

edisi Juli 2018

Gazette

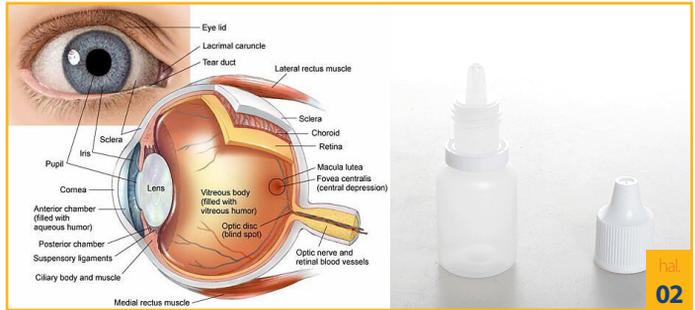
Managed Care Services Division

obat@mandirinhealth.co.id



Kombinasi Obat Steroid dan Antibiotik dalam Menangani Penyakit Mata

Dr. dr. Virna Dwi Oktariana, SpM(K)



Penanganan Hepatitis B

dr. Tjahjadi Robert Tedjasaputra, SpPD, K-GEH, FINASIM



Kombinasi Obat Steroid dan Antibiotik dalam Menangani Penyakit Mata

Oleh : Dr. dr. Virna Dwi Oktariana, SpM(K)



Steroid dan antibiotik adalah dua jenis obat yang banyak digunakan dalam bidang kesehatan mata. Steroid ditujukan sebagai obat antiinflamasi dan menekan reaksi peradangan hingga menekan sistem imun, sedangkan antibiotik ditujukan untuk membunuh bakteri penyebabnya. Tidak jarang obat-obatan ini digunakan dalam bentuk kombinasi tetap (*fixed combination*). Adakah manfaat dan risiko penggunaan obat ini secara bersamaan?

Steroid menekan reaksi peradangan di tingkat humoral dan selular. Steroid akan menekan sel-sel radang yang aktif dan menghambat kerja enzim yang berperan dalam proses peradangan. Dengan kemampuan ini steroid menjadi obat anti radang yang sangat kuat. Namun, disisi lain kemampuan ini dapat menyebabkan proses penyembuhan akibat infeksi bakteri menurun karena sistem kekebalan yang dibangun tubuh akan dihambat.

Apakah pemberian steroid pada infeksi mata mutlak dikontraindikasikan? Dari berbagai penelitian yang dilakukan pada keratitis atau ulkus didapatkan perbedaan

manfaat dan bahaya dari pemberian steroid. Penelitian yang multisenter terhadap keratitis bakterial yang dilakukan di Amerika Serikat tahun 2006 yaitu SCUT (*Steroids for Corneal Ulcers Trial*) membuktikan bahwa manfaat pemberian steroid pada ulkus kornea pada sebagian infeksi bakteri. Namun, pada infeksi *Nocardia* dan *Pseudomonas* justru memperburuk keadaannya.

Steroid menghambat produksi sitokin seperti interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-8 (IL-8), yang menyebabkan infiltrasi sel, melunaknya kornea (*corneal melting*) dan neovaskularisasi. Steroid juga menghambat kemotaksis neutrofil sehingga menurunkan peradangan pada mata, sitokin dan kolagenase. Hal ini menyebabkan pelunakan kornea dihambat dan sikatrisasi pada kornea akan menurun. Sehingga bermanfaat mengurangi kekeruhan kornea akibat infeksi. Namun, steroid menghambat sistem pertahanan tubuh yang natural terhadap infeksi sehingga dapat memperburuk infeksi dan menyebabkan rekurensi terutama pada infeksi akibat *pseudomonas*.

Bakteri penyebab infeksi harus dieliminasi untuk menyembuhkan infeksi kornea. Sehingga tatalaksana infeksi kornea yang utama adalah mengeliminasi kuman penyebab. Oleh karena itu, penggunaan obat-obatan lain yang dapat menghambat pemusnahan bakteri penyebab dikontraindikasikan.

Steroid pada infeksi kornea dapat diberikan jika:

01**Bakteri penyebab sudah diidentifikasi****02****Penggunaan antimikroba atau antibiotik secara bersamaan****03****Efektivitas antibiotik terhadap bakteri penyebab telah terbukti**

Berdasarkan prinsip ini pemberian steroid tidak dapat diberikan di awal saat diketahui adanya infeksi bakteri pada mata, tetapi setelah antibiotik terbukti efektif dapat membunuh bakteri kemudian steroid dapat diberikan.

Keadaan lain yang sering menggunakan steroid dan antibiotik secara bersamaan adalah pada pasca operasi katarak atau operasi intraokular lainnya. Pemberian secara bersamaan dalam satu sediaan dapat mengaburkan bahaya dan manfaat yang ditimbulkan akibat pemberian secara bersamaan. Pada banyak kasus pemberian antibiotik dapat dihentikan sebelum pemberian steroid dihentikan apabila diyakini penyembuhan luka sudah membaik dan yang diperlukan adalah efek antiinflamasi dari steroid sehingga tidak terjadi reaksi penyembuhan luka yang berlebihan. Pemberian antibiotik dan steroid secara bersamaan dalam satu sediaan dapat menyebabkan resistensi kuman terhadap antibiotik yang digunakan menjadi meningkat. Sehingga dianjurkan penggunaan sediaan steroid dan antibiotik yang terpisah dalam menangani pasien.

Sediaan kombinasi steroid dan antibiotik sering juga digunakan pada kasus mata merah. Dengan pemberian kombinasi secara tidak terkontrol dapat menimbulkan risiko yang membahayakan, misalnya dapat terjadi eksaserbasi infeksi herpes virus, infeksi sekunder dan meningkatnya tekanan bola mata. Oleh karena itu, penggunaan antibiotik harus diberikan sesuai indikasi, demikian juga penggunaan steroid menyesuaikan dengan indikasi dan manfaat yang ingin diperoleh dengan pemberian steroid tersebut.

Penggunaan steroid dan antibiotik dalam satu sediaan seharusnya sudah ditinggalkan mengingat risiko yang dapat ditimbulkannya. Pemberian steroid dan antibiotik dapat diberikan bersamaan dalam sediaan yang terpisah dengan pertimbangan manfaat dan risiko bagi pasien sehingga diharapkan terapi yang dilakukan tepat guna dan tepat sasaran.

Referensi

1. Stern GA, Buttross M. Use of Corticosteroids in Combination with Antimicrobial Drugs in the Treatment of Infectious Corneal Disease. *Ophthalmology* 1991; 98:847-53
2. Tuli SS. Topical Corticosteroids in the Management of Bacterial Keratitis. *Curr Ophthalmol Rep* 2013 1:190-93 .
3. Gomes RRR, Vana RG, Melo LAS, Cruz AC, Fibo AASL, Suenaga EM. Aqueous humor concentrations of topical fluoroquinolones alone or in combination with a steroid. *Arq Bras Oftalmol.* 2017;80(5):300-3
4. Bradshaw SE, Shankar P, Maini R. Topical steroid and antibiotic combination therapy in red eye conditions. *British Journal of General Practic* 2006: 304.

Penanganan Hepatitis B

dr. Tjahjadi Robert Tedjasaputra, SpPD, K-GEH, FINASIM



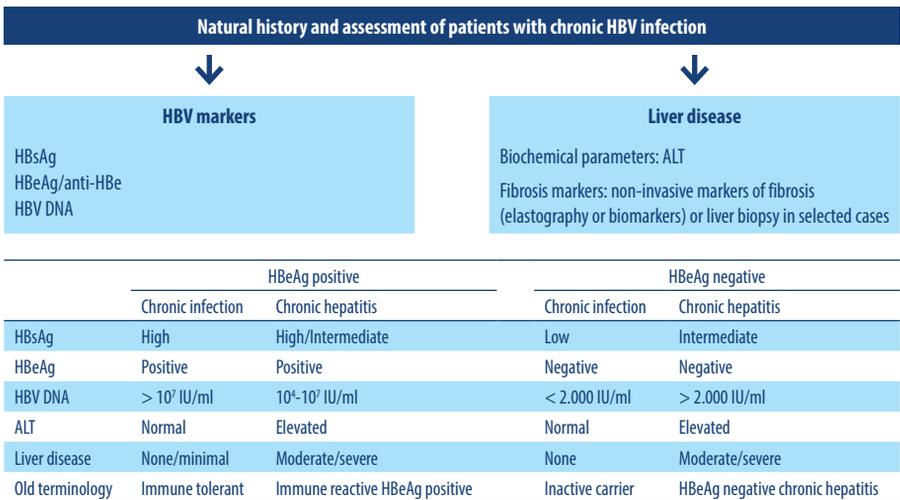
Pendahuluan

Infeksi Hepatitis B (HBV) tetap merupakan masalah kesehatan masyarakat secara umum. Perkembangan ilmu pengetahuan patogenesis dan penanganannya selalu berubah. Lebih kurang 240 juta penduduk dunia merupakan HbsAg karier yang tersebar diantara daerah dengan endemik rendah (2%) sampai endemik tinggi (8%). Hal ini tergantung dari status sosioekonomi, program vaksinasi dan efektifitas pengobatan. Perpindahan penduduk migrasi dan pengungsi juga mempengaruhi insidensi HBV disuatu negara. Kematian yang disebabkan oleh HBV biasanya merupakan akibat komplikasi sirosis hati dan karsinoma hati (HCC).

Riwayat Alamiah dan Nomenklatur HBV

Infeksi kronis HBV (Chronic Hepatitis B (CHB)) adalah proses yang dinamis berdasarkan interaksi antara replikasi HBV dan respon imun pasien. Tidak semua infeksi HBV menjadi hepatitis kronis. Riwayat penyakit infeksi kronis HBV dibagi

menjadi 5 fase tergantung dari nilai HBeAg, HBV DNA, ALT (SGPT), serta inflamasi hati. Nomenklatur baru dibagi berdasarkan sifat kronisitas HBV. Monitoring serial serum HBeAg, HBV DNA dan ALT dibutuhkan untuk menilai perjalanan penyakit serta keberhasilan pengobatan. Sebagian pasien masuk dalam kelompok abu-abu yang membutuhkan pengobatan secara individu. Fase infeksi kronis HBV tidak harus terjadi berurutan.



Gambar 1. Perkembangan penyakit pasien infeksi HBV kronis berdasarkan HBV dan petanda penyakit hati. Tingkat HBV DNA berada antara 2000 sampai 20.000 IU/ml pada sebagian pasien tanpa gejala hepatitis kronis.

5 Fase Infeksi Kronis HBV		
Fase 1	Fase 2	Fase 3
<p>HBeAg (+) infeksi HBV kronis disebut dengan fase imun toleran. Ditandai dengan HBeAg (+), HBV DNA yang sangat tinggi dan ALT yang menetap dalam batas normal. Pada hati ditemukan nekroinflamasi dan fibrosis yang minimal. Tingginya nilai HBV DNA serta ekspansi klonal menyebabkan karsinogenesis sudah dapat dimulai. Fase ini lebih sering terjadi serta berkepanjangan pada infeksi perinatal. Hal ini berhubungan dengan menetapnya fungsi T cell spesifik HBV sampai dewasa muda. HBeAg jarang hilang secara spontan. Pasien ini sangat menular karena HBV DNA yang tinggi.</p>	<p>HBeAg (+) HBV DNA yang tinggi disertai peningkatan ALT. Pada hati didapatkan nekroinflamasi yang sedang sampai berat serta percepatan progresivitas fibrosis. Hal ini terjadi beberapa tahun setelah fase 1 dan cepat menjadi sumber penularan pada dewasa muda. Kebanyakan pasien terjadi zero konversi HbeAg dan supresi HBV DNA serta menjadi fase infeksi HbeAg (-). Sebagian penderita berkembang bertahun-tahun ke fase kronis hepatitis B dengan HBeAg (-).</p>	<p>HBeAg (-), infeksi HBV kronis dan sebelumnya diketahui sebagai fase karier inaktif. Ditandai dengan serum anti HBe positif, HBV DNA derajat rendah atau tidak terdeteksi dan nilai ALT normal. Sebagian pasien didapatkan HBV DNA > 2.000 IU/ml (biasanya <20.000 IU/ml), diikuti ALT normal persisten, aktifitas nekroinflamasi dan fibrosis yang rendah. Pasien-pasien ini mempunyai risiko yang rendah untuk berkembang menjadi sirosis atau <i>hepatocellular carcinoma</i> (HCC), namun dapat juga berkembang menjadi Hepatitis B kronis. Hilangnya HBsAg dan zero konversi dapat terjadi spontan pada 1-3% penderita pertahun. Hal ini ditandai dengan nilai HBsAg yang rendah (<1.000 IU/ml).</p>
Fase 4	Fase 5	
<p>Hepatitis B kronis dengan HBeAg (-) ditandai dengan HBeAg rendah dan adanya anti-HBe. Nilai serum HBV DNA menetap atau berfluktuasi sedang sampai berat serta fluktuasi atau persisten peningkatan nilai ALT. Histologi hati menunjukkan nekroinflamasi dan fibrosis. Fase ini berhubungan dengan rendahnya remisi spontan penyakit.</p>	<p>HBeAg (-) dengan ditandai HBsAg negatif, anti-HBc positif dan dapat disertai anti-HBs yang positif atau negatif. Fase ini diketahui sebagai infeksi HBV tersembunyi (<i>occult</i>), pada kasus jarang HBsAg yang negatif akibat sensitivitas pemeriksaan yang tidak sesuai. Fase ini ditandai ALT yang normal, HBV DNA yang tidak terdeteksi. HBV DNA (cccDNA) dapat dideteksi pada jaringan hati. Hilangnya HBsAg sebelum terjadi sirosis berhubungan dengan resiko rendah untuk terjadi sirosis, dekompensasi dan HCC, serta perbaikan kesintasan. Namun, jika sirosis terjadi sebelum hilangnya HBsAg pasien tetap mempunyai risiko HCC. Imunosupresi dapat menyebabkan reaktivasi HBV.</p>	

Progresivitas Menjadi Sirosis dan *Hepatocellular Carcinoma* (HCC)

Progresivitas menjadi sirosis dan HCC bersifat bervariasi yang ditentukan oleh respon imun pasien. Pada HBV kronis yang tidak diterapi 8-20% berisiko menjadi sirosis. Diantara yang sirosis 20% menjadi dekompensasi dalam waktu 5 tahun dan risiko menjadi HCC 2-5% pertahun.

Progresivitas menjadi HCC akan menjadi lebih tinggi dengan adanya faktor risiko seperti sirosis, nekroinflamasi hepar kronis, usia tua, laki-laki, ras Afrika, alkohol, koinfeksi virus hati lain, HIV, diabetes, metabolik sindrom, merokok, riwayat keluarga, HBV DNA dan/atau HBsAg yang tinggi serta genotip HBV (C>B). PAGE B score (*Platelet, Age, Gender*) dapat mendeteksi perkembangan menjadi HCC.

Penilaian Awal Subjek dengan Infeksi HBV kronis

Subjek infeksi HBV kronis harus dievaluasi riwayat penyakit yang lengkap, pemeriksaan fisik, tingkat keparahan infeksi HBV dan aktivitas penyakit hati. Keluarga dan partner seksual pasien harus dilakukan test serologi HBV (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc) serta bila hasil uji serologi negatif dapat dilakukan vaksinasi.

Penilaian tingkat keparahan penyakit hati digunakan untuk pengobatan dan pengawasan HCC. Penilaian dilakukan berdasarkan pemeriksaan fisik dan parameter biokimia meliputi AST, ALT, GGT, alkali fosfatase, bilirubin, serum albumin, gamma globulin, darah lengkap dan *prothrombin time*. Pemeriksaan USG abdomen hepar direkomendasikan kepada semua pasien. Jika pemeriksaan biokimia dan penanda HBV tidak meyakinkan, maka perlu dilakukan pemeriksaan biopsi hati atau pemeriksaan non-invasif lainnya (transien elastografi) untuk menentukan diagnosis. Namun, transien elastografi dapat dipengaruhi oleh radang yang berat dengan tingginya ALT.

- Pemeriksaan HBeAg dan anti-HBe penting untuk menentukan fase infeksi HBV kronis.
- Kadar serum DNA HBV penting untuk diagnosis, penentuan fase infeksi, pertimbangan dalam pemilihan terapi dan pemantauan kondisi pasien.
- Kuantifikasi serum HBsAg bermanfaat pada infeksi HBV kronis HBeAg-negatif dan pasien dengan terapi interferon alfa (IFNa).
- Genotipe HBV tidak diperlukan pada evaluasi awal, tetapi berguna untuk memilih pasien yang akan diterapi dengan IFNa. Memberikan informasi prognostik terhadap respon terapi IFNa dan risiko kanker hati.
- Co-morbiditas, termasuk alkoholik, autoimun, penyakit hati metabolik dengan steatosis atau steatohepatitis dan penyebab lain dari penyakit hati kronis harus secara sistematis dievaluasi termasuk koinfeksi dengan virus hepatitis D (HDV), virus hepatitis C (HCV) dan HIV.

- Pemeriksaan anti-HAV harus dilakukan dan pasien dengan anti-HAV negatif disarankan untuk vaksinasi.

Tujuan Terapi

Tujuan utama terapi untuk pasien dengan infeksi HBV kronis adalah untuk meningkatkan kelangsungan hidup dan kualitas hidup dengan mencegah perkembangan penyakit dan perkembangan menjadi *Hepatocellular Carcinoma* (HCC). Tujuan tambahan dari terapi antiviral adalah mencegah penularan ibu ke anak, reaktivasi hepatitis B dan pencegahan serta pengobatan manifestasi ekstrahepatik terkait HBV.

Indikasi Terapi

01

Semua pasien dengan HBeAg (+) atau (-) hepatitis B kronis yang didefinisikan dari HBV DNA >2.000 IU/ml, ALT > ULN dan nekroinflamasi atau fibrosis hati sedang.

02

Sirosis kompensata atau dekompensata, dengan HBV DNA yang terdeteksi dan tanpa melihat nilai ALT.

03

Pasien dengan HBV DNA >20.000 IU/ml dan ALT >2xULN harus memulai pengobatan tanpa melihat tingkat fibrosis.

04

Pasien dengan infeksi HBV kronis HBeAg (+) dengan ALT normal persisten dan tingkat HBV DNA yang tinggi, dapat diobati pada usia > 30 tahun tanpa melihat beratnya lesi histologis hati.

05

Pasien infeksi HBV kronis dengan HBeAg (+) atau HBeAg (-) mempunyai riwayat keluarga HCC atau sirosis serta manifestasi ekstrahepatik dapat diobati bahkan jika indikasi klasik tidak terpenuhi.

Tujuan Akhir Pengobatan

Adapun tujuan akhir dari pengobatan hepatitis B adalah:

- Induksi untuk menekan tingkat HBV DNA jangka panjang merupakan titik akhir utama dari semua strategi pengobatan saat ini.
- Induksi hilangnya HBeAg, dengan atau tanpa serokonversi anti-HBe, pada pasien HBeAg-positif CHB adalah titik akhir yang bermakna, karena mewakili kontrol kekebalan parsial dari infeksi HBV kronis.
- Respons biokimia didefinisikan sebagai normalisasi ALT harus dipertimbangkan sebagai titik akhir tambahan yang dicapai kebanyakan pasien dengan penekanan jangka panjang replikasi HBV.
- Hilangnya HBsAg dengan atau tanpa serokonversi anti-HBs adalah titik akhir yang optimal, karena menunjukkan penekanan yang mendalam dari replikasi HBV dan ekspresi protein virus.

Monitoring Pasien yang Tidak Diobati

- | | | |
|---|---|---|
| 1. Pasien infeksi HBV kronis HBeAg (+) dengan usia <30 tahun dan tidak memenuhi salah satu indikasi pengobatan di atas harus diawasi setidaknya setiap 3-6 bulan. | 2. Pasien dengan infeksi HBV kronis HBeAg (-) dan serum HBV DNA <2.000 IU/ml yang tidak memenuhi indikasi pengobatan di atas harus diawasi setiap 6-12 bulan. | 3. Pasien dengan infeksi HBV kronis HBeAg (-) dan serum HBV DNA $\geq 2,000$ IU/ml yang tidak memenuhi salah satu indikasi pengobatan di atas harus diawasi setiap 3 bulan untuk tahun pertama dan setiap 6 bulan sesudahnya. |
|---|---|---|

Strategi Pengobatan

Saat ini, terdapat dua pilihan pengobatan untuk pasien hepatitis B kronis (*Chronic Hepatitis B (CHB)*), yaitu Nucleoside Analogues (NA) atau dengan Pegylated Interferon alfa (PegIFN α). NA yang telah disetujui untuk pengobatan HBV meliputi Lamivudine (LAM), *adefovir* Dipivoxil (ADV), Entecavir (ETV), Telbivudine (TBV), Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) dan Tenofovir Alafenamide (TAF). NA diklasifikasikan ke dalam barrier resisten rendah HBV (LAM, ADV, TBV) dan barrier resisten tinggi terhadap HBV (ETV, TDF, TAF). Obat-obatan ini dapat digunakan

dengan aman pada pasien yang terinfeksi HBV dan satu-satunya pilihan pengobatan untuk beberapa subkelompok pasien termasuk penyakit hati dekompensata, transplantasi hati, manifestasi ekstrahepatik, hepatitis B akut atau eksaserbasi HBV kronis berat. NA juga satu-satunya pilihan untuk pencegahan reaktivasi HBV pada pasien immunosupresi.

Pegylated Interferon alfa (PegIFN α) menginduksi kontrol imunologi jangka panjang dengan lama pengobatan terbatas. Obat ini mempunyai respon pengobatan yang bervariasi serta efek samping yang menyebabkan pasien menolak menggunakan obat ini.

Respon Terapi



➤ Respon virologi

Terapi Analog Nukleosida (NA)	Terapi Pegylated Interferon alfa (PegIFN α)
<ul style="list-style-type: none"> a. Respon virologi yaitu ditandai dengan HBV DNA tidak terdeteksi dengan uji polimerase chain reaction (PCR) sensitif dengan batas deteksi 10 IU/ml. Non-respon primer yaitu penurunan serum HBV DNA < 1 log₁₀ setelah 3 bulan terapi. b. Respon virologi parsial adalah penurunan HBV DNA > 1 log₁₀ IU/ml tetapi HBV DNA masih terdeteksi setelah 12 bulan terapi pada pasien yang patuh. c. Virologi <i>breakthrough</i> yaitu peningkatan level HBV DNA > 1 log₁₀ IU/ml dibandingkan dengan tingkat nadir (nilai terendah) HBV DNA dalam terapi. Hal ini biasanya didahului peningkatan ALT. d. Resistensi HBV terhadap NA ditandai seleksi varian HBV yang mensubstitusi asam amino sehingga mengurangi efek terhadap NA. e. Respon virologi yang menetap setelah menghentikan terapi (<i>sustained off-therapy virological response</i>) didefinisikan sebagai tingkat serum HBV DNA <2.000 IU/ml untuk 12 bulan setelah akhir terapi. 	<ul style="list-style-type: none"> a. Respon virologi didefinisikan sebagai serum HBV DNA <2.000 IU/ml. Biasanya dievaluasi pada bulan ke-6 dan saat bulan akhir terapi. b. Respon virologi menetap (<i>Sustained off-therapy virological response</i>) didefinisikan sebagai serum HBV DNA <2.000 IU/ml pada minimal 12 bulan setelah akhir terapi.

➤ Respon serologi

1. Respon serologi HBeAg ditandai dengan hilangnya HBeAg, serokonversi HBeAg menjadi negatif dan pada pasien dengan HBeAg positif munculnya anti-HBe.
2. Respon Serologi HBsAg ditandai dengan hilangnya HBsAg dan serokonversi HbsAg munculnya anti-HBs (untuk semua pasien).

➤ Respon Biokimia

Batas nilai normal ALT berdasarkan ULN (*Upper Limit Normal*) adalah 40 IU/L. Pemeriksaan nilai ALT sering bersifat fluktuasi sehingga pemeriksaan ALT dilakukan minimal setiap 3 bulan selama 1 tahun pasca perawatan diperlukan untuk mengkonfirmasi respon biokimia. Respon biokimia pada *sustained off-treatment* sulit dievaluasi, karena terkadang nilai ALT meningkat sementara sebelum remisi respon biokimia jangka panjang dalam satu tahun pertama setelah penghentian pengobatan. Dalam hal ini, follow up pemeriksaan ALT diperpanjang sampai 2 tahun.

➤ Respon histologis

Respon histologis ditandai dengan penurunan aktivitas nekroinflamasi (≥ 2 Skor Ishak) tanpa perburukan fibrosis yang dibandingkan sebelum pengobatan.

Rekomendasi Nucleoside Analogues (NA) pada Pasien CHB

Entecavir (ETV), Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) dan Tenofovir Alafenamide (TAF) tergolong ke dalam analog nukleosida barrier resisten tinggi yang dapat diberikan secara tunggal (monoterapi) dalam jangka panjang tanpa mempertimbangkan tingkat keparahan penyakit.

Lamivudine (LAM), Adefovir Dipivoxil (ADV), Entecavir (ETV) dan Telbivudine (TBV) tidak dianjurkan dalam pengobatan hepatitis B kronis (Chronic Hepatitis B-CHB).

Pemantauan Pasien dengan Terapi Entecavir (ETV), Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) atau Tenofovir Alafenamide (TAF)

1. Pasien yang diobati dengan obat golongan analog nukleosida (NA) harus diikuti dengan pemeriksaan nilai ALT dan serum HBV DNA secara berkala.
2. Pasien dengan risiko mengalami penyakit ginjal yang menggunakan analog nukleosida terutama Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) harus menjalani pemantauan berkala laju filtrasi glomerulus (eGFR) dan serum fosfat.
3. Pasien dengan risiko mengalami penyakit ginjal atau tulang yang menggunakan TDF perlu dipertimbangkan untuk beralih ke ETV atau TAF, tergantung pada paparan LAM sebelumnya.

Rekomendasi Jangka Panjang Penggunaan Analog Nukleosida (NA)

Pasien yang menjalani terapi NA jangka panjang harus tetap dipantau progresivitas menjadi HCC. Pengawasan HCC wajib dilakukan untuk semua pasien dengan sirosis serta pasien dengan skor risiko HCC sedang atau tinggi pada permulaan terapi analog nukleosida (NA).

Rekomendasi Penghentian Terapi Analog Nukleosida (NA)

Analog nukleosida (NA) harus dihentikan setelah hilangnya HBsAg yang dikonfirmasi dengan atau tanpa serokonversi anti-HBs.

Analog nukleosida (NA) dapat dihentikan pada pasien HBeAg (+) non-sirosis yang mencapai konversi HBeAg stabil dan HBV DNA tidak terdeteksi serta menyelesaikan setidaknya 12 bulan terapi konsolidasi.

Penghentian analog nukleosida (NA) dapat dipertimbangkan pada pasien HBeAg (-) non-sirosis yang mencapai penekanan virologi jangka panjang yaitu \geq 3 tahun dengan pengawasan ketat.

Indikasi memilih Entecavir (ETV) atau Tenofovir Alafenamide (TAF) daripada Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF)

1. Usia $>$ 60 tahun
2. Penyakit tulang
 - Penggunaan kronis steroid atau obat-obatan lain yang merusak densitas tulang
 - Riwayat patah tulang yang rapuh
 - Osteoporosis
3. Perubahan Fungsi Ginjal
 - eGFR $<$ 60ml/min/1,73m²
 - Albuminuria $>$ 30mg/24jam atau proteinuria sedang pada dipstik
 - Fosfat rendah $<$ 2.3mg/dl
 - Hemodialisis

Pasien yang Gagal Diterapi Analog Nukleosida (NA)

- Untuk mencegah resistensi virus harus dipilih NA lini pertama dengan barrier tinggi terhadap resistensi virus.
- Kepatuhan terhadap terapi NA harus diperiksa pada semua kasus kegagalan pengobatan.
- Penanganan kegagalan pengobatan harus didasarkan pada data resistensi silang NA (*NA cross-resistance data*).
- Adaptasi pengobatan harus dilakukan segera setelah kegagalan virologi pada NA dikonfirmasi.

Monoterapi PegIFN α pada Chronic Hepatitis B (CHB)

- PegIFN α dapat sebagai pilihan pengobatan awal untuk pasien CHB ringan sampai sedang dengan HBeAg (+) atau (-).
- Durasi standar terapi PegIFN α adalah 48 minggu.
- Perpanjangan durasi terapi PegIFN α setelah minggu ke-48 mungkin bermanfaat pada pasien CHB dengan HBeAg (-).

Pemantauan Pasien dalam Pengobatan Pegylated Interferon alfa (PegIFN α)

Pasien dengan terapi PegIFN α

Harus dilakukan pemeriksaan darah lengkap, ALT, TSH, HBV DNA serum dan tingkat HBsAg secara berkala.

Pasien hepatitis B kronis (CHB) dengan HBeAg (+) dengan terapi PegIFN α

Harus dilakukan pemantauan nilai HBeAg dan anti-HBe secara berkala.

Pasien hepatitis B kronis (CHB) setelah terapi PegIFN α

Harus tetap dilakukan pemantauan respon virologi secara jangka panjang karena berrisiko kambuh.

Prediksi Respon dan Penghentian Terapi PegIFN α

1. Pasien CHB dengan HBeAg (+), nilai HBsAg >20.000 IU/ml untuk genotipe B dan C atau tidak ada penurunan tingkat HBsAg untuk genotipe A dan D, setelah terapi PegIFN α selama 12 minggu berhubungan dengan serokonversi HBeAg yang rendah dan terapi PegIFN α dapat dihentikan.
2. Pasien CHB dengan HBeAg (+) genotipe A-D, HBsAg >20.000 IU/ml pada pengobatan 24 minggu berhubungan dengan rendahnya serokonversi HBeAg dan terapi PegIFN α dapat dihentikan.
3. Pasien CHB dengan HBeAg (-) genotipe D, kombinasi dari tingkat HBsAg yang tidak turun dan penurunan <2 log₁₀ IU/ml serum HBV DNA setelah pengobatan 12 minggu diduga tidak ada respon dan PegIFN α dapat dihentikan.

Manajemen Pasien yang Mengalami Resisten Analog Nukleosida (NA)

Tabel 1. Rekomendasi pemilihan terapi pasien yang resisten terhadap salah satu atau lebih (*multidrug*) dari golongan analog nukleosida

Pola Resisten	Rekomendasi
Resisten LAM	Diganti dengan TDF atau TAF
Resisten TBV	Diganti dengan TDF atau TAF
Resisten ETV	Diganti dengan TDF atau TAF
Resisten ADV	<ol style="list-style-type: none"> 1. Jika LAM-naive : Diganti dengan ETV atau TDF atau TAF 2. Jika resisten LAM : Diganti dengan TDF atau TAF 3. Jika HBV DNA stabil : tambahkan ETV *** atau diganti ETV

Pola Resisten	Rekomendasi
Resisten TDF atau TAF **	<ol style="list-style-type: none"> 1. Jika LAM-naive : diganti ETV 2. Jika resisten LAM : tambahkan ETV*
Multidrug resistance	Diganti ETV + TDF atau TAF kombinasi

Entecavir (ETV); Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF); Tenofovir Alafenamide (TAF); Lamivudine (LAM); Adefovir Dipivoxil (ADV); Telbivudine (TBV).

** Keamanan jangka panjang dari kombinasi ini tidak diketahui.*

*** Tidak tampak secara klinis; lakukan genotyping dan phenotyping laboratorium untuk menentukan profil resistensi.*

**** Khususnya pada pasien dengan mutasi yang resisten terhadap ADV (rA181T/V dan/atau rN236T) dan viral load yang tinggi, respon terhadap TDF (TAF) dapat berlarut-larut.*

Hasil Penggunaan Terapi PegIFNa Jangka Panjang

Pasien dengan *sustained responses* setelah terapi PegIFNa dan memiliki risiko tinggi HCC harus tetap dipantau terhadap progresivitas menjadi HCC bahkan pada pasien dengan HBsAg yang telah berubah menjadi negatif.

Terapi Kombinasi untuk CHB

1. Kombinasi dua obat golongan analog nukleosida (NA)

Kombinasi dua obat golongan analog nukleosida (NA) dengan *high barrier resistant* (ETV, TDF, TAF) tidak direkomendasikan. Pasien dengan supresi tidak lengkap terhadap replikasi HBV selama terapi jangka panjang ETV/TDF/TAF dapat diganti atau dikombinasikan diantara keduanya.

2. Terapi kombinasi analog nukleosida (NA) dengan PegIFNa

Kombinasi obat golongan analog nukleosida (NA) dan PegIFNa tidak direkomendasikan. Pada pengobatan pasien HBeAg (+) naive, pemberian jangka pendek analog nukleosida (NA) sebelum PegIFNa tidak direkomendasikan. Supresi jangka panjang dengan NA, diubah atau ditambah dengan PegIFNa tidak direkomendasikan.

3. Terapi pasien dengan sirosis dekompensasi

Pasien dengan sirosis dekompensasi segera diterapi dengan golongan analog nukleosida (NA) yang tidak mudah resisten, tidak tergantung pada HBV DNA

dan dievaluasi untuk transplantasi hati. PegIFN α dikontraindikasikan pada kondisi sirosis dekompensata. Pasien harus dipantau terhadap toleransi obat dan efek samping seperti asidosis laktat dan gangguan fungsi ginjal.

Pencegahan Kekambuhan HBV pada Transplantasi Hati

Semua pasien yang termasuk ke dalam daftar tunggu transplantasi hati dengan HBV harus diobati dengan golongan analog nukleosida (NA). Kombinasi immunoglobulin hepatitis B (HBIG) dengan analog nukleosida (NA) yang poten direkomendasikan setelah transplantasi hati untuk mencegah kekambuhan HBV. Pemberian immunoglobulin hepatitis B (HBIG) dapat dihentikan pada pasien dengan tingkat kekambuhan risiko rendah. Namun, terapi harus tetap dilanjutkan dengan monoprofilaksis NA yang potensial. Pasien HBsAg (-) yang menerima donor hati dengan sebelumnya memiliki riwayat HBV (anti-HBc positif) berisiko kekambuhan HBV dan harus diberikan profilaksis analog nukleosida (NA).

Terapi pada Kondisi Khusus

Pasien koinfeksi HIV

- Semua pasien HIV (+) dengan koinfeksi HBV harus memulai terapi antiretroviral (ART) tanpa melihat nilai CD4.
- Pasien koinfeksi HIV-HBV harus diobati dengan regimen ART berbasis TDF atau TAF.

Pasien koinfeksi HDV

- Penggunaan PegIFN α minimal selama 48 minggu adalah pengobatan pilihan saat ini pada pasien koinfeksi HDV-HBV dengan penyakit hati kompensata.
- Penggunaan PegIFN α dapat dilanjutkan sampai minggu ke-48 tidak tergantung pada respon pengobatan selama dapat ditoleransi.
- Pasien koinfeksi HDV-HBV dengan replikasi HBV DNA harus diberikan terapi analog nukleosida (NA).

Pasien koinfeksi HCV

- Pengobatan HCV dengan *direct-acting antiviral* (DAA) dapat menyebabkan reaktivasi HBV. Pasien yang memenuhi kriteria standar untuk pengobatan HBV harus menerima pengobatan NA.
- Pasien HBsAg (+) yang menjalani terapi DAA harus diberikan profilaksis NA bersamaan sampai minggu ke 12 setelah DAA dan dipantau ketat.
- Pasien HBsAg(-), anti-HBc(+) yang menjalani terapi DAA dengan peningkatan ALT harus dipantau dan diperiksa reaktivasi HBV.

Pasien hepatitis B akut

- Sejumlah >95% orang dewasa dengan HBV akut tidak membutuhkan pengobatan khusus, karena akan pulih secara spontan.
- Pasien dengan hepatitis B akut berat, dengan perjalanan penyakit berkepanjangan dan koagulopati, harus diobati dengan golongan analog nukleosida (NA) dan pertimbangan untuk dilakukan transplantasi hati.

Terapi pada Anak

Pada anak, perjalanan penyakit biasanya ringan dan kebanyakan tidak memenuhi indikasi pengobatan standar sehingga pengobatan harus diberikan dengan hati-hati. Pada anak atau remaja yang memenuhi kriteria pengobatan, dapat diberikan analog nukleosida meliputi Entecavir (ETV), Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Tenofovir Alafenamide (TAF) dan PegIFNa .

Terapi pada Tenaga Kesehatan

Tenaga kesehatan yang terinfeksi HBV tidak boleh dibedakan dari studi bidang bedah, kedokteran gigi, kedokteran, atau bidang kesehatan yang terkait. Tenaga kesehatan dengan DNA HBV serum >200 IU/ml, yang melakukan prosedur berisiko diobati dengan NA untuk mengurangi risiko penularan.

Terapi pada Kehamilan

- Skrining HBsAg direkomendasikan pada trimester pertama kehamilan.
- Pada wanita usia subur tanpa fibrosis lanjut yang merencanakan kehamilan dalam waktu dekat, perlu dipertimbangkan untuk menunda terapi sampai kelahiran.
- Wanita hamil dengan hepatitis B kronis dan fibrosis lanjut atau sirosis, direkomendasi pemberian TDF.
- Pada wanita hamil yang menggunakan pengobatan NA, terapi TDF harus dilanjutkan, sedangkan terapi ETV atau golongan NA lainnya harus diubah ke TDF.
- Pada wanita hamil dengan HBV DNA tinggi (>200.000 IU/ml) atau tingkat HBsAg >4 log₁₀ IU/ml, profilaksis antivirus dengan TDF harus dimulai pada minggu ke-24 sampai ke-28 kehamilan dan dilanjutkan hingga 12 minggu setelah melahirkan.
- Pemberian ASI bukan kontraindikasi pada wanita dengan HBsAg (+) yang tidak diobati atau pada pemberian TDF.

Terapi pada Pasien dengan Imunosupresi atau Kemoterapi

- Pasien dengan kemoterapi dan terapi imunosupresif harus diuji untuk penanda HBV sebelum diberikan imunosupresi.
- Pasien dengan HBsAg (+) harus diberikan ETV, TDF atau TAF sebagai pengobatan profilaksis.
- Pasien dengan HBsAg (-), anti-HBc (+) harus diberikan profilaksis anti-HBV jika berisiko tinggi terhadap reaktivasi HBV.

Terapi pada Pasien Hemodialisis dan Transplantasi Ginjal

- Pasien dialisis dan penerima transplantasi ginjal harus di *screening* untuk penanda HBV.
- Pasien dialisis dengan HBsAg (+) yang membutuhkan pengobatan harus menerima ETV atau TAF.

- Pasien dengan HBsAg (+) yang dilakukan transplantasi ginjal diberikan ETV atau TAF sebagai pengobatan profilaksis.
- Pasien dengan HBsAg (-) dan anti-HBc (+) harus dipantau terhadap infeksi HBV setelah transplantasi ginjal.

Manifestasi Ekstrahepatik

Pasien dengan infeksi HBV replikatif dengan manifestasi ekstrahepatik harus diberikan pengobatan antivirus dengan golongan analog nukleosida (NA). PegIFN α tidak boleh diberikan pada pasien dengan manifestasi respon imun ekstrahepatik.

Ringkasan

Infeksi Hepatitis B (HBV) masih tetap menjadi masalah global dengan perubahan epidemiologi akibat beberapa faktor termasuk vaksinasi dan migrasi penduduk. Rekomendasi petunjuk praktek klinis diberikan untuk penanganan optimal infeksi HBV. Infeksi kronis HBV diklasifikasikan menjadi 5 fase, secara berurutan dari fase 1 hingga fase 5 yaitu infeksi kronis HBeAg positif, hepatitis kronis HBeAg (+), infeksi kronis HBeAg (-), hepatitis kronis HBeAg (-) dan fase HBsAg (-). Semua pasien dengan infeksi HBV meningkatkan risiko berkembang menjadi sirosis hati dan kanker hati (*Hepatocellular Carcinoma*-HCC). Hal ini bergantung pada respon host dan faktor virus.

Tujuan dari terapi utama pada infeksi HBV adalah memperbaiki kehidupan dan kualitas hidup dengan mencegah progresifitas penyakit dan perkembangan menjadi kanker hati. Induksi supresi jangka panjang dari replikasi HBV merupakan target utama strategi pengobatan, sementara hilangnya HBsAg merupakan target optimal. Indikasi pengobatan yang tipikal dibutuhkan HBV DNA (2,000 IU/mL, meningkatnya ALT dan/atau minimal lesi histologi yang moderat), sedangkan untuk semua pasien sirosis hati yang terdeteksi adanya HBV DNA harus diobati. Indikasi tambahan terapi adalah pencegahan transmisi wanita hamil dengan viremia yang banyak serta pencegahan reaktivasi pada pasien dengan imunosupresan dan kemoterapi.

Pemberian jangka panjang terapi analog nukleosida bertujuan untuk mencegah resistensi, seperti Entecavir, Tenofovir Disoproxil atau Tenofovir Alafenamide sebagai pilihan. Pegylated interferon-alfa dapat juga diberikan pada pasien Hepatitis B kronis ringan sampai sedang. Secara umum, pemberian terapi dalam bentuk kombinasi tidak direkomendasi. Pengobatan dimasa depan untuk mendapatkan “kesembuhan” penyakit dan biomarker yang baru masih dalam pembahasan.

Beberapa subgrup pasien infeksi HBV membutuhkan perhatian spesifik. Seluruh pasien harus dimonitor terhadap kepatuhan dalam pengobatan, respon terapi serta risiko perkembangan penyakit dan progresifitas menjadi kanker hati. Kanker hati merupakan hal yang memprihatinkan pada pasien Hepatitis B.

Referensi

1. Brouwer W, Hansen B, Raffetti E, Donato F, Fattovich G. The PAGE-B score stratifies chronic hepatitis B patients with compensated cirrhosis at high risk of hepatocellular carcinoma development with good accuracy. *Hepatology* 2015;62 (Suppl.):93A–207A.
2. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2017 vol. 67 j 370–398.
3. Jacobson IM, Marcellin P, Buti M, Gane EJ, Sievert W, Tsai N, et al. Factors associated with the lack of achievement of nor-mal ALT in chronic hepatitis B (CHB) patients treated with tenofovir DF (TDF) for up to 5 years. *Hepatology* 2012;56:394A.
4. Konsensus Nasional Penatalaksanaan Hepatitis B. Di Indonesia. Perhimpunan Penelitia Hati Indonesia (PPHI) 2017.
5. Levrero M, Zucman-Rossi J. Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2016;64:S84–S101.
6. Li Y, Huang YS, Wang ZZ, Yang ZR, Sun F, Zhan SY, et al. Systematic review with meta-analysis: The diagnostic accuracy of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:458–469.
7. Lucifora J, Protzer U. Attacking hepatitis B virus cccDNA—The holy grail to hepatitis B cure. *J Hepatol* 2016;64:S41–S48.
8. Marcellin P, Xie Q, Paik SW, Flisiak R, Piratvisuth T, Petersen J, et al. Effectiveness of peginterferon Alfa-2a therapy in HBeAg-positive and HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B: final results 3 years post-treatment of the prospective, global, observational S-collate study. *J Hepatol* 2017;64:S598–S599.
9. Mason WS, Gill US, Litwin S, Zhou Y, Peri S, Pop O, et al. HBV DNA integration and clonal hepatocyte expansion in chronic hepatitis B patients immune tolerant. *Gastroenterology* 2016;151:986–998.
10. N, Alessio L, Gualdieri L, Pisaturo M, Sagnelli C, Caprio N, et al. Hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infection in undocumented migrants and refugees in southern Italy, January 2012 to June 2013. *Euro Surveill* 2015;20:30009.
11. Papatheodoridis G, Vlachogiannakos I, Cholongitas E, Wurstthorn K, Thomadakis C, Touloumi G, et al. Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: A systematic review. *Hepatology* 2016;63:1481–1492.
12. Ridruejo E. Antiviral treatment for chronic hepatitis B in renal transplant patients. *World J Hepatol* 2015;7:189–203.
13. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: A systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2015;386:1546–55.
14. Seeger C, Mason WS. Molecular biology of hepatitis B virus infection. *Virology* 2015;479–480:672–686.
15. Wu C-Y, Lin J-T, Ho HJ, Su C-W, Lee T-Y, Wang S-Y, et al. Association of nucleos(t)ide analogue therapy with reduced risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B: a nationwide cohort study. *Gastroenterology* 2014;147:143–151.

Redaksi

Pengarah/Penasehat : Direksi PT Asuransi Jiwa Inhealth Indonesia
Pemimpin Redaksi : Kepala Divisi Managed Care Services
Redaktur : Kepala Departemen Obat dan Alkes
Sekretaris : Staf Departemen Obat dan Alkes

Kantor Pusat :

Gedung Menara Palma, Lantai 20
Jl. HR. Rasuna Said, Blok X2 Kav. 6, Jakarta Selatan 12950
Telp. (021) 525 0900, Fax. (021) 525 0708
www.mandiriinhealth.co.id

Kantor Operasional Mandiri Inhealth

Kantor Operasional Balikpapan
Jl. Jend. Achmad Yani No. 1 Rt. 17
Gunung Sari Ulu Balikpapan
Telp. (0542) 424 115, 800 6118, 800 77900
Fax. (0542) 734 686

Kantor Operasional Medan
Komp. Golden Trade Center
Jl. Gatot Subroto No. 19 Medan
Telp. (061) 451 6574
Fax. (061) 452 1619

Kantor Operasional Bandung
Jl. Bengawan No. 90 Bandung
Telp. (022) 872 44476 / 706 23149
Fax. (022) 872 444 67

Kantor Operasional Palembang
Jl. Basuki Rahmat No. 886-F 20 Ilir Kemuning
Palembang
Telp. (0711) 360 445
Fax. (0711) 357 647

Kantor Operasional Denpasar
Jl. Tukad Ganggan No. 3 Denpasar
Telp. (0361) 233 844
Fax. (0361) 241 341

Kantor Operasional Pekanbaru
Komp. Perkantoran Sudirman Square City
Jl. Jend. Sudirman Blok C No. 15 Pekanbaru
Telp. (0761) 888 817
Fax. (0761) 789 1193

Kantor Operasional Jakarta
Menara Palma Lantai. 06
Jl. HR. Rasuna Said Blok X2 Kav.06 Kuningan
Jakarta 12950, Indonesia
Telp. (021) 2251 3500
Fax. (021) 2251 3939

Kantor Operasional Semarang
Jl. S.Parman No. 1a Semarang
Telp. (024) 844 5957
Fax. (024) 845 6848

Kantor Operasional Makassar
Gd. Fajar Graha Pena Lantai 17
Jl. Urip Sumohardjo No.20 Makassar
Telp. (0411) 436 626
Fax. (0411) 421 331

Kantor Operasional Surabaya
Gedung Graha Pena Ext Lt.9 Room 902
Jl. A. Yani No. 88 Surabaya
Telp. (031) 599 4444
Fax. (031) 599 0595