasien yang mengalami resistensi terhadap lamivudin, pilihan terapi yang tersedia adalah penambahan adefovir, atau penggantian terapi ke tenofovir. Penggantian terapi ke adefovir telah terbukti memberikan respon yang cukup baik bila dibandingkan lamivudin. 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. 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 ($p < 0.001$). 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. 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. Pilihan lain bila terapi lamivudin dan adefovir dirasa kurang maksimal adalah kombinasi entecavir dan adefovir.

Pasien yang mengalami resistensi terhadap adefovir dan masih naïf terhadap terapi lamivudin bisa mengganti terapi ke entecavir atau tenofovir. Perlu diingat bahwa resistensi adefovir sedikit mempengaruhi efektivitas terapi tenofovir, walaupun hal ini tidak begitu signifikan. 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. Kebanyakan ahli sepakat untuk menyarankan penggantian ke tenofovir dengan atau tanpa kombinasi dengan obat lain seperti entecavir.

Pada kasus resistensi terhadap telbivudin, pilihan yang paling baik adalah penggantian ke tenofovir. Penambahan adefovir juga masih bisa menjadi pilihan. 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.

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. Pada kasus resistensi berbagai obat (*multidrug resistance*), terapi yang direkomendasikan ialah kombinasi entecavir dan tenofovir.

Perlu penilaian kepatuhan obat pada pasien dengan gagal terapi. Apabila kepatuhan obat baik, pikirkan adanya resistensi dan lakukan penggantian ke strategi lain

7. Terapi dengan Pegylated 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. 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. 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.

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 μ g/kg/minggu. Semua pemberian terapi Interferon diberikan secara injeksi subkutan. 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 μ g/minggu selama 48 minggu ternyata menunjukkan hasil lebih baik daripada pemberian selama 24 minggu. Panduan-panduan yang terbaru juga sudah menganjurkan penggunaan Peg-IFN α -2a dengan dosis 180 μ g/minggu selama 48 minggu. Data terbaru juga ternyata menunjukkan bahwa penggunaan interferon pada pasien sirosis terkompensasi juga memberikan hasil yang cukup baik.

a. Peg-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. 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 kopi/ ml yang lebih baik daripada pasien yang hanya menerima lamivudin saja (32% vs 34% vs 22% secara berurutan). Respon terhadap terapi interferon umumnya mampu bertahan dan bahkan meningkat pada pemantauan 5 tahun setelah terapi interferon. 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.

b. Peg-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 $< 2 \times 10$ 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.

Hasil yang serupa didapatkan pada studi-studi yang menggunakan peg-IFN α -2b.

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). Salah satu prediktor terkuat terjadinya serokonversi ini adalah adanya serokonversi awal HBeAg (<32 minggu). 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. Pasien dengan infeksi VHB genotip A dan B juga terbukti memiliki respon yang lebih baik terhadap interferon bila dibandingkan genotip lain.

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. Literatur yang ada menyatakan bahwa efek samping yang serius hanya terjadi pada 2-4% pasien dan secara umum obat ini dapat ditoleransi dengan baik. 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

Peg-IFN dapat dipertimbangkan pada pasien yang menginginkan terapi jangka waktu tertentu. Peg-IFN diberikan sekurang-kurangnya selama 1 tahun

a. Prediktor Respons Terapi Interferon

Terdapat beberapa faktor awal terapi yang menentukan tingkat keberhasilan terapi peg-IFN baik pada pasien dengan HBeAg positif maupun HBeAg negatif. Berbagai uji klinis telah menunjukkan pasien dengan kadar serum HBV yang rendah serta kadar serum ALT yang tinggi dihubungkan dengan respon pengobatan yang lebih baik. Penelitian oleh Buster *et al*, menunjukkan bahwa kadar serum ALT yang tinggi ($\geq 2x$ ULN) serta kadar serum HBV DNA yang rendah ($< 2.0 \times 10$ IU/ml) merupakan faktor prediktor respon terapi dengan Peg-IFN. Pada pasien dengan HBeAg negatif, uji klinis oleh Mercellin *et al*, dan Lampertico *et al*, menunjukkan bahwa kadar serum HBV DNA yang rendah serta kadar serum ALT yang tinggi merupakan prediktor respon terhadap terapi dengan Peg-IFN. Telah diketahui bahwa genotipe VHB mempengaruhi respon terapi dengan PegIFN. Pada pasien dengan HBeAg positif, kombinasi antara genotipe, kadar ALT, dan kadar HBV DNA mempengaruhi keberhasilan untuk mencapai respon terapi yang bertahan (serokonversi HBeAg dan kadar HBV DNA dibawah 2.0×10 IU/mL 6 bulan pascaterapi). Dikatakan bahwa genotipe A memiliki respon pengobatan terbaik, diikuti oleh genotipe B dan C, serta genotipe D memiliki respon pengobatan yang paling rendah. Pada genotipe D, respon terapi hanya didapatkan pada 15% pada pasien dengan kadar ALT $\geq 2 \times$ ULN dan kadar HBV DNA < 9 log. Sedangkan untuk pasien dengan HBeAg negatif, satu uji klinis menyebutkan bahwa

genotipe C dihubungkan dengan respon pengobatan yang lebih baik (2.481 *odds ratio* [95%CI 1.352-4555]). Namun uji klinis lainnya pada pasien yang mendapatkan Peg-IFN α -2a baik dengan atau tanpa lamivudine menunjukkan tidak ada perbedaan antara genotipe A dan D dengan genotipe B dan C setelah *follow-up* jangka panjang selama 3 tahun.

Selain kadar serum ALT, HBV DNA, serta genotipe virus, terdapat beberapa faktor lainnya yang mempengaruhi keberhasilan terapi menggunakan PegIFN. Studi oleh Lampertico *et al*, menunjukkan bahwa jenis kelamin perempuan dihubungkan dengan respon terapi yang lebih baik pada pasien HBeAg positif serta usia dibawah 30 tahun dihubungkan dengan respon terapi yang lebih baik pada pasien HBeAg negatif.

Beberapa faktor yang mempengaruhi keberhasilan terapi dengan PegIFN antar lain kadar serum ALT yang tinggi, kadar serum HBV DNA yang rendah, dan faktor-faktor lainnya seperti genotype virus, jenis kelamin, usia, dan kadar HBsAg

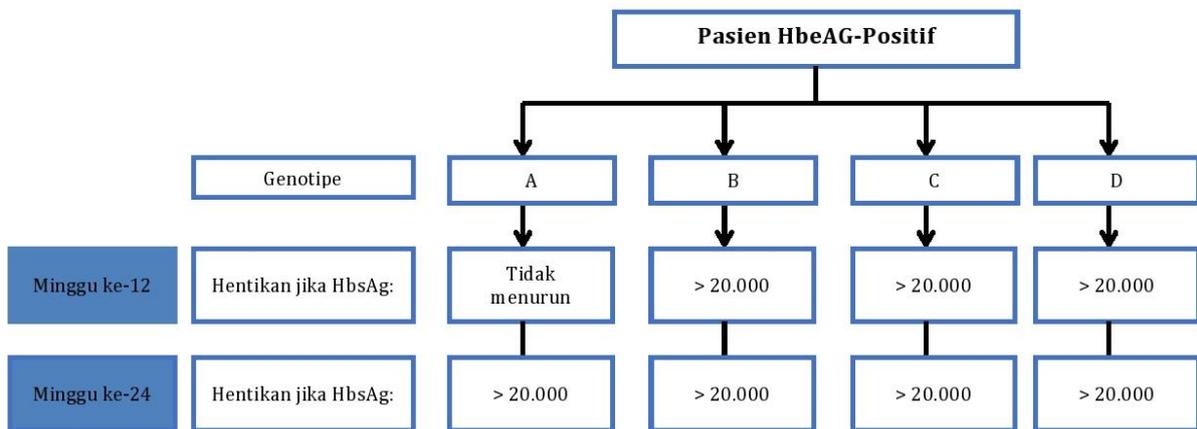
Selain itu kadar HBsAg kuantitatif yang lebih rendah juga dihubungkan dengan keberhasilan terapi (kadar HBsAg serum <20.000 IU/mL untuk HBeAg positif dan <3500 IU/mL untuk HBeAg negatif).

b. Strategi Pemantauan Terapi Peg-Interferon

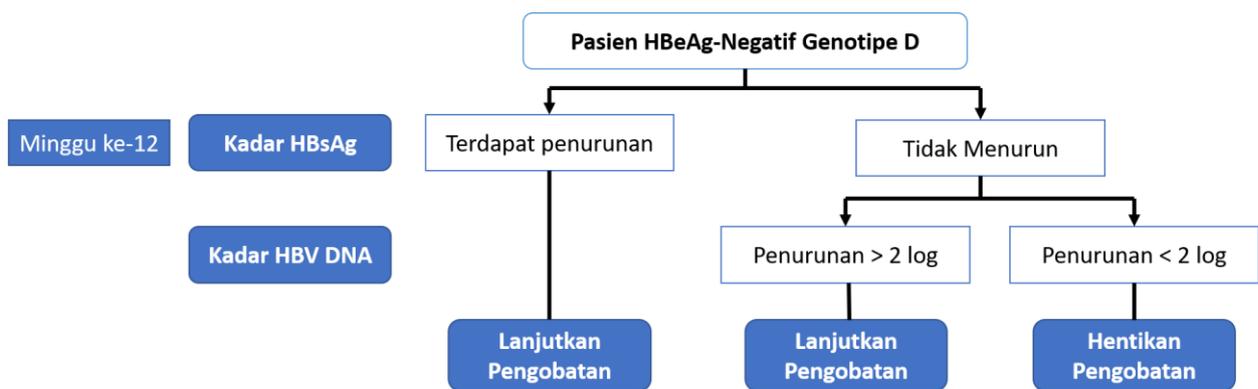
Terdapat beberapa parameter yang menentukan respon terapi menggunakan Peg-IFN. Kadar serum HBsAg merupakan faktor penting dalam memprediksi respon terapi. Nilai batas dari kadar HBsAg dipengaruhi oleh genotipe virus. Pada pasien dengan HBeAg positif, kadar HBsAg dibawah 1.500 IU/ml pada minggu ke 12 memiliki *positive predictive value* sebesar 50% untuk terjadinya serokonversi HBeAg sedangkan kadar serum HBsAg > 20.000 IU/ml (Genotipe B dan C) atau tidak ditemukannya penurunan kadar serum HBsAg (Genotipe A dan D) pada minggu ke 12 dihubungkan dengan kemungkinan serokonversi HBeAg yang kecil. Apabila pada minggu ke 24 ditemukan kadar serum HBsAg > 20.000 IU/ml, maka respon terapi dipastikan tidak tercapai pada semua genotipe.

Pada pasien dengan HBeAg negatif, studi mengenai prediktor saat terapi masih terbatas. Pada pasien infeksi VHB genotipe

D, tidak adanya penurunan kadar serum HBsAg ditambah penurunan kadar HBV DNA < 2 log IU/ml pada minggu 12 dapat dijadikan kriteria penghentian terapi Peg-IFN (100% *negative predictive value*). Sedangkan untuk pasien HBeAg negative genotipe non-D data mengenai prediktor respon terapi masih terbatas. Uji klinis menunjukkan pada pasien dengan genotipe non-D, penurunan kadar serum HBsAg $\geq 10\%$ dihubungkan dengan respon 1 tahun pasca terapi yang lebih baik. Akan tetapi uji klinis ini memiliki *positive predictive value* yang rendah.



Gambar 4. Strategi Penghentian Terapi Peg-IFN pada Pasien HBeAg Positif



Gambar 5. Strategi Penghentian Terapi Peg-IFN pada Pasien HBeAg Negatif

Beberapa parameter lain selama terapi dapat pula digunakan sebagai prediktor respons terapi, di antaranya HBeAg kuantitatif dan *flare* ALT yang diinduksi oleh host. Kadar HBeAg kuantitatif ≤ 10 pada minggu ke 12 memiliki nilai prediksi positif 63% dan kadar ≥ 100 pada minggu ke 24 memiliki nilai prediksi positif 90%. Terjadinya flare ALT pada

penggunaan Peg-IFN dapat memprediksi terjadinya respons pada 44-58% pasien. Pasien yang mengalami penurunan kadar HBsAg $> 0,5 \log \text{ IU/mL}$ dalam 4 minggu setelah flare ALT memiliki persentase hilangnya HBsAg sebesar 64% (7/11), $p < 0,001$.

Adapun rencana pemantauan dan potensi penghentian terapi perlu dijelaskan kepada pasien di awal terapi. Jika fasilitas pemeriksaan parameter prediktor respon terapi tidak tersedia di wilayah pasien, maka pemantauan dapat dilakukan di rumah sakit tipe A (rujukan). Perlu diperhatikan bahwa panduan ini hanya merupakan faktor prediksi, sehingga persentase keberhasilan tidak selalu sesuai dengan estimasi berdasarkan prediktor tersebut.

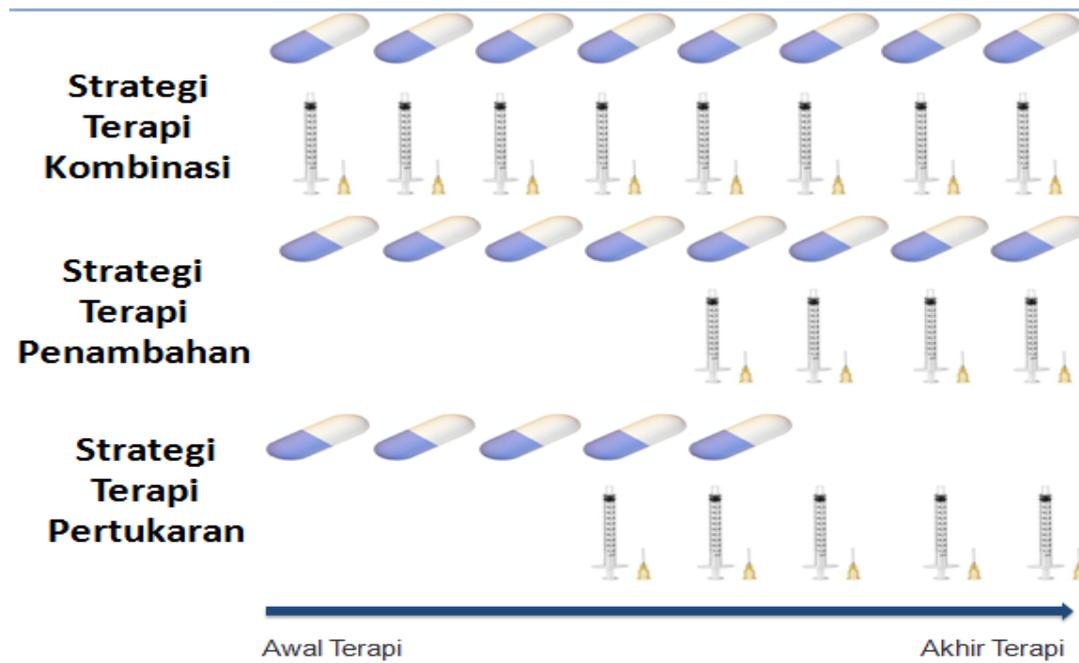
Pada pasien HBeAg negatif atau pada pasien HBeAg positif yang berhasil mencapai serokonversi HBeAg, pemantauan jangka panjang secara berkala harus dilakukan untuk menilai adanya reaktivasi. Pemeriksaan HBeAg, ALT, dan DNA VHB dilakukan tiap bulan pada 3 bulan pertama terapi dihentikan. Kemudian dilanjutkan 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.

c. Terapi Sekuensial dengan Peg-Interferon

Terapi dengan menggunakan satu jenis obat saja (monoterapi) seringkali dianggap tidak cukup untuk mengatasi hepatitis B kronik.

Saat ini sedang banyak diteliti terkait terapi sekuensial dengan strategi terapi kombinasi (penggunaan dua regimen obat sejak awal terapi), *add-on* (penambahan regimen lain selama terapi), atau *switch* (pertukaran terapi dengan regimen lain). Strategi ini dikembangkan untuk dapat memperoleh hasil respons bertahan dan hilangnya HBsAg secara lebih bermakna, yaitu melalui kombinasi Peg-IFN maupun adisi Peg-IFN setelah dicapai respons dengan analog nukleosida. Terapi sekuensial dinilai lebih efektif dibandingkan dengan penggunaan monoterapi analog nukleosida jangka panjang. Dalam hal ini, penggunaan analog nukleosida jangka panjang tetap dibutuhkan pada pasien yang diperkirakan tidak akan

mencapai atau terbukti gagal untuk mencapai respons virologis bertahan dan membutuhkan terapi *extended*, misalnya pada pasien HBeAg positif yang tidak mencapai serokonversi HBeAg atau pasien HBeAg negatif.



Gambar 6. Strategi terapi kombinasi, penambahan, atau pertukaran.

d. Terapi kombinasi

Sebuah meta analisis oleh Peng, dkk. berusaha mengevaluasi efek terapi kombinasi Peg-IFN + analog nukleosida bila dibandingkan dengan monoterapi Peg-IFN. Pada pasien dengan HBeAg positif, monoterapi Peg-IFN terbukti memberikan respons lebih signifikan (51%) apabila dibandingkan dengan kombinasi Peg-IFN dengan lamivudin / adefovir / tenofovir (44%), sedangkan pada pasien dengan HBeAg negatif, terapi kombinasi memberikan hasil lebih baik (67%, IK 95% 50-85%) apabila dibandingkan dengan monoterapi (57%, IK 36-77%). Kombinasi terapi Peg-IFN dengan lamivudin tidak berhasil memperlihatkan respons lebih baik dibandingkan dengan monoterapi Peg-IFN (37% vs 56%), sementara kombinasi Peg-IFN dengan adefovir atau tenofovir meningkatkan respons terapi menjadi 69% (IK 95% 57-80%) dibandingkan dengan 56% (IK 95% 43-68%).

Terdapat sebuah studi kecil tanpa kontrol memperlihatkan bahwa kombinasi adefovir dan Peg-IFN terbukti memberikan hasil yang memuaskan. Pada studi ini 26 pasien HBsAg positif diberikan kombinasi adefovir dan Peg-IFN selama 48 minggu diikuti dengan monoterapi adefovir selama 96 minggu. Sebanyak 8 dari 15 pasien mencapai hilangnya HBeAg dan 5 di antaranya mengalami serokonversi, serta 4 pasien bahkan mencapai serokonversi anti HBs. Ditemukan reduksi cccDNA intrahepatik yang signifikan pada 19 pasien selama 48 minggu awal kombinasi dengan tingkat inhibisi produksi virus hingga 99% ($p = 0,01$), dimana penekanan ini dapat dipertahankan selama 96 minggu setelahnya, dengan penekanan lanjutan sebesar 76% namun tidak lebih signifikan dibanding terapi kombinasi. Meskipun demikian, ditemukan resistensi pada 2 pasien pada akhir tahun ke 3 terapi.

Temuan ini dikonfirmasi kembali pada subjek dengan jumlah yang lebih besar oleh Takkenberg, dkk. dengan hasil penelitian hilangnya HBsAg sebesar 11% pada pasien HBeAg positif dan 17% pasien HBeAg negatif setelah 2 tahun terapi. Prediktor untuk munculnya respons ialah prediktor respons pada kondisi baseline dan rendahnya kadar HBsAg baseline.

Studi oleh Sun, dkk. pada pasien HBeAg positif *nonresponder* minggu ke 24 menunjukkan bahwa perluasan terapi menjadi 96 minggu atau penambahan adefovir tidak terbukti lebih unggul apabila dibandingkan dengan monoterapi Peg-IFN selama 48 minggu dalam hal reduksi HBsAg. Meskipun demikian, ditemukan proporsi hilangnya HBeAg dan serokonversi HBeAg yang lebih baik dibandingkan monoterapi Peg-IFN pada kelompok kombinasi adefovir (35,9% vs 14,9%, $p = 0,022$ dan 31,3% vs 13,4%, $p = 0,041$) maupun perluasan Peg-IFN 96 minggu (28,4% vs 14,9%, 26,9% vs 13,4%, $p > 0,05$). Penambahan adefovir dari minggu ke 29 hingga minggu ke 64 menghasilkan peningkatan sementara supresi virus dengan nilai reduksi HBV DNA lebih tinggi pada minggu ke 72, akan tetapi hasil tidak terdeteksinya HBV DNA tetap sebanding dengan kelompok lainnya.

Kombinasi Peg-IFN dan tenofovir diteliti pada studi GS-US-174-1049, dimana 740 pasien HBeAg positif dan negatif dirandomisasi untuk menjalani terapi dengan monoterapi tenofovir 120 minggu, monoterapi Peg-IFN 48 minggu, kombinasi tenofovir dan Peg-IFN 48 minggu, atau kombinasi tenofovir dan Peg-IFN 16 minggu dilanjutkan monoterapi tenofovir hingga minggu ke 48. Hasil terbaik ditemukan pada kelompok kombinasi tenofovir dan Peg-IFN 48 minggu, ditunjukkan dengan hilangnya HBsAg sebesar 7,3% (kemudian menjadi 9% pada minggu ke 72), dibandingkan dengan 2,8% pada kelompok kombinasi 16 minggu, 2,8% pada kelompok monoterapi Peg-IFN, dan 0% pada monoterapi tenofovir.

Studi lain oleh Chan, dkk. menunjukkan bahwa prediktor bermakna terkait hilangnya HBsAg pada minggu ke 72 pada kombinasi terapi Peg-IFN dan tenofovir selama 48 minggu adalah penurunan HBsAg $> 1 \log_{10}$ dibandingkan baseline pada minggu ke 12, dengan nilai diagnostik sensitivitas 71%, spesifisitas 92%, nilai prediksi positif 43%, dan nilai prediksi negatif 97%.

Salah satu strategi lain terkait terapi kombinasi ialah terapi *extended*. Studi oleh Cao, dkk. pada 47 pasien HBeAg positif menunjukkan bahwa kombinasi terapi Peg-IFN dan lamivudin selama 96 minggu memberikan keluaran pada minggu ke 120 tidak terdeteksinya HBV DNA 100%, serokonversi HBeAg 74%, klirens HBsAg 25%, dan serokonversi HBsAg 17,4%. Pada studi yang sama, kombinasi terapi Peg-IFN dan adefovir selama 96 minggu memberikan keluaran pada minggu ke 120 tidak terdeteksinya HBV DNA 100%, serokonversi HBeAg 74%, klirens HBsAg 33%, dan serokonversi HBsAg 21,7%.

e. Terapi penambahan (add-on therapy)

Penelitian terapi sekuensial pertama kali dilakukan oleh Sarin, dkk. Pasien HBeAg positif dirandomisasi untuk terapi dengan lamivudin selama 52 minggu dan terapi dengan lamivudin dengan adisi interferon- α selama 16 minggu pada minggu ke 8. Pada kelompok *add-on*, sebanyak 44,7% pasien mencapai hilangnya HBeAg dibandingkan hanya 18,9% pada kelompok monoterapi ($p = 0,025$), demikian pula halnya untuk tidak

terdeteksinya HBV DNA (39,5% vs 16,2%, $p = 0,039$) dan normalisasi ALT (39,5% vs 13,5%, $p = 0,018$). Dengan demikian, dapat dikatakan bahwa terapi sekuensial terbukti lebih superior dalam mencapai respons bertahan dan menghindari kejadian relaps pasca penghentian terapi lamivudin.

Brouwer, dkk., dengan studi ARES, meneliti pasien HBeAg positif yang telah diterapi dengan entecavir selama 24 minggu, kemudian dirandomisasi untuk penambahan peg-IFN selama 24 minggu atau melanjutkan entecavir monoterapi. Pada minggu ke 48, subyek penelitian dibagi menjadi dua kelompok bergantung pada respons terapi, dimana kelompok *responder* (hilangnya HBeAg dan HBV DNA < 200 IU/mL) melanjutkan entecavir hingga minggu ke 72, sedangkan *non responder* melanjutkan terapi hingga minggu ke 96. *Add-on* Peg-IFN berhubungan dengan munculnya respons terapi secara signifikan (OR 4,8 IK 95% 1,6-14,0, $p = 0,004$). Sebanyak 79% pasien (11/14) dari kelompok *add-on* mengalami remisi penyakit setelah penghentian entecavir, dibandingkan dengan 25% (2/8) dari kelompok monoterapi ($p = 0,014$), sehingga adisi Peg-IFN dikaitkan dengan pencegahan relaps. Pada minggu ke 96, 22 pasien (26%) dari kelompok *add-on* mengalami serokonversi HBeAg dibandingkan hanya 12 pasien (13%) dari kelompok monoterapi ($p = 0,036$). Kelompok *add-on* juga memiliki angka penurunan kadar HBsAg, HBeAg, dan HBV DNA secara lebih signifikan dibanding kelompok monoterapi ($p < 0,001$).

Jindal, dkk. meneliti *add-on* Peg-IFN selama 12 minggu pada minggu ke 12-24 terapi hepatitis B kronik dengan tenofovir. Setelah 48 minggu terapi, diperoleh hasil bahwa kelompok *add-on* yang mengalami normalisasi ALT sebesar 60%, lebih besar dibandingkan dengan hanya 30% pada kelompok monoterapi ($p = 0,02$), demikian pula halnya dengan tidak terdeteksinya HBV DNA yaitu sebesar 80% vs 53% ($p = 0,028$) dan serokonversi HBeAg (53,3% vs 23,3%, $p = 0,017$). Hilangnya HBsAg ditemukan pada 3 orang pada kelompok *add-on* berbanding hanya 1 orang pada kelompok monoterapi.

Strategi terapi *add-on* pada pasien HBeAg negatif diteliti pada studi PEGAN ANRS-HB06 dan HERMES. Studi PEGAN ANRS-HB06 menilai hilangnya HBsAg setelah adisi 48 minggu Peg-IFN pada pasien HBeAg negatif dengan HBV DNA tidak terdeteksi minimal setahun pasca terapi analog nukleosida. Sebanyak 7 dari 90 (8%) pasien pada kelompok Peg-IFN mencapai hilangnya HBsAg pada minggu ke 96, sedangkan hasil ini hanya dicapai pada 1 dari 93 (3%) pasien kelompok tanpa adisi Peg-IFN ($p = 0,032$). Parameter yang berkorelasi dengan hasil pencapaian ini antara lain kadar HBsAg awal dan riwayat serokonversi HBeAg. Studi HERMES dengan metode serupa pada pasien genotipe D. Pada minggu ke 48, terjadi penurunan HBsAg dari 1048,1 IU/mL menjadi 335,2 IU/mL dan pada minggu ke 96 menjadi 242,6 IU/mL.

f. Terapi pertukaran (switch therapy)

Beberapa parameter yang perlu dipertimbangkan dalam menempuh strategi ini antara lain nilai awal HBsAg atau lamanya terapi, pola pemberian terapi apakah langsung sepenuhnya diganti atau dikombinasikan selama kurun waktu tertentu terlebih dahulu, mekanisme *follow up*, dan kriteria *switch* kembali ke analog nukleosida.

Sebanyak 300 pasien yang telah diterapi dengan analog nukleosida (lamivudin, adefovir, entecavir) selama 1-3 tahun, HBV DNA < 200 IU/mL, dan hilangnya HBeAg dirandomisasi untuk dilakukan terapi pertukaran dengan Peg-IFN selama 48 atau 96 minggu. Ternyata ditemukan kecenderungan penurunan HBsAg, dengan 16,2% pasien mencapai hilangnya HBsAg dan 12,5% hingga serokonversi. Pada analisis subgrup, angka hilangnya HBsAg ditemukan sebesar 31,2% pada pasien dengan hitung HBsAg <1.500 IU/mL sebelum *switch*, dibandingkan dengan hanya 3,6% pada grup lain. Kombinasi HBsAg <1.500 IU/mL baseline dan HBsAg < 200 IU/mL pada minggu ke 28 memiliki nilai prediksi positif hingga 51,3%. Sebaliknya, kombinasi HBsAg < 1.500 IU/mL namun HBsAg \geq 200 IU/mL memiliki nilai prediksi negatif 97,8%.

Kombinasi terapi sekuensial strategi *switch* Peg-IFN pasca terapi adefovir diteliti oleh Moucari, dkk. Sebanyak 20 pasien

HBeAg negatif diberikan terapi adefovir selama 20 minggu, dilanjutkan kombinasi Peg-IFN dan adefovir selama 4 minggu, sebelum akhirnya *switch* monoterapi Peg-IFN hingga minggu ke 68. Sebanyak 50% pasien mencapai SVR, 6 diantaranya respons parsial sedangkan 4 sisanya respons komplit. Sebanyak 90% pasien mencapai respons virologis dengan 10 diantaranya mencapai HBV DNA tidak terdeteksi. Penurunan HBsAg selama terapi dapat memprediksi SVR dengan AUROC 0,88.

Berdasarkan studi OSST oleh Qin Ning, pasien hepatitis B kronik dengan HBeAg positif yang sudah mengkonsumsi entecavir selama 1-3 tahun namun HBsAg masih terdeteksi kemudian ditukar ke Peg-IFN memiliki kesempatan lebih tinggi untuk mencapai hilangnya HBsAg. Pada studi OSST ini, terdapat waktu selama 8 minggu dimana pasien menggunakan kombinasi entecavir dan Peg-IFN sebelum akhirnya dilanjutkan sepenuhnya dengan monoterapi Peg-IFN hingga minggu ke-48. Pasien yang ditukar terapinya memiliki angka serokonversi HBeAg lebih besar yaitu (14,9%) dibandingkan dengan kelompok yang melanjutkan interferon (6,1%, $p = 0,0467$). Hilangnya HBsAg hanya ditemukan pada kelompok terapi pertukaran, yaitu sebesar 8,5%. Penurunan dini HBsAg merupakan prediktor respons pada minggu ke 48, angka terbaik ditemukan pada kelompok pasien dengan HBsAg minggu ke 12 < 200 IU/mL, dengan serokonversi HBeAg 66,7% dan hilangnya HBsAg hingga 77,8%. Strategi terapi ini dinilai *cost-effective*, dimana penggunaan analog nukleosida di awal terapi bertujuan untuk menurunkan HBV DNA dan *switch* ke Peg-IFN bertujuan untuk memperoleh kesempatan mencapai hilangnya HBsAg yang lebih besar.

Studi lain dengan regimen dan metode serupa oleh Li, dkk. menunjukkan bahwa kombinasi HBeAg baseline < 200 *signal to cutoff ratio* (S/CO), kadar HBsAg < 1.000 IU/mL, dan penurunan HBsAg pada minggu ke 12 $\geq 0,5 \log_{10}$ IU/mL merupakan prediktor terbaik untuk terjadinya serokonversi HBeAg (92,31%) dan hilangnya HBsAg (83,3%) pada minggu ke 48.

Berpedoman pada hasil kedua studi tersebut, strategi *switch* terapi dapat direkomendasikan pada pasien yang telah menggunakan analog nukleosida selama 2 tahun tetapi belum mencapai serokonversi HBsAg. Kriteria *switch* ke peg-IFN yang saat ini disetujui ialah HBV DNA negatif dan HBsAg <1.500 IU/mL. Jika setelah dilakukan pertukaran analog nukleosida

Terapi pertukaran atau penambahan Peg-IFN pada analog nukleosida dapat dipertimbangkan pada pasien yang menginginkan terapi lebih optimal

menjadi Peg-IFN namun ditemukan kegagalan terapi melalui kriteria RGT, sebaiknya dilakukan pertukaran terapi kembali ke analog nukleosida. Meskipun demikian, saat ini tetap dibutuhkan penelitian lebih lanjut terkait dengan strategi terapi sekuensial ini dikarenakan belum terdapat protokol yang sepenuhnya disepakati.

Terdapat beberapa catatan khusus mengenai regimen pengobatan yang ditukar. Diperlukan kewaspadaan untuk pemberian telbivudin dengan Peg-IFN karena lebih berbahaya dibandingkan dengan pemberian non telbivudin dengan Peg-IFN akibat efek samping yang banyak. Terdapat sebuah studi yang terpaksa dihentikan karena kejadian neuropati perifer berat pada 7/50 pasien yang diterapi dengan kombinasi Peg-IFN dan telbivudin, dibandingkan dengan 1/54 pasien pada monoterapi telbivudin. Dengan demikian, pasien yang telah menerima terapi telbivudin tidak boleh langsung dilakukan *switch* ke Peg-IFN, akan tetapi dilakukan *switch* terlebih dahulu ke lamivudin baru kemudian dilakukan *switch* kembali ke Peg-IFN.

Secara garis besar, profil obat antiviral yang digunakan pada pasien hepatitis B kronik HBeAg positif dan negatif terangkum pada tabel 4 dan 5.

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	19-70%	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%

Tabel 6. 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, Meningkatkan sampai 11% pada tahun ke-3	0	2.3-2.7	0

8. 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. Semakin lama fase ini berlanjut, maka semakin tinggi pula kemungkinan untuk terjadinya penyakit hati yang ireversibel. 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.

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.

a. 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. Terapi IFN pada pasien dengan sirosis viral secara signifikan menurunkan rasio insiden KHS, terutama pada pasien dengan DNA VHB serum yang tinggi. 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. Penggunaan terapi berbasis interferon pada pasien sirosis tidak menunjukkan perbedaan dalam hal efek samping dan risiko dekompensasi tidak lebih tinggi daripada kelompok non-sirosis. 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.

Pemberian lamivudin pada pasien sirosis kompensata terkait infeksi VHB berkaitan dengan supresi muatan virus dan perbaikan skor *Child - Turcotte - Pugh* (CTP). Lamivudin juga menghambat progresi penyakit, menurunkan risiko dekompensasi dan risiko KHS. Namun, resistensi obat merupakan masalah utama pada lamivudin. **Error! Bookmark not defined.** Entecavir mempunyai *safety profile* yang sama dengan lamivudin namun potensi supresi DNA VHB lebih baik dari lamivudin. 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. Walaupun efek samping tenofovir minimal, namun beberapa kasus insusufisiensi renal dan disfungsi tubular dilaporkan pada kelompok pasien yang menerima pengobatan nefrotoksik multipel. Baik entecavir maupun tenofovir direkomendasikan pada pasien sirosis kompensata yang tidak dapat menggunakan terapi berbasis interferon atau tidak memberikan respon terhadap terapi berbasis interferon.

b. Terapi Pada Sirosis Dekompensata

Pada perjalanan penyakitnya, pasien dengan sirosis kompensata terkait infeksi VHB akan berkembang menjadi sirosis dekomensata atau KHS, terutama pada pasien dengan replikasi virus aktif. Satu studi kohort prospektif menyebutkan bahwa secara umum, pada pasien sirosis, 12% akan berkembang menjadi sirosis dekomensata, 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. Adanya sirosis juga merupakan faktor risiko timbulnya KHS. Perubahan kromosom sudah terjadi pada saat nodul sirosis terbentuk, oleh karena itu pasien dengan sirosis dekomensata dengan pengobatan apapun disarankan untuk dipantau risiko KHS-nya secara berkala.

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

Beberapa studi telah membuktikan efikasi lamivudin pada pasien sirosis dekomensata 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). 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. Bilirubin serum, kreatinin serum, dan waktu protrombin merupakan prediktor independen terjadinya mortalitas, semakin rendah bilirubin dan kreatinin saat terapi dimulai, semakin baik prognosisnya. 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. 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. Namun, karena risiko resistensi lamivudin pada pemakaian jangka panjang, dengan adanya analog nukleosida yang lain, maka lamivudin tidak direkomendasikan sebagai terapi lini pertama pengobatan sirosis dekompensata.

Adeovir memiliki efikasi yang baik terhadap VHB *wild-type* maupun VHB resisten lamivudin pada pasien dengan sirosis dekompensata. Adeovir 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. Namun adanya risiko sindroma hepatorenal pada penggunaan obat ini menyebabkan

adefovir kurang bisa direkomendasikan sebagai terapi pada sirosis dekompensata.

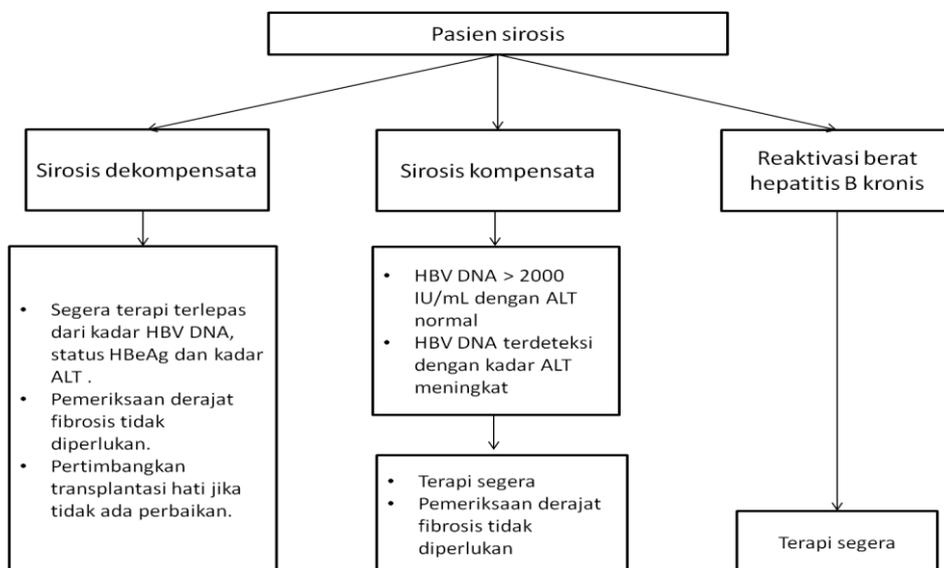
Entecavir dapat mensupresi replikasi VHB, *wild type* maupun resisten lamivudin, lebih cepat dan lebih efektif pada pasien sirosis dekompensata dibandingkan dengan adefovir dan lamivudin. Pada pasien sirosis dekompensata, pemberian entecavir 0.5 mg/hari selama 12 bulan menunjukkan perbaikan skor CTP, negativitas DNA VHB, serokonversi HBeAg, dan normalisasi ALT. 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.

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), emcitarabine/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 emcitarabine/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 emcitarabine/tenofovir; serta 72.7% dan 55% pada kelompok entecavir. Tujuh pasien mengalami hilangnya HBeAg (3 dari kelompok tenofovir dan 4 dari kelompok emcitarabine/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.

Secara umum, indikasi terapi pada pasien sirosis adalah sebagai berikut:

- 1) Sirosis kompensata: terapi dapat dimulai apabila terdeteksi HBV DNA pada pasien dengan kadar ALT meningkat, atau HBV DNA > 2 x 10 IU/mL pada pasien dengan kadar ALT normal. Pasien dengan sirosis umumnya tidak memerlukan pemeriksaan derajat fibrosis.
- 2) Sirosis dekompensata: terapi dapat dimulai terlepas dari kadar HBV DNA, status HBeAg, atau kadar ALT untuk menurunkan risiko perburukan penyakit. Pemeriksaan derajat fibrosis hati tidak diperlukan. Pemeriksaan HBV DNA tetap direkomendasikan untuk dikerjakan namun tidak boleh menunda terapi. Terapi perlu diteruskan hingga seumur hidup. Pertimbangkan transplantasi hati apabila tidak terjadi perbaikan.
- 3) Reaktivasi berat hepatitis B kronik: terapi dimulai segera.



Gambar 7. Indikasi Terapi pada Pasien Sirosis Hepatis.

9. Terapi pada Anak

Anak yang terkena hepatitis B kronik umumnya tidak memiliki gejala karena berada pada fase imunitoleran sehingga sebagian besar anak dengan hepatitis B tidak terapi. Secara umum, indikasi terapi pada anak dapat dilihat pada Tabel di bawah ini:

Tabel 8: Indikasi Terapi pada Anak

	DNA VHB (IU/mL)	ALT	Keterangan
Sirosis dekompensata	Terdeteksi	Berapapun	Terapi Pemeriksaan histologi tidak diperlukan Pertimbangkan transplantasi hati
Sirosis kompensata	Terdeteksi	Berapapun	Terapi
Reaktivasi VHB	Terdeteksi	Meningkat	Terapi
HBeAg positif non sirosis	Lebih dari 20.000	Meningkat 2x dari ULN	<ul style="list-style-type: none"> • Pantau selama 1 tahun untuk melihat ada tidaknya serokonversi spontan • Terapi jika tidak ada serokonversi
		Meningkat 1-2x ULN	<ul style="list-style-type: none"> • Pantau selama 1 tahun untuk melihat ada tidaknya serokonversi. • Jika tidak ada serokonversi → lakukan penilaian fibrosis hati. • Terapi jika didapatkan inflamasi sedang-berat atau fibrosis signifikan
		Persisten normal	<ul style="list-style-type: none"> • Pantau setiap 3 bulan. • Jika ALT meningkat persisten atau terdapat riwayat karsinoma sel hati (KSH) atau sirosis di keluarga → biopsi

			<ul style="list-style-type: none"> • Terapi jika ditemukan inflamasi sedang-berat atau fibrosis signifikan
	2000 – 20.000	Berapapun	<ul style="list-style-type: none"> • Jika ALT normal → cari penyebab lain kenaikan ALT • Jika ALT meningkat persisten atau terdapat riwayat keluarga dengan KSH/sirosis → biopsi • Terapi jika ditemukan inflamasi sedang-berat atau fibrosis signifikan
	Kurang dari 2000	Kurang dari ULN	Pantau setiap 3 bulan. Jika ALT meningkat persisten atau terdapat keluarga dengan riwayat KSH/sirosis → biopsi. Terapi jika ditemukan inflamasi sedang-berat atau fibrosis signifikan.
		Lebih dari ULN	Eksklusi penyebab lain dari kenaikan ALT. Pantau setiap 3 bulan. Jika ALT meningkat persisten atau terdapat keluarga dengan riwayat KSH/sirosis → biopsi. Terapi jika ditemukan inflamasi sedang-berat atau fibrosis signifikan.
HBeAg negatif non sirosis	Lebih dari 2000	ALT meningkat lebih dari 2x ULN	Terapi
		1-2x ULN	Eksklusi penyebab lain dari kenaikan ALT. Pantau setiap 3 bulan. Jika ALT meningkat persisten atau terdapat keluarga dengan riwayat KSH/sirosis →

			biopsi. Terapi jika ditemukan inflamasi sedang-berat atau fibrosis signifikan.
		Normal	Pantau setiap 3 bulan. Jika ALT meningkat persisten atau terdapat keluarga dengan riwayat KSH/sirosis → biopsi. Terapi jika ditemukan inflamasi sedang-berat atau fibrosis signifikan.
	Kurang dari 2000	Lebih dari ULN	Eksklusi penyebab lain dari kenaikan ALT. Pantau setiap 3 bulan. Jika ALT meningkat persisten atau terdapat keluarga dengan riwayat KSH/sirosis → biopsi. Terapi jika ditemukan inflamasi sedang-berat atau fibrosis signifikan
		Normal	Pantau setiap 3 bulan. Jika ALT meningkat persisten atau terdapat keluarga dengan riwayat KSH/sirosis → biopsi. Terapi jika ditemukan inflamasi sedang-berat atau fibrosis signifikan

Ket: ULN : *Upper normal limit*

Saat ini terdapat 5 pilihan terapi yang sudah disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA), yaitu IFN- α , lamivudine, adefovir, entecavir, dan tenofovir dengan dosis, usia yang disetujui, dan durasi pengobatan dapat dilihat pada Tabel di bawah ini. Pemberian terapi pada anak dilakukan oleh Dokter Spesialis Anak Konsultan Gastroenterohepatologi.

Tabel 9: Pilihan Terapi pada Anak

Terapi	Usia yang telah disetujui	Dosis	Durasi
IFN- α	≥ 12 bulan	5-10 M unit/m ² subkutan, 3x seminggu	6 bulan. Kontraindikasi pada sirosis dekompensata
Lamivudine	≥ 2 tahun	3 mg/kg (maksimal 100 mg), oral, 1x sehari	Lebih dari 1 tahun
Adefovir	≥ 12 tahun	10 mg, oral, 1x sehari	Lebih dari 1 tahun hingga 12 bulan setelah serokonversi HBeAg
Entecavir	≥ 2 tahun	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 16 tahun: 0,5 mg, 1x sehari • Naïve: >2 tahun dan > 10 kg: 10-11 kg/0,15 mg hingga >30kg/0,5 mg; jika sudah dengan terapi lamivudine sebelumnya: (10-11kg/0,3 mg hingga >30 kg/1 mg) 	Lebih dari 1 tahun hingga 12 bulan setelah serokonversi HBeAg
Tenofovir	≥ 12 tahun	300 mg oral, 1x sehari	Lebih dari 1 tahun hingga 12 bulan setelah serokonversi HBeAg
Peg-IFN α	Fase III (2-18 tahun)	180 μ g/minggu	6 bulan. Kontraindikasi sirosis dekompensata

Penelitian mengenai IFN- α pada anak menunjukkan respons virologis (HBeAg negatif dan DNA VHB tidak terdeteksi) pada 26% anak yang diterapi vs 11% kontrol (p=0,03) setelah 24 minggu terapi. Hilangnya HBsAg ditemukan pada 10% anak yang diterapi vs 1,2% kontrol. Prediktor keberhasilan terapi IFN- α pada penelitian tersebut adalah DNA VHB serum yang rendah, peningkatan ALT, usia muda, jenis kelamin perempuan, dan inflamasi aktif pada hati. IFN- α memiliki kelebihan dibandingkan analog nukleosida yaitu

respons yang bertahan lama dan tidak memiliki risiko resistensi, namun kekurangannya adalah harga yang mahal, efek samping yang lebih banyak, dan diberikan melalui injeksi 3x seminggu.

Sementara itu, penelitian mengenai Peg-IFN fase IIIb mengevaluasi efikasi dan keamanan pegylated interferon alfa-2a pada anak usia 3 hingga <18 tahun dengan HBeAg positif dibandingkan dengan kontrol. Pada minggu ke-24 setelah terapi dihentikan, didapatkan sebanyak 25,7% pasien pada kelompok Peg-IFN dan 6% kelompok kontrol mencapai serokonversi HBeAg ($p=0,0043$). Hilangnya HBsAg didapatkan pada 8,9% kelompok Peg-IFN vs 0% kelompok kontrol ($p=0,03$). Efek samping yang ditemukan seperti *flare* ALT dan neutropenia juga ditemukan pada terapi Peg-IFN pada dewasa yang terinfeksi hepatitis B dan anak yang terinfeksi hepatitis C.

Lamivudine adalah analog nukleosida pertama yang disetujui untuk terapi hepatitis B kronik. Sebuah penelitian multisenter (usia 2-17 tahun) menunjukkan 23% anak yang diberikan lamivudine memiliki DNA VHB yang tidak terdeteksi dan serokonversi HBeAg dibandingkan 13% anak yang diberikan placebo ($p=0,04$). Prediktor keberhasilan terapi pada penelitian tersebut adalah ALT tinggi, jumlah virus yang rendah, dan usia yang lebih tua. Namun, pada penelitian tersebut ditemukan 19% anak yang diterapi dengan lamivudine mengalami resistensi. Seperti halnya pada orang dewasa, mutasi YMDD pada terapi lamivudine juga mengalami peningkatan pada anak seiring dengan durasi pengobatan. Oleh karena itu, lamivudine tidak direkomendasikan sebagai terapi lini pertama pada anak.

Adefovir dapat diberikan pada anak usia 12 tahun ke atas, karena terapi pada usia 2-12 tahun diketahui tidak memberikan efek virologis yang nyata. Penelitian multisenter di Eropa dan Amerika Utara pada terapi adefovir selama 48 minggu menunjukkan 15,9% anak yang diterapi vs 5,3% anak yang diberi placebo memiliki serokonversi HBeAg, namun secara statistik tidak signifikan ($p=0,051$). DNA VHB <1000 kopi/mL dan normalisasi ALT ditemukan pada 10,7% anak yang diterapi vs 0% anak yang diberi placebo pada akhir pengobatan ($p=0,009$). Adefovir dapat diberikan monoterapi maupun kombinasi terapi dengan lamivudine pada pasien yang diketahui resisten terhadap lamivudine.

Pada tahun 2014 FDA menyetujui pemberian entecavir pada usia 2 tahun ke atas. Entecavir termasuk salah satu obat dengan *barrier* resistensi tinggi. Sebuah penelitian baru-baru ini meneliti efikasi entecavir pada anak usia 2 hingga <18 tahun dengan durasi pengobatan 48 minggu, status HBeAg positif, menunjukkan DNA VHB tidak terdeteksi (49,2% vs 3,3%, $p < 0,0001$), normalisasi ALT (67,5% vs 23,3%, $p < 0,0001$) dan serokonversi HBeAg (24,2% vs 10,0%, $p = 0,021$) pada anak yang diterapi dengan entecavir dibandingkan placebo. Pada penelitian tersebut, prediktor signifikan keberhasilan terapi adalah DNA VHB $< 8 \log_{10}$ IU/mL dan genotipe non-D. Profil keamanan entecavir juga setara dengan placebo, namun insiden kumulatif varian resistensi sebesar 0,6% pada tahun pertama dan 2,6% pada tahun kedua pengobatan. Insidens kumulatif tersebut sedikit lebih tinggi dibandingkan penelitian pada orang dewasa (<1% pada tahun kedua pengobatan). Namun, diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai hal tersebut. Tenofovir dapat diberikan pada anak usia 12 tahun ke atas. Penelitian pada usia 12 hingga <18 tahun, dimana sebagian besar anak dengan HBeAg positif dan sudah mendapat terapi analog nukleosida sebelumnya diberikan tenofovir dengan durasi pengobatan 72 minggu, menunjukkan DNA VHB tidak terdeteksi (tenofovir 89% vs 0%, $p < 0,001$), normalisasi ALT (74% vs 31%, $p < 0,001$), dan serokonversi HBeAg (21% vs 15%, tidak signifikan) pada anak yang diterapi tenofovir dibandingkan placebo. Tidak ada resistensi yang ditemukan selama 72 minggu pengobatan. Efek samping setara pada anak yang diterapi tenofovir dengan placebo. Sampai saat ini, terapi IFN- α masih menjadi terapi pilihan pada anak dengan HBeAg positif karena serokonversi menjadi target utama dari populasi tersebut. Jika terapi IFN- α tidak menunjukkan respons yang baik di akhir terapi, dianjurkan untuk menunggu setidaknya selama 12 bulan sebelum beralih ke terapi lain karena respons bisa saja terjadi 6 bulan setelah terapi dihentikan. Sementara WHO merekomendasikan penggunaan tenofovir atau entecavir pada anak usia >12 tahun dan entecavir pada anak usia

IFN- α menjadi terapi pilihan pada anak dengan HBeAg positif, sementara WHO merekomendasikan pemberian tenofovir atau entecavir pada anak usia lebih dari 12 tahun dan entecavir pada usia 2-11 tahun

2-11 tahun karena respons virologis yang baik dan resistensi yang rendah.

Apabila dicurigai adanya resistensi obat, terapi dapat diganti dengan terapi yang memiliki *barrier* resistensi tinggi. Untuk lebih jelasnya, dapat dilihat pada Tabel berikut ini:

Tabel 10: Rekomendasi Terapi pada Resistensi Analog Nukleosida

Resistensi lamivudine	Beralih ke tenofovir (>12 tahun) atau IFN (<12 tahun)
Resistensi adefovir	Jika pasien sebelumnya diberikan terapi NA, beralih ke entecavir (>16 tahun) atau tenofovir (>12 tahun)

10. Terapi pada Populasi Khusus

a. 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. Begitu juga dengan VHC, ko-infeksi VHC-VHB akan meningkatkan risiko sirosis dan KHS dibandingkan dengan monoinfeksi VHB.

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). 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. Pemberian antiviral seperti ribavirin, acyclovir, atau famcyclovir terbukti tidak efisien dalam menangani infeksi VHD. Obat anti-VHB seperti lamivudin, yang secara

efisien mengurangi viremia pada VHB, tidak memberikan respon terhadap hepatitis delta.

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. Biasanya, pada ko-infeksi dengan VHC, level DNA VHB rendah atau tidak terdeteksi dan infeksi VHC lebih berperan dalam proses kerusakan hepatosit.

Saat ini terapi *direct acting antiviral* (DAA) merupakan pilihan utama dalam terapi ko-infeksi VHC dan VHB. Pasca terapi VHC, seiring dengan tidak terdeteksinya RNA VHC setelah terapi, DNA VHB dapat 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. Pada pasien yang memenuhi kriteria terapi untuk VHB, dapat diberikan terapi dengan analog nukleosida. Di samping itu, terdapat pula pertimbangan untuk melakukan profilaksis terapi analog nukleosida pada pasien koinfeksi VHC-VHB dengan HBsAg positif hingga 12 minggu setelah terapi DAA. Pada pasien koinfeksi VHB-VHC dengan HBsAg negatif dan anti HBc positif yang menjalani terapi DAA, perlu dilakukan monitoring dan pemeriksaan reaktivasi VHB apabila ditemukan elevasi ALT.

b. 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. Oleh karena itu, pengobatan hepatitis B diindikasikan pada semua pasien ko-infeksi HIV-VHB.

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 Peg-IFN atau adefovir, yang diketahui tidak efektif untuk HIV. Khusus untuk Peg-IFN, terapi hanya dapat diberikan pada kelompok pasien dengan CD4 normal, HBeAg positif, kadar DNA VHB rendah, ALT meningkat, tanpa sirosis dekompensata. Adapun pemberian entecavir, lamivudin, dan tenofovir monoterapi pada pasien ko-infeksi dikontraindikasikan karena risiko terjadinya resistensi HIV.

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

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.

Tenofovir dan lamivudine adalah terapi pilihan pada koinfeksi VHB/HIV

c. 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. 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 hepatik atau dengan risiko dekompensasi. Terapi VHB pada wanita hamil biasanya

ditunda sampai trimester 3 untuk menghindari transmisi perinatal.

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. 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%, $p=0.002$). 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.

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 bayi dalam 12-24 jam setelah lahir dikombinasikan dengan vaksin (untuk bagian pencegahan dapat dilihat di halaman 59). 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 bayi. Studi

buta acak berganda membuktikan efektifitas 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 bayi. 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%, $p=0.014$).

Tidak ada bukti yang menyatakan adanya transmisi virus hepatitis B melalui ASI. Pada studi pemantauan 147 bayi

Tenofovir dan telbivudine dapat digunakan pada wanita hamil

dengan ibu pengidap HBsAg, tidak ada perbedaan jumlah bayi yang medapatkan HBsAg dan anti-HBs pada kelompok ASI dengan kelompok susu formula. 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. Dalam hal ini, laktasi tidak dikontraindikasikan.

d. 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. 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.

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. 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. 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. 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.

e. Petugas Kesehatan

Petugas kesehatan merupakan salah satu kelompok populasi yang rentan untuk menularkan atau tertular VHB. Seluruh petugas kesehatan perlu diskriminasi untuk menentukan status infeksi VHB, melalui pemeriksaan HBsAg, anti HBs, dan anti HBe total. Apabila terbukti negatif untuk VHB, petugas kesehatan tersebut perlu diberikan vaksinasi untuk kemudian didokumentasikan respons vaksinasinya. Upaya pencegahan lain yang perlu dilakukan adalah kewaspadaan standar untuk melindungi petugas kesehatan dan pasien. Setiap petugas kesehatan yang melakukan tindakan prosedur yang berisiko tinggi, perlu dilakukan pelatihan dan bimbingan oleh Komite Ahli terkait prosedur yang akan dikerjakan. Dalam hal ini, infeksi VHB kronik tidak boleh dijadikan larangan bagi petugas kesehatan untuk melakukan praktik atau melanjutkan studi. Kelompok pasien ini tidak boleh diisolasi atau didiskriminasi, melainkan didorong untuk diperiksa dan diterapi.

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 yang terinfeksi VHB dapat tetap mengerjakan prosedur berisiko apabila memiliki kadar DNA VHB rendah (< 1000 IU/mL) atau tidak terdeteksi, dibuktikan dengan pemeriksaan tiap 6 bulan. 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.

f. Pasien 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. Karena itu,

terapi profilaksis untuk menurunkan muatan virus sebelum transplantasi dilakukan perlu diberikan seumur hidup untuk mencegah rekurensi post transplantasi. Terapi profilaksis yang dapat diberikan adalah analog nukleos(t)ida dengan ambang resistensi yang tinggi.

Profilaksis pre transplantasi yang digabungkan dengan kombinasi lamivudin dan HBIG dosis tinggi setelah transplantasi hati dapat menurunkan risiko rekurensi sampai 90%. 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. Kombinasi HBIG dengan regimen terapi antiviral dengan barrier resistensi yang lebih tinggi, misalnya entecavir atau tenofovir, memberikan hasil lebih superior dibandingkan dengan kombinasi HBIG dan lamivudine dalam penurunan risiko rekurensi (1 vs 61%).

Pada pasien dengan risiko rekurensi rendah, misalnya pada pasien dengan DNA VHB tidak terdeteksi pada saat transplantasi, dapat dipertimbangkan regimen bebas HBIG, yaitu dengan menggunakan analog nukleosida potensi tinggi selama seumur hidup.

g. Dialisis dan Transplantasi Ginjal

VHB masih menjadi masalah bagi pasien dialisis dan transplantasi ginjal, mengingat tingginya morbiditas dan mortalitas yang dapat ditimbulkan. Oleh karena itu, seluruh pasien dialisis dan resipien transplantasi ginjal perlu diskruining untuk infeksi VHB.

Pada pasien dialisis yang terbukti HBsAg positif, terapi dengan analog nukleosida perlu segera dimulai, dengan entecavir sebagai pilihan utamanya. Peg-IFN masih dapat dijadikan pilihan pada pasien kelompok tertentu. Dalam hal ini, diperlukan perhatian untuk penyesuaian dosis sesuai dengan fungsi ginjal pasien. Pasien kandidat transplantasi ginjal dengan HBsAg positif perlu diberikan analog nukleosida baik untuk kepentingan profilaksis maupun terapi. Peg-IFN dikontraindikasikan pada kelompok pasien ini karena risiko timbulnya rejeksi. Pasien dialisis maupun transplantasi ginjal

dengan HBsAg negatif dan anti HBc positif tidak membutuhkan terapi maupun profilaksis, namun tetap perlu dimonitor untuk seroreversi.

h. 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, walaupun tetap perlu dipertimbangkan untuk dilakukan transplantasi hati. Studi yang tersedia mendukung penggunaan analog nukleosida. Peg-IFN menjadi kontraindikasi pada kasus ini. Pemberian lamivudin 100-150 mg/hari menyebabkan hilangnya HBsAg pada 82.4% ($p < 0.001$) pasien hepatitis akut fulminan selama kurang dari 6 bulan. Jangka waktu pemberian lamivudin pada hepatitis akut fulminan ini belum ditentukan. Panduan dari EASL merekomendasikan pemberian antiviral sampai 3 bulan setelah serokonversi atau setelah munculnya anti-HBe pada pasien HBsAg positif.

11. Pencegahan

a. Imunisasi

Indonesia termasuk salah satu negara endemis hepatitis B. Pada daerah endemis, penularan hepatitis B umumnya terjadi secara vertikal, yaitu dari ibu ke anak. Diperkirakan sekitar 95% penularan terjadi pada masa perinatal dan 5% melalui intra uterin. Karena penularan terjadi di awal kehidupan, maka risiko hepatitis B menjadi kronik juga tinggi. Oleh karena itu, intervensi yang paling efektif adalah mencegah transmisi dari ibu ke bayi. Rekomendasi WHO menyatakan bahwa untuk mengurangi transmisi perinatal maupun transmisi horizontal adalah dengan memberikan imunisasi hepatitis B sedini mungkin kurang dari 24 jam setelah lahir. Pada ibu hamil dengan HBsAg positif dan jumlah virus tinggi, diberikan antivirus pada ibu (lihat pada bab Terapi Pada Populasi Khusus-Wanita Hamil).

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. Setiap mL vaksin umumnya mengandung 10-40 µg protein HBsAg. 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. Pemberian imunisasi hepatitis B dimulai saat bayi baru lahir, didahului dengan pemberian suntikan vitamin K₁ minimal 30 menit sebelumnya. Pemberian vaksinasi saat lahir dibutuhkan sebagai imunoprolifaksis efektif untuk mencegah infeksi hepatitis B secara perinatal. Oleh karena itu, semua bayi baru lahir dengan berat lahir minimal 2000 gram harus menerima vaksin hepatitis B monovalen sesegera mungkin dalam 12 jam.

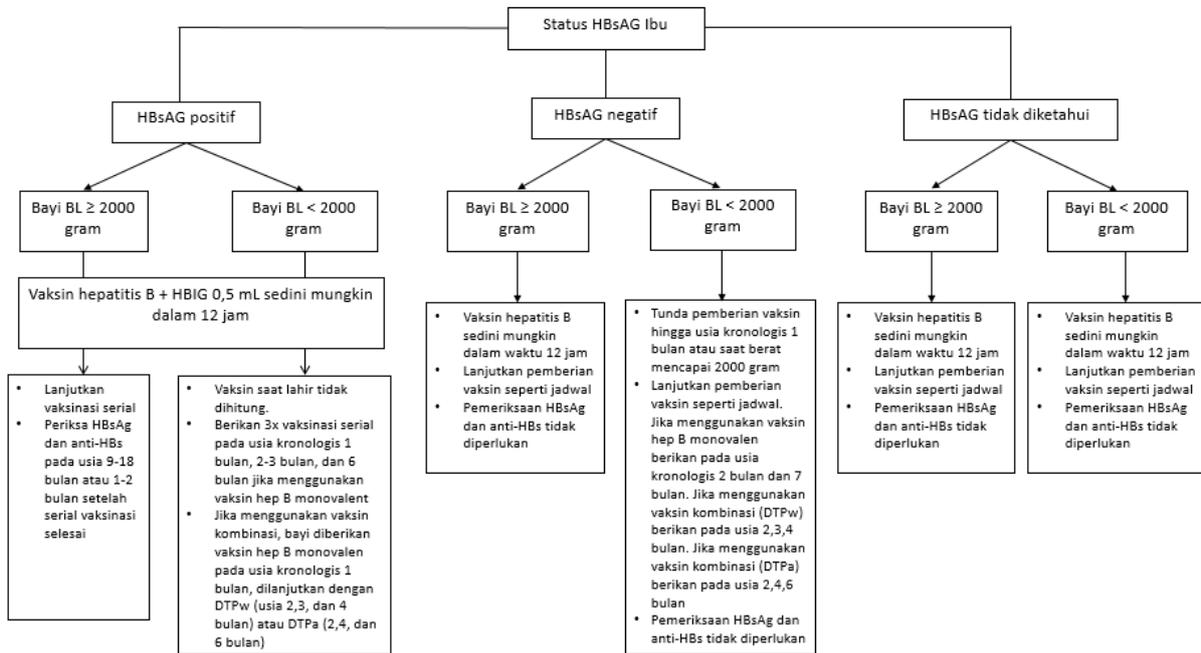
Tabel 11: Imunoprolifaksis Hepatitis B pada Bayi Baru Lahir

Status HBsAg Ibu Saat Persalinan	Bayi dengan Berat Lahir (BL) 2000 gram atau lebih	Bayi dengan Berat Lahir (BL) Kurang dari 2000 gram
HBsAg positif	Vaksin hepatitis B + HBIG 0,5 mL sedini mungkin dalam 12 jam	Vaksin hepatitis B + HBIG 0,5 mL sedini mungkin dalam 12 jam
	Lanjutkan vaksin serial seperti jadwal yang direkomendasikan	Vaksin saat lahir tidak dihitung. <ul style="list-style-type: none"> • Berikan 3x vaksinasi serial pada usia kronologis 1 bulan, 2-3 bulan, dan 6 bulan jika menggunakan vaksin hep B monovalen • Jika menggunakan vaksin kombinasi, usia kronologis 1

		bulan menggunakan vaksin hep B monovalen, dilanjutkan dengan DTPw (bulan 2,3,4) atau DTPa (bulan 2,4,6)
	Periksa HBsAg dan anti-HBs pada usia 9-18 bulan atau 1-2 bulan setelah serial vaksinasi selesai	Periksa HBsAg dan anti-HBs pada usia 9-18 bulan atau 1-2 bulan setelah serial vaksinasi selesai
	Jika HBsAg negatif dan anti HBs 10 mIU/mL atau lebih, anak dinyatakan aman dan terlindungi	Jika HBsAg negatif dan anti HBs 10 mIU/mL atau lebih, anak dinyatakan aman dan terlindungi
	Jika HBsAg negatif dan anti HBs kurang dari 10 mIU/mL maka anak harus diberikan vaksinasi ulang (Hep B monovalen) sebanyak 3x (dengan jadwal 0,1,6 bulan) dan diperiksa kembali anti HBs setelah 1-3 bulan setelah vaksinasi.	Jika HBsAg negatif dan anti HBs kurang dari 10 mIU/mL maka anak harus diberikan vaksinasi ulang (Hep B monovalen) sebanyak 3x (dengan jadwal 0,1,6 bulan) dan diperiksa kembali anti HBs setelah 1-3 bulan setelah vaksinasi.
	Jika HBsAg positif maka anak harus menerima evaluasi medis dan pemantauan lebih lanjut	Jika HBsAg positif maka anak harus menerima evaluasi medis dan pemantauan lebih lanjut
HBsAg negatif	Vaksin hepatitis B sedini mungkin dalam waktu 12 jam	Tunda pemberian vaksin hingga usia kronologis 1 bulan

		atau saat berat mencapai 2000 gram
	Lanjutkan pemberian vaksin seperti jadwal	<p>Lanjutkan pemberian vaksin seperti berikut ini:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jika menggunakan vaksin hep B monovalen berikan pada usia kronologis 2 bulan dan 7 bulan • Jika menggunakan vaksin kombinasi (DTPw) berikan pada usia 2,3,4 bulan • Jika menggunakan vaksin kombinasi (DTPa) berikan pada usia 2,4,6 bulan
	Pemeriksaan HBsAg dan anti-HBs sesudah vaksinasi tidak diperlukan	Pemeriksaan HBsAg dan anti-HBs sesudah vaksinasi tidak diperlukan
HBsAg tidak diketahui	Periksa status HBsAg ibu segera setelah persalinan	Periksa status HBsAg ibu segera setelah persalinan
	Vaksin hepatitis B sedini mungkin dalam waktu 12 jam	Vaksin hepatitis B sedini mungkin dalam waktu 12 jam
	Berikan HBIG sedini mungkin dalam 12 jam jika hasil HBsAg ibu positif atau status HBsAg Ibu tetap belum	Berikan HBIG sedini mungkin dalam 12 jam jika HBsAg ibu positif atau status HBsAg Ibu tetap belum diketahui

	diketahui dalam 12 jam setelah lahir	dalam 12 jam setelah lahir
	Lanjutkan pemberian vaksin sesuai rekomendasi	Lanjutkan pemberian vaksin sesuai jadwal berdasarkan hasil HBsAg ibu



Algoritma Imunoprolifaksis Hepatitis B pada Bayi Baru Lahir

Jadwal vaksinasi hepatitis B perlu dilanjutkan mengikuti panduan dari Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) tahun 2017 yaitu pada usia 1 dan 6 bulan pada vaksin hepatitis B (HB) monovalen. Apabila diberikan vaksin HB dengan kombinasi DTPw maka jadwal pemberian imunisasi adalah usia 2, 3, dan 4 bulan. Jika vaksin HB kombinasi dengan DTPa, maka jadwal pemberian vaksin adalah pada usia 2,4,dan 6 bulan.

Anak yang tidak menerima vaksin hepatitis B sejak lahir harus diberikan 3 dosis vaksin yang mengandung hepatitis B sesegera mungkin saat ia berkunjung dengan jadwal 0,1-2 bulan setelah dosis pertama (interval minimal 4 minggu), dan minimal 2 bulan setelah dosis kedua (paling baik setelah 5 bulan setelah dosis kedua).

Remaja dan orang dewasa yang belum mendapatkan vaksinasi Hepatitis B, harus mendapatkan vaksinasi lengkap. Vaksin ini diberikan 3 dosis terpisah, yaitu 0, 1 dan 6 bulan. Sebelum

diberikan vaksinasi Hepatitis B, dilakukan pemeriksaan HBsAg dan anti-HBs. Jika HBsAg positif, maka tidak dilakukan vaksinasi dan dirujuk untuk penanganan lebih lanjut. Jika HBsAg negatif atau anti-HBs kurang dari 10 mIU/mL, individu tersebut harus diberikan vaksinasi untuk memperoleh proteksi dari hepatitis B. Dalam waktu 1-3 bulan setelah vaksinasi lengkap, harus dilakukan pemeriksaan titer anti-HBs. Bila anti-HBs negatif atau kurang dari 10 mIU/mL, harus dilakukan vaksinasi ulang sebanyak 3 kali, dan dalam waktu 1-3 bulan setelah vaksinasi lengkap, harus dilakukan pemeriksaan titer anti-HBs.

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. 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).

b. 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.

c. Pencegahan Khusus Pasca Pajanan

Bagi orang yang tidak divaksinasi dan terpajan dengan hepatitis B, pencegahan pasca pajanan 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 terpajan secara perkutan maupun seksual, status HBsAg dan anti-HBs sumber pajanan dan orang yang terpajan harus diperiksa. Apabila orang yang terpajan terbukti memiliki kekebalan terhadap hepatitis B atau sumber pajanan terbukti HBsAg negatif, pemberian profilaksis pasca pajanan tidak diperlukan. Apabila sumber pajanan terbukti memiliki status HBsAg positif dan orang yang terpajan tidak memiliki kekebalan, maka pemberian HBIg harus dilakukan segera dengan dosis 0.06 mL/kg berat badan dan diikuti vaksinasi. Apabila status HBsAg sumber pajanan tidak diketahui, maka harus dianggap bahwa status HBsAg sumber pajanan adalah positif. Pada pasien yang divaksinasi atau mendapat HBIg, HBsAg dan Anti-HBs sebaiknya diperiksa 2 bulan setelah pajanan.

d. 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:

- 1) Pasien harus menghindari alkohol sama sekali dan mengurangi makanan yang memiliki kemungkinan bersifat hepatotoksik.
- 2) Pasien harus berhati-hati dalam mengkonsumsi jamu, suplemen, atau obat yang dijual bebas.
- 3) Pasien harus memberitahukan status hepatitis B-nya apabila berobat ke dokter untuk menghindari pemberian terapi yang bersifat hepatotoksik dan terapi immunosupresi.
- 4) Pasien yang berusia di atas 40 tahun harus menjalani pemeriksaan USG dan AFP setiap 6 bulan sekali untuk deteksi dini kanker hati.
- 5) Perlu dilakukan vaksinasi pada pasangan seksual.
- 6) Perlunya penggunaan kondom selama berhubungan seksual dengan pasangan yang belum divaksinasi.
- 7) Pasien tidak diperbolehkan bertukar sikat gigi ataupun pisau cukur.
- 8) Perlunya menutup luka yang terbuka agar darah tidak kontak dengan orang lain.
- 9) 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:

- 1) Penjelasan umum mengenai penyebab, cara penularan, perjalanan penyakit, gejala umum, terapi, dan komplikasi hepatitis B.
- 2) Cara-cara pencegahan umum infeksi hepatitis B dengan mencegah kontak dengan cairan tubuh pasien.
- 3) Pengetahuan tentang cara memeriksakan diri untuk status hepatitis B dan kemungkinan terapi serta jaminan yang ada.
- 4) Saran untuk tidak mendiskriminasikan orang yang menderita hepatitis B.

- 5) Konseling untuk meninggalkan gaya hidup berisiko tinggi bila memungkinkan dan menggunakan prinsip pencegahan penularan yang baik bila gaya hidup tersebut tidak bisa ditinggalkan.

BAB 4

SIMPULAN DAN REKOMENDASI

- A. Rekomendasi 1. Evaluasi menyeluruh dan konseling adalah wajib sebelum merencanakan terapi hepatitis B kronik (A1)
- B. Rekomendasi 2. Tujuan dan target terapi hepatitis B kronik.
1. Tujuan terapi hepatitis B secara umum adalah eradikasi infeksi virus hepatitis B melalui vaksinasi, terapi, dan pencegahan transmisi. (A1)
 2. Terapi hepatitis B kronik bertujuan untuk meningkatkan kualitas hidup dan kesintasan pasien yang terinfeksi dengan cara mencegah perkembangan penyakit, progresi penyakit menjadi sirosis, sirosis dekompensata, penyakit hati lanjut, karsinoma hepatoselular, dan kematian; sekaligus mencegah terjadinya transmisi virus. (A1)
 3. Ideal endpoint (target ideal) pada terapi hepatitis B adalah hilangnya HBsAg dengan atau tanpa serokonversi anti HBs. (A1)
 4. Satisfactory endpoint (target memuaskan) pada terapi hepatitis B adalah tidak ditemukannya relaps klinis setelah terapi dihentikan pada pasien HBeAg positif (disertai serokonversi anti HBe yang bertahan) dan pada pasien HBeAg negatif. (A1)
 5. Desirable endpoint (target diharapkan) pada terapi hepatitis B adalah penekanan HBV DNA yang bertahan selama terapi jangka panjang untuk pasien HBeAg positif yang tidak mencapai serokonversi anti HBe dan pada pasien HBeAg negatif. (A1)
- C. Rekomendasi 3. Indikasi terapi pada pasien hepatitis B kronik
1. Pasien yang menunjukkan replikasi virus dengan ALT normal atau meningkat sedikit secara persisten tanpa adanya bukti fibrosis signifikan atau sirosis tidak termasuk dalam indikasi terapi. Pada kelompok ini perlu dilakukan penilaian fibrosis non invasif dan monitoring setiap 3 bulan. (B1)
 2. Indikasi terapi pada pasien Hepatitis B kronik dengan HBeAg positif adalah pada pasien dengan DNA VHB $> 2 \times 10^4$ IU/mL dan ALT $> 2x$ batas atas normal. (B1)

3. Pada pasien dengan HBeAg negatif, terapi dimulai pada pasien dengan DNA VHB $> 2 \times 10^3$ IU/mL dan ALT $> 2 \times$ batas atas normal. (B1)
 4. Evaluasi fibrosis dengan cara invasif dapat dipertimbangkan pada pasien dengan fibrosis non-signifikan pada pemeriksaan non invasif, muatan virus tinggi dan peningkatan ALT serum minimal yang persisten, yang berumur > 30 tahun atau pada pasien berumur < 30 tahun dengan faktor risiko tinggi. Terapi dapat dimulai apabila diperoleh hasil inflamasi sedang-berat atau fibrosis signifikan. (B1)
- D. Rekomendasi 4. Terapi hepatitis B kronik dengan analog nukleosida.
1. Tenofovir 300 mg per hari atau entecavir 0,5 mg per hari merupakan pilihan lini pertama untuk terapi dengan analog nukleosida (A1).
 2. Pilihan terapi lini kedua hepatitis B dapat dipertimbangkan sesuai dengan ketersediaan obat atau kepentingan pengobatan segera pada pasien naif atau yang tidak diketahui profil resistensinya, mencakup lamivudin 100 mg per hari (A2), adefovir 10 mg per hari (A2), atau telbivudin 600 mg per hari (A2).
- E. Rekomendasi 5. Strategi pemantauan terapi hepatitis B dengan analog nukleosida.
1. Selama terapi, pemeriksaan DNA VHB, HBeAg, anti HBe, dan ALT dilakukan setiap 3-6 bulan. (A1)
 2. Pemakaian tenofovir dan adefovir, terutama pada pasien sirosis, memerlukan kewaspadaan terjadinya penurunan fungsi ginjal, sehingga diperlukan monitoring yang lebih sering sekurang-kurangnya setiap 3 bulan. (A1)
 3. Pemeriksaan HBsAg dilakukan pada akhir terapi dilanjutkan dengan pemeriksaan anti-HBs dilakukan bila hasilnya negatif. (A1)
 4. Pemeriksaan HBeAg, ALT dan DNA VHB dilakukantiap 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. (A2)

F. Rekomendasi 6. Kriteria penghentian terapi analog nukleos(t)ida

1. Kriteria penghentian terapi analog nukleos(t)ida pada pasien dengan HBeAg positif tanpa sirosis adalah serokonversi HBeAg dengan DNA VHB tidak terdeteksi yang dipertahankan paling tidak 12 bulan. (A1)
2. Pada pasien HBeAg positif dengan sirosis yang sudah mencapai serokonversi HBeAg, terapi direkomendasikan untuk dilanjutkan seumur hidup. (C2)
3. Pada pasien dengan HBeAg negatif tanpa sirosis, terapi bisa dihentikan bila tercapai hilangnya HBsAg. (B2)
4. Pada pasien HBeAg negatif dengan sirosis, terapi direkomendasikan untuk dilanjutkan seumur hidup. (B1)

G. Rekomendasi 7. Kegagalan terapi analog nukleosida.

1. 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. (A1)
2. 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. (A1)
3. Pada pasien yang mengalami virologic breakthrough, harus selalu dicurigai adanya resistensi. (A1)
4. Pada pasien yang diduga atau terbukti mengalami resistensi terhadap lamivudin saja, strategi yang bisa digunakan adalah penambahan adefovir, atau penggantian terapi ke tenofovir. (A1)
5. Pada pasien yang yang diduga atau terbukti mengalami resistensi terhadap adefovir saja, strategi yang bisa digunakan adalah penggantian terapi ke entecavir, atau penggantian terapi ke tenofovir. (A1)
6. Apabila pasien terbukti mengalami resistensi terhadap lamivudin dan adefovir, pilihan yang tersedia adalah penggantian ke tenofovir. (B1)
7. Pada pasien yang yang diduga atau terbukti mengalami resistensi terhadap telbivudin, strategi yang bisa digunakan adalah

penambahan adefovir, atau penggantian ke tenofovir. (A1)

8. Pada pasien yang yang diduga atau terbukti mengalami resistensi terhadap entecavir, strategi yang bisa digunakan adalah penambahan adefovir, atau penggantian ke tenofovir. (B1)
9. Pada pasien yang yang diduga atau terbukti mengalami resistensi terhadap beberapa jenis obat, strategi yang bisa digunakan adalah kombinasi entecavir dan tenofovir. (C2)

H. Rekomendasi 8. Terapi hepatitis B kronik dengan Peg-IFN.

1. Peg-IFN merupakan terapi pilihan pada pasien yang menginginkan terapi untuk jangka waktu tertentu (B2).
2. Durasi terapi Peg-IFN diberikan sekurang-kurangnya selama 1 tahun. (A1)
3. Peg-IFN tidak boleh diberikan pada kondisi sirosis dekompensata. (A1)

I. Rekomendasi 9. Strategi pemantauan terapi hepatitis B dengan Peg-interferon.

1. Pada pasien yang mendapat terapi berbasis interferon, pemeriksaan darah tepi dan pemantauan efek samping lain harus dilakukan secara rutin selama pengobatan sekurang-kurangnya setiap 1 bulan. (A1)
2. Pemeriksaan HBsAg dilakukan pada akhir terapi dilanjutkan dengan pemeriksaan anti HBs dilakukan bila hasilnya negatif. (A1)
3. 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. (A2)

J. Rekomendasi 10. Kriteria penghentian terapi peg-interferon

1. Pada pasien HBeAg positif, terapi dihentikan apabila pada minggu ke 12 gagal dicapai kadar HBsAg < 20.000 IU/mL (Genotipe B,C dan D) atau tidak ada penurunan HBsAg (Genotipe A). (B2)
2. Pada pasien HBeAg positif, terapi dihentikan apabila pada minggu ke

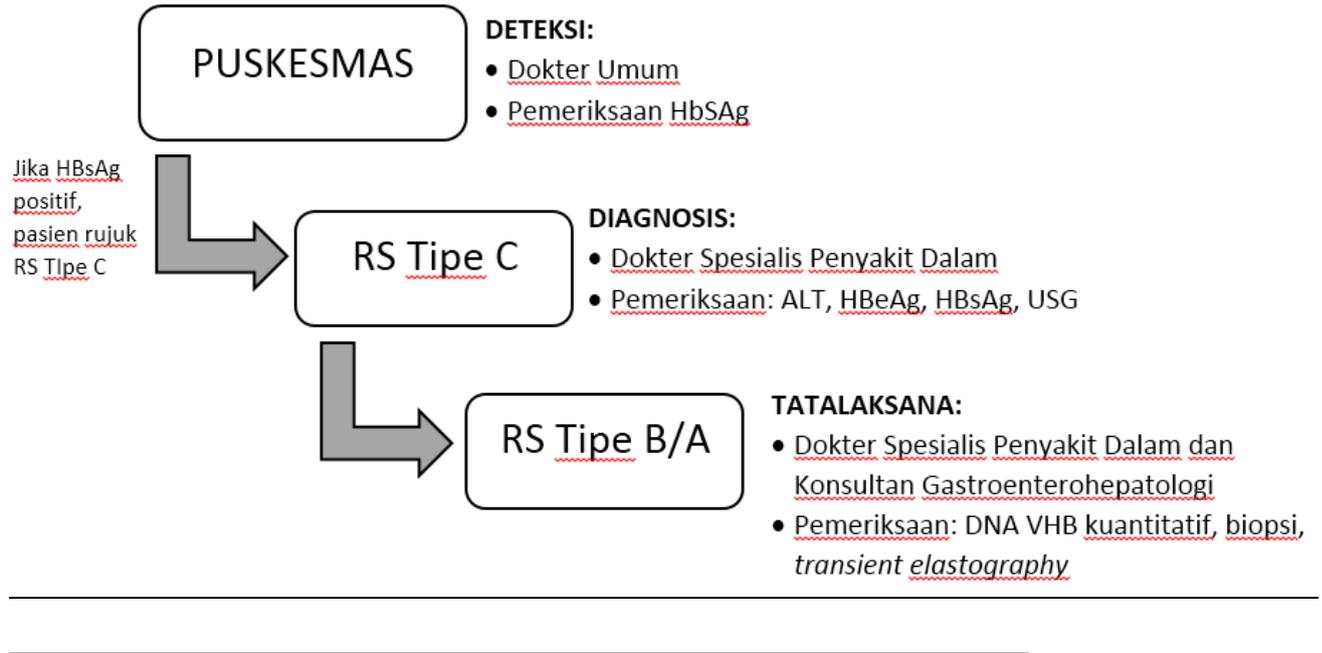
- 24 gagal dicapai kadar HBsAg < 20.000 IU/mL (Semua genotipe)
(B2)
3. Pada pasien HBeAg negatif (terutama genotipe D) terapi dihentikan apabila pada minggu ke 12 gagal dicapai penurunan kadar HBsAg dan penurunan HBV DNA < 2 log. Terapi dilanjutkan apabila pada minggu ke 12 HBsAg tidak menurun dengan HBV DNA menurun > 2 log. (B2)
- K. Rekomendasi 11. Terapi pertukaran atau penambahan Peg-interferon pada analog nukleosida dapat dipertimbangkan pada kelompok pasien tertentu yang menginginkan hasil terapi lebih optimal. (B2) Terapi ini masih memerlukan penelitian lebih lanjut.
- L. Rekomendasi 12. Terapi pada pasien hepatitis B dengan sirosis.
1. Terapi pada pasien dengan sirosis kompensata dapat dimulai apabila kadar HBV DNA > 2.000 IU/mL meskipun dengan ALT normal. (A1)
 2. Terapi sirosis dekompensata dapat dimulai terlepas dari kadar HBV DNA, ALT, dan status HBeAg. (B1)
- M. Rekomendasi 13. Surveilans KHS dilakukan dengan pemeriksaan USG dan AFP tiap 6 bulan pada pasien infeksi VHB kronik risiko tinggi. (B2)
- N. Rekomendasi 14. Terapi hepatitis B pada pasien koinfeksi VHB-VHC.
1. Terapi VHC dengan DAA pada pasien koinfeksi VHB-VHC dapat menyebabkan reaktivasi VHB. Pasien yang memenuhi kriteria untuk terapi VHB perlu diterapi dengan analog nukleosida. (B1)
 2. Pasien koinfeksi VHB-VHC dengan HBsAg positif yang menjalani terapi DAA perlu dipertimbangkan untuk diberikan profilaksis analog nukleosida hingga 12 minggu setelah terapi DAA. (B2)
 3. Pasien koinfeksi VHB-VHC dengan HBsAg negatif dan anti HBc positif perlu dimonitor dan dilakukan pemeriksaan reaktivasi VHB apabila ditemukan peningkatan kadar ALT. (B1)

- O. Rekomendasi 15. Terapi hepatitis B pada pasien koinfeksi VHB-HIV.
1. Tenofovir dan lamivudin adalah terapi pilihan pada ko-infeksi VHB/HIV. (A1)
 2. Pada pasien CD4 > 500 yang tidak sedang mengonsumsi ARV, terapi pilihan adalah Peg-IFN atau adefovir. (B1)
- P. Rekomendasi 16. Terapi hepatitis B pada pasien wanita hamil.
1. Pada pasien usia subur, konseling kontrasepsi dan keluarga berencana penting untuk didiskusikan. (A1)
 2. 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 sampai dengan 3 bulan setelah melahirkan, kecuali bila ada indikasi terapi hepatitis B kronis. (A1)
 3. Tenofovir dapat digunakan pada pasien hamil dengan infeksi VHB, dan telbivudin dapat digunakan sebagai alternatif. (B1)
- Q. Rekomendasi 17. Terapi hepatitis B pada pasien dengan terapi immunosupresi.
1. HBsAg dan anti HBc perlu diperiksa pada seluruh pasien yang akan menjalani kemoterapi. (A1)
 2. Bila status HBsAg positif, profilaksis dengan analog nukleosida diberikan 1 minggu sebelum sampai 12 bulan setelah kemoterapi. (A1)
 3. Bila status HBsAg negatif namun anti HBc positif, dilakukan pemeriksaan DNA VHB. Pasien dengan DNA VHB positif perlu diberikan terapi profilaksis. (C1)
- R. Rekomendasi 18. Terapi hepatitis B pada petugas kesehatan.
1. Infeksi VHB kronik tidak boleh dijadikan larangan bagi petugas kesehatan untuk melakukan praktik atau melanjutkan studi. Kelompok pasien ini tidak boleh diisolasi atau didiskriminasikan, melainkan didorong untuk diperiksa dan diterapi. (A1)
 2. Seluruh petugas kesehatan perlu diskriming untuk infeksi VHB dengan pemeriksaan HBsAg, anti HBs, dan anti HBc total. (A1)

3. Seluruh petugas kesehatan yang tidak terinfeksi perlu diberikan vaksin hepatitis B dengan status imunisasi didokumentasikan. (A1)
 4. Kewaspadaan standar perlu diberlakukan secara ketat untuk petugas kesehatan dan pasien. (A1)
 5. Petugas kesehatan yang rentan terhadap pajanan perlu diberikan pelatihan oleh komite ahli terkait prosedur yang akan dikerjakan. (A1)
 6. Petugas kesehatan yang terinfeksi VHB dapat mengerjakan prosedur yang rentan menularkan virus apabila memiliki kadar DNA VHB rendah (< 1000 IU/mL) atau tidak terdeteksi, dibuktikan dengan pemeriksaan setiap 6 bulan. (B1)
- S. Rekomendasi 19. Terapi hepatitis B pada pasien transplantasi hati.
1. Terapi dengan analog nukleos(t)ida dan HBIg harus diberikan pada semua pasien hepatitis B dengan DNA VHB terdeteksi yang akan menjalani transplantasi hati. (B1)
 2. Analog nukleos(t)ida harus tetap diberikan seumur hidup pasca transplantasi hati. (A1)
- T. Rekomendasi 20. Terapi hepatitis B pada pasien dialisis dan kandidat transplantasi ginjal.
1. Seluruh pasien dialisis dan resipien transplantasi ginjal perlu diskriming untuk VHB. (B1)
 2. Pasien dialisis dengan HBsAg positif perlu diterapi dengan entecavir. (B1)
 3. Pasien resipien transplantasi ginjal perlu diterapi dengan entecavir untuk profilaksis atau terapi. (B1)
 4. Pasien HBsAg negatif dan anti HBc positif perlu diperiksa untuk infeksi VHB pasca transplantasi ginjal. (C1)

LAMPIRAN

Sistem Rujukan Hepatitis B Dewasa



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, Lestarini 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. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar 2013. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2013.
5. Mulyanto, Sulaiman, Depamede N, Surayah K, Tsuda F, Ichiyama 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.
6. Kementerian Kesehatan RI. InfoDatin Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Jakarta: Kemenkes. 2014
7. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 52 tahun 2017 tentang Eliminasi Penularan Human Immunodeficiency Virus, Sifilis, dan Hepatitis B dari Ibu ke Anak
8. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003;23:47–58.
9. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B – natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 2006;26:130–141.
10. 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.
11. 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.

12. Dienstag JL. Acute viral hepatitis in Harrison's principles of internal medicine, 17th ed, vol.II. 2008. USA: McGraw Hill Medical, p. 1932-4
13. 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.
14. Tsai WL, Chung RT. Viral hepatocarcinogenesis (Review). *Oncogene* 2010; 29: 2309-2324.
15. Boyer TD et al. *Zakim & Boyer's Hepatology A Textbook of Liver Disease*. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2012
16. Yeom SK, Lee CH, Cha SH, Park CM. Prediction of Liver Cirrhosis, Using Diagnostic Imaging Tools. *World J Hepatol*. 2015 Aug 18; 7(17): 2069–2079
17. Brener S. Transient Elastography for Assessment of Liver Fibrosis and Steatosis: An Evidence-Based Analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2015; 15(18): 1–45
18. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et al. Asian-Pacific Clinical Practice Guidelines on the Management of Hepatitis B: a 2015 Update. *Hepatol Int*. 2016; 10: 1-98.
19. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2017; 67: 370-98.
20. Liu F, Wang XW, Chen L, Hu P, Ren H, Hu HD. Systematic review with meta-analysis: development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with hepatitis B surface antigen seroclearance.
21. 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.
22. 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.
23. 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.

24. 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. *Hepatology Int.* (2012). DOI 10.1007/s12072-012-9365-4.
25. Lok ASF, McMahon BJ. AASLD Practice Guideline, Chronic Hepatitis B: Update 2009. *Hepatology.* 2009 Sep; 50(3):1-36.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murrad MH. AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. *Hepatology.* 2015; 0(0): 1-23.
30. World Health Organization. Guidelines for the Prevention, Care, and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection. WHO. 2015; 1-113.
31. 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.
32. Lesmana CR, Gani RA, Hasan I, Simadibrata M, Sulaiman AS, Pakasi LS, et al. Significant hepatic histopathology in chronic hepatitis B patients with serum ALT less than twice ULN and high HBV-DNA levels in Indonesia. *J Dig Dis.* 2011; 12; 476-80.
33. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417-422.
34. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics 11th ed. California. 2005.
35. Leung N. Recent data on treatment of chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogues. *Hepatology Int.* 2008 June; 2(2): 163-178.

36. 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.
37. 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.
38. Liaw Y. Antiviral therapy of chronic hepatitis B: Opportunities and challenges in Asia. *J Hepatol* 2009;51:403-410.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Locarnini S. Primary resistance, multidrug resistance and cross resistance pathways in HBV as a consequence of treatment failure. *Hepatol Int* 2008. Doi: 10.1007/s12072-008-9048-3.
44. Van Bömmel F, Berg T. HBV Treatment-Standard of care in Hepatology, a clinical textbook. Duesseldorf: Flying Publisher. 2009: 119-142.
45. Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. *New England Journal of Medicine.* 2008 Oct; 359 (14):1486-1500.
46. Gani RA. Masalah hepatitis di Indonesia. Dibawakan pada presentasi World Hepatitis Day tahun 2012.
47. 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.
48. 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.
 49. Lim S, Marcellin P, Tassopoulous 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.
 50. 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.
 51. 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.
 52. 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.
 53. 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.
 54. 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.
 55. 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.
 56. 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.
 57. 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.
58. Leung N. Clinical experience with lamivudine. *Semin Liver Dis*. 2002;22(Suppl 1):15-22.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. Wang L, Chen E, Zhu X, Xiong Z, Liu L, Xu L, 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.
72. 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.
73. Zeuzem S, Gane E, Liaw F, Lim S, Di Bisceglie A, Buti M, et al. Baseline characteristics and early on-treatment response predict the outcomes of 2 years of telbivudine treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;51:11-20.
74. 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.
75. 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.
76. Cai W, Xie Q, Ana B, Wang 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.

77. 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.
78. 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.
79. Seto WK, Hui AJ, Wong VW, Wong GL, Liu KS, Lai CL, et al. Treatment cessation of entecavir in Asian patients with hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: a multicentre prospective study. *Gut*. 2015; 64(4): 667-72.
80. 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.
81. Lampertico P, Viganò 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. Son CY, Ryu HJ, Lee JM, Ahn SH, Kim DY, Lee MH, et al. Lamivudine plus adefovir vs emtecavir 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.
 88. 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.
 89. 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.
 90. 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.
 91. 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.
 92. 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.
 93. 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.
 94. 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.
 95. 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.
96. Cooksley WGE. The role of interferon therapy in Hepatitis B. *MedGenMed*. 2004; 6(1): 16.
 97. Chan HL. A predictive tool for selecting HBeAg-positive chronic hepatitis B patients who has a high probability of HBV DNA suppression and HBeAg seroconversion with Peginterferon Alfa-2a. Presented at AASL The Liver Meeting, Boston, USA, 2014.
 98. Lampertico P. A baseline predictive tool for selecting HBeAg-negative chronic hepatitis B patients who has a high probability of achieving sustained immune control with Peginterferon Alfa-2a. Presented at AASL The Liver Meeting, Boston, USA, 2014.
 99. Lampertico P, Messinger D, Oladipupo H, Bakalos G, Asselah T. An easy to use baseline score to predict response to peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis B in resource-limited settings. Presented at EASL, Barcelona, Spain, 2016.
 100. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: Global distribution and clinical importance. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(18): 5427-34.
 101. Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, Jia JD, Zeuzem S, Gane E, et al. Response-guided Peginterferon Therapy in Hepatitis B e Antigen-Positive Chronic Hepatitis B Using Serum Hepatitis B Surface Antigen Levels. *Hepatology*. 2013; 58(3): 872-80.
 102. Rijkborst V, Hansen BE, Ferenci P, Brunetto MR, Tabak F, Cakaloglu Y, et al. Validation of a stopping rule at week 12 using HBsAg and HBV DNA for HBeAg-negative patients treated with peginterferon alfa-2a. *J Hepatol*. 2012; 56: 1006-11.
 103. Siederdisen CH, Cornberg M. The role of HBsAg levels in the current management of chronic HBV infection. *Ann Gastroenterol*. 2014; 27(2): 105-12.
 104. Peng H, Wei F, Liu JY, Hu HD, Ren H, Hu P. Response-guided therapy of regimens based on Peg-Interferon for chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen quantification: a meta-analysis. *Hepatol Int*. 2015; 9(4): 543-57.
 105. Lo AO, Wong VW, Wong GL, Chan HL, Dan YY. Cost effectiveness of response-guided therapy with peginterferon in the treatment of chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13: 377-85.

106. Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2009; 49(4): 1141-50.
107. Charatcharoenwitthaya P, Piratvisuth T. Baseline and on-treatment predictors of chronic hepatitis B patients receiving pegylated interferon therapy in Asia. *Curr Hepatitis Rep*. 2013; 12: 165-73.
108. Sonneveld MJ, Zoutendijk R, Flink HJ, Zwang L, Hansen BE, Janssen HL. Close monitoring of hepatitis B surface antigen levels helps classify flares during peginterferon therapy and predicts treatment response. *CID*. 2013; 56(1): 100-5.
109. Petersen J, Dandri M. Optimal therapy for chronic hepatitis B: hepatitis B virus combination therapy? *Liver Int*. 2015; 35 (Suppl 1): 114-20.
110. Sun J, Ma H, Xie Q, Xie Y, Sun Y, Wang H, et al. Response-guided peginterferon therapy in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized controlled study. *J Hepatol*. 2016; 65(4): 674-82.
111. Chan HL, Ahn SH, Chuang WL, Hui AJ, Tabak F, Mehta R, et al. Predictors of clinical response: results from a large, randomized controlled study with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) plus peginterferon alfa-2a (Peg) combination for chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2015; 62: O117.
112. Cao ZH, Ma LN, Zhang HW, Liu YL, Chen XY. Extended treatment with peginterferon α -2a in combination with lamivudine or adefovir for 96 weeks yields high rates of HBeAg and HBsAg seroconversion. *Journal of Digestive Diseases*. 2013; 14: 446-50.
113. Sarin SK, Kumar M, Kumar R, Kazim SN, Guptan RC, Sakhuja P, et al. Higher efficacy of sequential therapy with interferon- α and lamivudine combination compared to lamivudine monotherapy in HBeAg positive chronic hepatitis B patients. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100: 2463-71.
114. Brouwer WP, Xie Q, Sonneveld MJ, Zhang N, Zhang Q, Tabak F, et al. Adding Pegylated Interferon to Entecavir for Hepatitis B e Antigen – Positive Chronic Hepatitis B: a multicenter randomized trial (ARES Study). *Hepatology*. 2015; 61(5): 1512-22.
115. Jindal A. Sequential therapy with tenofovir and pegylated interferon alpha 2B versus tenofovir monotherapy in HBeAg-positive chronic hepatitis B: an interim analysis. Abstract 1092 YI. Presented at EASL, London, England, 2014.

116. Bourliere M, Rabiega P, Carrie NG, Serfaty L, Marcellin P, Pouget N, et al. HBsAg clearance after addition of 48 weeks of PegIFN in HBeAg negative CHB patients on nucleos(t)ide therapy with undetectable HBV DNA for at least one year: final results from ANRS-HB06 PEGAN study: multicenter randomized controlled phase III trial. *J Hepatol.* 2015; 62: O112.
117. Lampertico P, Brunetto MR, Craxi A, Gaeta GB, Rizzeto M, Palmieri G, et al. Add-on peginterferon alfa-2a significantly reduces HBsAg levels in chronic hepatitis B, HBeAg-negative, genotype D patients fully suppresses on nucleos(t)ide analogues treatment: HERMES study interim analysis. *Digestive and Liver Disease.* 2015; 475: e19-42.
118. Hu P, Shang J, Zhang W, Gong G, Li Y, Chen X, et al. Predictive value of baseline and on-treatment qHBsAg level in HBeAg positive CHB patients who switched from NUCs to Pegylated Interferon A-2A: a further analysis from new switch study. *J Hepatol.* 2015; 62: S235-62.
119. Moucari R, Boyer N, Ripault MP, Castelnaud C, Mackiewicz V, Dauvergne A, et al. Sequential therapy with adefovir dipifoxil and pegylated interferon alfa-2a for HBeAg-negative patients. *J Viral Hepat.* 2011; 18: 580-6.
120. Ning Q, Han M, Sun Y, Jiang J, Tan D, Hou J, et al. Switching from entecavir to PegIFN alfa-2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: A randomised open-label trial (OSST trial). *J Hepatol.* 2014; 61: 777-84.
121. Li GJ, Yu YQ, Chen SL, Fan P, Shao LY, Chen JZ, et al. Sequential combination therapy with pegylated interferon leads to loss of hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen (HBeAg) seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients receiving long-term entecavir treatment. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2015; 59(7): 4121-8.
122. Perillo 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 virus. *Gastroenterology.* 2004; 126(1):81-90.
123. Liaw Yun, Hepatitis flares and hepatitis B e antigen seroconversion: Implication in anti-hepatitis B virus therapy. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2003;18: 246-52.
124. 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.

125. 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.
126. Pan C, Zhang J. Natural history and clinical consequences of hepatitis B virus infection. *Int J Med Sci* 2005;2(1):36-40.
127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. Chu C, Liaw Y. Hepatitis B virus-related cirrhosis: natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 2006;26(2):142-52.
131. Liaw Y, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Eng J Med* 2004;351:1521-31.
132. Fung S, Lok A. Management of patients with hepatitis b virus-induced cirrhosis. *J Hepatol* 2005;42:54-64.
133. 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* 2008;48:33.
134. 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.
135. Lee H, Suh D. Lamivudine therapy for decompensated liver cirrhosis related to hepatitis B virus infection. *Intervirology* 2004;46:388-393.
136. 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>
137. 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.
138. Guan R, Lui H. Treatment of hepatitis B in decompensated liver cirrhosis. *Int J Hepatol* 2011. doi:10.4061/2011/918017.

139. Villeneuve J, Condreay 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.
140. 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.
141. 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.
142. 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.
143. 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.
144. 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.
145. 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.
146. 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.
147. Komatsu H, Inui A, Fujisawa T. Pediatric hepatitis B treatment. *Ann Transl Med.* 2017;5(3):37
148. Wirth S, Zhang H, Hardikar W, Schwarz KB, Sokai EM, Yang W et al. Pegylated interferon alfa-2a (40KD) is efficacious and safe in treatment of HBeAg-positive children with chronic hepatitis B: PegB-active study. AASLD Plenary and parallel sessions (abstract). 2016
149. Farci P. Treatment of Chronic hepatitis D: New advances, old challenges. *Hepatology* 2006;44(3):536-9.
150. 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.

151. Peters M, Special populations with hepatitis B virus Infection. *Hepatology* 2009;49(5):146-55.
152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. 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.
156. Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palu G, et al. Short statement of the first european consenses conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005;42:625-24.
157. Rockstroh J, Bhagani S, Benhamou Y, Bruno R, Mauss S, Peters L, et al. European AIDS clinical study society guidelines for the clinical mangement and treatment of chronic hepatitis B and C co-infection in HIV co-infected adults. *HIV Medic* 2008;9(2):82-8.
158. Bzowej N. Hepatitis B therapy in pregnancy. *Current Hepatitis Reports* 2010;9(4):197-204.
159. Anonymous. Antiretroviral Pregnancy Registry. <<http://www.apregistry.com>>
160. 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 fo the prevention of perinatal transmision of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2011;55(6):1215-1221.
161. 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.

162. 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.
163. Yeo W, Johnson P. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006;43(2):209-20.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. 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.
168. Papatheodoridis 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.
169. 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.
170. 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.
171. 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.
172. 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
173. 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.
174. Barnett ED. Give first dose of hepB vaccine within 24 hours of birth: AAP [article from internet]. August 28,2017 [cited on December 10,2017 at 15.36]. Available from <http://www.aappublications.org/news/2017/08/28/HepB082817>
175. American Academy of Pediatrics. Red Book 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics. 2015
176. Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI). Jadwal Imunisasi Anak Usia 0-18 tahun [article form internet]. 2017. Available from <http://www.idai.or.id/artikel/klinik/imunisasi/jadwal-imunisasi-2017>
177. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommended immunization schedule for children and adolescents aged 18 years or younger [article from internet]. 2017. Available from <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/0-18yrs-child-combined-schedule.pdf>
178. Rusmil K. Melengkapi/mengejar imunisasi (bagian II) [article from internet]. May 2015 [cited on December 14, 2017 at 22:42]. Available from <http://www.idai.or.id/artikel/klinik/imunisasi/melengkapi-mengejar-imunisasi-bagian-ii>
179. World Health Organization. Aide-memoire for a strategy to protect health workers from infection with bloodborne viruses. Geneva: 2003.
180. 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>.

181. Wedemwywer H. Prophylaxis and vaccination of viral hepatitis in Hepatology: a clinical textbook. Dusseldorf: Flying Publisher. 2009. p 99-113.

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd

NILA FARID MOELOEK