

Farmakoterapi Hepatitis B dan C: Up-date

Rebecca L. Corey, PharmD., BCPS

<i>Tujuan pembelajaran</i>	1	<i>Reaktivasi hepatitis B</i>	14
<i>Pendahuluan</i>	2	<i>Hepatitis C</i>	14
<i>Virus Hepatitis B</i>	2	<i>Evaluasi pasien dengan HCV kronis</i>	15
<i>Evaluasi Pasien dengan Infeksi HBV</i>	2	<i>Pilihan terapi farmakologis HCV</i>	16
<i>Infeksi HBV kronis positif-HBeAg</i>	4	<i>Terapi standard berbasis IFN</i>	16
<i>Infeksi HBV kronis dengan HBeAg-negatif</i>	6	<i>Terapi interferon-alfacon-1 (IFN consensus)</i>	17
<i>Pilihan terapi farmakologis infeksi HBV</i>	6	<i>Terapi pegylated-IFN (pegIFN)</i>	18
<i>Interferon sebagai terapi HBV kronis</i>	6	<i>Penatalaksanaan efek samping terapi HCV kronis</i>	19
<i>Analog nukleotida dan nukleosida</i>	7	<i>Efek samping hematologis</i>	19
<i>Lamivudin</i>	8	<i>Efek samping neuropsikiatrik</i>	20
<i>Adefovir Dipivoxil</i>	8	<i>Tantangan dalam terapi HCV kronis</i>	21
<i>Entecavir</i>	9	<i>Ko-infeksi HIV dan HCV</i>	21
<i>Telbivudin</i>	9	<i>Tidak merespon terapi atau infeksi kambuh</i>	22
<i>Tenofovir Disoproxil Fumarate</i>	9	<i>Transplantasi hati</i>	22
<i>Kombinasi terapi antivirus</i>	10	<i>Terapi masa depan untuk infeksi HCV</i>	22
<i>Resistensi antivirus</i>	10	<i>Peran Farmasis</i>	23
<i>Penatalaksanaan HBV kronis pada populasi khusus</i>	12	<i>Penutup</i>	24
<i>Ko-infeksi HIV/HBV</i>	12	<i>Pustaka</i>	25
<i>Kehamilan</i>	12		
<i>Sirosis dekompensasi</i>	13		
<i>Transplantasi hati</i>	13		

Tujuan pembelajaran

1. Menunjukkan pemahaman uji laboratorium dan petanda (*marker*) serologi atau virology yang digunakan untuk diagnosis dan pemantauan infeksi virus hepatitis B (HBV) dan C (HCV).
2. Mengevaluasi pasien dengan infeksi kronik HBV atau HCV dan menentukan apakah terapi sebaiknya mulai diberikan.
3. Menganalisa faktor-faktor yang berperan dalam progresi penyakit dan faktor-faktor yang mempengaruhi respon terapi.
4. Membedakan antara manfaat dan kerugian pilihan terapi terkini untuk infeksi kronik HBV dan HCV.
5. Mendesain regimen terapi per individu pasien dengan infeksi HBV atau HCV berdasarkan karakteristik klinis dan faktor-faktor prognosis.
6. Mengembangkan strategi untuk modifikasi atau mengubah regimen terapi berdasarkan respon individu pasien.
7. Membuat rencana untuk mengatasi efek samping dan optimasi terapi selama terapi HBV dan HCV kronis.

Pendahuluan

Hepatitis virus merupakan masalah global dan merupakan penyebab penting penyakit hati kronis, sirosis dan karsinoma hepatoseluler. Paling sedikit 350 juta di dunia mengalami infeksi hepatitis virus B (didefinisikan sebagai positif adanya antigen permukaan hepatitis B [HBsAg] selama lebih dari 6 bulan).

Sekitar 170 juta orang di dunia mengalami infeksi hepatitis virus C (HCV). HCV merupakan salah satu infeksi kronis yang mengakibatkan penyakit hati stadium akhir, dan indikasi tersering untuk transplantasi hati. Karena perlu beberapa dekade sebelum komplikasi HCV muncul, angka sesungguhnya untuk penyakit hati belum bisa diperkirakan dengan tepat. Komplikasi sirosis yang diinduksi HCV (termasuk kematian yang berkaitan dengan penyakit hati, dekompensasi hati, dan karsinoma hepatoseluler) diprediksi akan meningkat drastis dalam 5-10 tahun.

Infeksi HBV dan HCV merupakan penyebab penting penyakit hati kronis dan karsinoma hepatoseluler. Oleh karena itu, penting sekali untuk mencegah transmisi dan mengidentifikasi individu yang terinfeksi kronis, dan menerapkan tindakan untuk mencegah dan memperlambat progresi ke arah sirosis, karsinoma hepatoseluler dan penyakit hati stadium akhir. Bab ini sangat terbatas dan hanya menerangkan *update* terapi pasien dewasa dengan infeksi HBV dan HCV kronis, oleh karena itu dianjurkan juga untuk membaca sumber-sumber lain untuk lebih memahami secara komprehensif topik HBV dan HCV.

Virus Hepatitis B

Virus hepatitis B adalah virus hepatotropik. Ada 8 genotipe yang telah diidentifikasi di berbagai belahan dunia. Saat ini, uji penentuan genotipe HBV tidak lagi rutin dilakukan di praktek klinis, namun data awal menunjukkan bahwa genotipe A dan B berkaitan dengan angka respon virologi yang lebih tinggi terhadap terapi interferon (IFN), sedangkan genotipe C berkaitan dengan penyakit yang lebih parah dan resiko lebih tinggi menjadi karsinoma hepatoseluler. Transmisi HBV dapat terjadi setelah paparan perkutan, perinatal dan seksual maupun kontak personal jangka panjang (misalnya luka terbuka, penggunaan bersama sikat gigi dan alat cukur).

Pada September 2008, CDC mengeluarkan pedoman uji HBV. Semua ibu hamil dan individu yang beresiko tinggi terinfeksi HBV harus diskriming (Tabel 1-1). Status imun dan usia berperan penting dalam menentukan kemungkinan infeksi kronik. Setelah paparan akut, infeksi HBV terjadi pada 5% orang dewasa yang sistem imunnya baik (imunokompeten), namun frekuensi lebih tinggi ditemukan pada individu muda yaitu sekitar 90% - 95% terjadi pada bayi baru lahir yang terpapar (HBV perinatal) dan 25-30% anak-anak muda usia. Orang-orang yang tersupresi imunnya, berapapun usianya, cenderung terinfeksi HBV setelah mengalami paparan akut. Perjalanan infeksi HBV kronis bersifat kompleks, dan banyak variasi klinis sehingga dapat diklasifikasikan menjadi beberapa fase atau kategori (Tabel 1-2).

Evaluasi Pasien dengan Infeksi HBV

Setelah pasien didiagnosis awal infeksi HBV, uji laboratorium dilakukan untuk memantau perjalanan penyakit dan menilai apakah diperlukan terapi antivirus. Pilihan terapi yang ada saat ini hanya menekan

tapi tidak mengeradikasi HBV, dan efektivitas jangka panjangnya terbatas karena munculnya resistensi terhadap antivirus.

Table 1-1. People Who Should Be Screened for HBV and/or HCV Infection

Hepatitis B ^a	Hepatitis C
People born in geographic areas with intermediate or high endemicity (HBsAg prevalence \geq 2%)	Illicit injection drug users (current or past)
People born in the United States and not vaccinated as infants whose parents were born in a geographic area with high HBsAg prevalence (\geq 8%)	People with hemophilia who received clotting factor concentrates before 1987
Household and sexual contacts of HBsAg-positive people	People who received an organ transplant before 1992
People receiving cytotoxic or immunosuppressive therapy	People who received a blood transfusion before 1992
Illicit injection drug users (current or past)	People with HBV or HIV infection
People with elevated AST or ALT of unknown etiology	People with elevated AST or ALT of unknown etiology
Hemodialysis patients (current and past)	Hemodialysis patients (current and past)
Health care workers with occupational exposure	Health care workers with occupational exposure
Men who have sex with men	Children born to women with HCV infection
People with HCV or HIV infection	
Infants born to HBsAg-positive mothers	
All pregnant women	

^aSeronegative people should be vaccinated.

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; HBsAg = hepatitis B surface antigen; HBV = hepatitis B virus; HCV = hepatitis C virus; HIV = human immunodeficiency virus.



Table 1-2. Phases in Natural History of Chronic Hepatitis B

Phase	ALT	Liver Histology	HBV DNA	HBeAg	HBsAg
Immune tolerance	Normal or minimal elevation	Minimal activity, scant fibrosis	High (10^8 – 10^{11} copies/mL)	Present	Present
HBeAg-positive chronic hepatitis B	Elevated, usually persistent	Active with variable amounts of fibrosis	High (10^6 – 10^{10} copies/mL)	Present	Present
HBeAg-negative chronic hepatitis B	Elevated, usually fluctuating	Active with variable amounts of fibrosis	Moderate; often fluctuating (10^3 – 10^8 copies/mL)	Absent	Present
Inactive carrier state	Normal	Inactive with variable, usually minimal fibrosis	Low or undetectable ($< 10^4$ copies/mL)	Absent	Present
Recovery	Normal	Inactive with scant amounts of fibrosis	Undetectable in serum (possible low concentrations in liver)	Absent	Absent

ALT = alanine aminotransferase; HBeAg = hepatitis B e antigen; HBsAg = hepatitis B surface antigen; HBV DNA = hepatitis B virus deoxyribonucleic acid.

Adapted from Hoofnagle JH, Doo, E, Liang JT, Fleischer R, Lok AS. *Hepatology* 2007;45(4):1056–75. Copyright 2007 by the American Association for the Study of Liver Diseases. Reprinted with permission of Wiley-Liss, Inc., a subsidiary of John Wiley & Sons, Inc.

Sangat penting untuk secara seksama mempertimbangkan usia pasien, keparahan penyakit hati, dan kemungkinan respon pasien terhadap terapi, serta resiko timbulnya resistensi terhadap antivirus. Terapi tidak dianjurkan untuk pasien dengan penyakit yang minimal atau bagimereka yang kemungkinan tidakakan merespon obat jangka panjang, misalnya pasien pembawa/carrier yang inaktif dan pasien positif-HBeAg (antigen hepatitis B e) pada fase-imunotoleran (terutama pasien muda). Adanya HBeAg menunjukkan replikasi virus berlangsung aktif, pasien dengan positif-HbeAg sering memiliki kadar DNA HBV serum yang tinggi dan dianggap sangat menular. Fase imunotoleran infeksi HBV ditandai dengan positif-HBeAg dan kadar DNA HBV tinggi tapi tanpa penyakit hati (Tabel 1-2). Karena secara alami infeksi HBV berfluktuasi, pasien yang mungkin awalnya dianggap tidakmemerlukan terapi, merekatetap masih harus dipantau secara klinis dan laboratoris tiap 3-6 bulan dan dilakukan penapisan karsinoma

hepatoseluler setiap 6-12 jam. Pedoman praktis (Tabel 1-3) dan algoritme untuk penatalaksanaan HBV kronik secara periodic di-*update* oleh para hepatologis nasional dan internasional.

Beberapa uji laboratorium digunakan untuk mengevaluasi pasien dengan infeksi HBV kronis, namun data terkini memfokuskan pada kegunaan klinis DNA HBV serum dan keterbatasan manfaat pemeriksaan kadar alanin aminotransferase (ALT). Kadar serum DNA HBV dapat membantu untuk mengidentifikasi pasien mana yang layak mendapat terapi, dan sangat penting untuk mengukur respon terhadap terapi antivirus, serta menyediakan *marker*/petanda untuk deteksi dini terjadinya resistensi terhadap antivirus selama terapi. Beberapa laporan menyarankan bahwa kadar DNA HBV lebih prediktif untuk mengetahui kecenderungan berkembang menjadi sirosis dan karsinoma hepatoseluler daripada kadar ALT serum. Pada uji trial penting, menunjukkan bahwa kadar DNA HBV lebih dari 1×10^4 kopi/mL merupakan prediktor kuat resiko karsinoma hepatoseluler dan tidak tergantung pada status HBeAg, kadar ALT serum dan sirosis hati. Nilai DNA HBV kuantitatif sekarang telah distandarisasi dan dilaporkan sebagai international unit per milliliter (IU/mL). Beberapa uji komersial juga menyediakan faktor konversi untuk menentukan jumlah ekuivalen kopi ($1 \text{ IU/mL} = \text{sekitar } 5\text{-}6 \text{ kopi/mL}$ untuk kebanyakan assay). Idealnya, assay yang paling sensitif dengan rentang dinamik terlebar digunakan untuk pemantauan DNA HBV jangka panjang, dan semua pasien dengan infeksi kronik HBV secara konsisten dipantau menggunakan *assay* yang sama.

Kadar ALT serum merupakan indikator aktivitas nekroinflamasi, namun tidak seperti DNA HBV serum, kadar ALT tidak selalu mencerminkan progresi penyakit hati. Beberapa laporan menunjukkan bahwa walaupun kadar ALT selalutetap normal, 12-43% pasien dengan infeksi HBV mengalami fibrosis stadium 2 atau lebih pada hasil biopsi hatinya (terutama pasien berusia > 40 tahun). Selain itu, walaupun kadar ALT yang meningkat biasanya menggambarkan progresi penyakit hati yang lebih cepat dan karsinoma hepatoseluler, satu studi menunjukkan bahwa lebih dari 80% pasien dengan karsinoma hepatoseluler memiliki kadar ALT serum kurang dari 45 IU/mL. Oleh karena itu, makin banyak klinisi yang melakukan biopsi hati lebih dini pada pasien-pasien khusus. Berdasarkan studi terkini, termasuk studi besar yang menggunakan cohort prospektif terhadap 140.000 pasien usia antara 35 - 59 tahun, banyak klinisi menganjurkan untuk menurunkan batas ambang kadar ALT an aspartat aminotransferase (AST) normal dari nilai sekarang yang sekitar 40-50- IU/mL menjadi 19 IU/mL untuk pria dan wanita.

Infeksi HBV kronis positif-HBeAg

Adanya HBeAg pada serum menunjukkan replikasi virus yang berlangsung aktif dan seringkali berasosiasi dengan kadar HBV serum yang tinggi seta peningkatan resiko karsinoma hepatoselule. Pasien dengan infeksi HBV kronis disertai HBeAg-positif harus dipertimbangkan untuk mendapat terapi jika kadar DNA HBV lebih dari 20.000 IU/mL dan kadar ALT serum lebih dari dua kali lipat batas atas normal atau biopsy hati menunjukkan hepatitis sedang sampai parah. Jika pasien HBeAg-positif juga mengalami kompensasi penyakit hati, terapi dapat ditunda hingga 3-6 bulan untuk menentukan apakah terjadi serokonversi HBeAg menjadi antibodi hepatitis B e secara spontan; namun jika pasien menjadi kuning atau kadar ALT meningkat bermakna, terapi harus segera dimulai.

Table 1-3. Recommendations for Treatment of Chronic Hepatitis B*

HBeAg	HBV DNA(PCR)	ALT	Treatment Strategy
Positive	> 20,000 IU/mL	≤ 2 × ULN	Low efficacy with currently available treatment; observe Consider treatment if ALT becomes elevated Consider biopsy in people older than 40 years, if ALT persistently high normal to 2 × ULN, or with family history of hepatocellular carcinoma Consider treatment if HBV DNA > 20,000 IU/mL and biopsy shows moderate or severe inflammation or significant fibrosis
Positive	> 20,000 IU/mL	> 2 × ULN	Observe for 3–6 months and treat if no spontaneous HBeAg loss; consider liver biopsy before treatment if compensated Immediate treatment if icteric or clinical decompensation IFN-α, pegIFN-α, LAM, ADV, ETV, or LdT may be used as initial therapy LAM and LdT not preferred because of high rate of drug resistance IFN-α nonresponders or contraindications to IFN-α: use ADV, ETV End point of treatment: seroconversion from HBeAg to anti-HBe Duration of therapy: IFN-α: 16 weeks pegIFN-α: 48 weeks LAM, ADV, ETV, LdT: minimum 1 year; continue for at least 6 months after HBeAg seroconversion
Negative	> 20,000 IU/mL	> 2 × ULN	IFN-α, pegIFN-α, LAM, ADV, ETV, LdT may be used as initial therapy; LAM and LdT not preferred because of high rate of drug resistance IFN-α nonresponder or contraindications to IFN-α: use ADV, ETV End point of treatment: not defined Duration of therapy: IFN-α, pegIFN-α: 1 year LAM, ADV, ETV, LdT: > 1 year
Negative	> 2000 IU/mL	1 to > 2 × ULN	Consider liver biopsy and treat if liver biopsy shows moderate to severe necroinflammation or significant fibrosis
Negative	≤ 2000 IU/mL	≤ ULN	Observe; treat if HBV DNA or ALT concentrations increase
Positive or negative	Detectable	Cirrhosis	Compensated: HBV DNA > 2000 IU/mL: treat; LAM, ADV, ETV, LdT may be used as initial therapy; LAM and LdT not preferred because of high rate of drug resistance HBV DNA < 2000 IU/mL: consider treatment if ALT concentration is elevated Decompensated: coordinate treatment with transplant center; LAM (or LdT) plus ADV or ETV alone preferred; refer for liver transplant
Positive or negative	Undetectable	Cirrhosis	Compensated: observe Decompensated: refer for liver transplant

*Tenofovir disoproxil fumarate does not appear because it received FDA approval after the guidelines were developed; however, use of tenofovir disoproxil fumarate would be appropriate wherever ADV appears in the table.

ADV = adefovir; ALT = alanine aminotransferase; anti-HBe = hepatitis B e antibody; ETV = entecavir; HBeAg = hepatitis B e antigen; HBV = hepatitis B virus; IFN-α = interferon alpha; LAM = lamivudine; LdT = telbivudine; PCR = polymerase chain reaction; pegIFN-α = pegylated IFN-alpha; ULN = upper limit of normal.

Adapted from Lok AS, McMahon BJ. *Hepatology* 2007;45(2):507–39. Copyright 2007 by the American Association for the Study of Liver Diseases. Reprinted with permission of Wiley-Liss, Inc., a subsidiary of John Wiley & Sons, Inc.

Pada pasien dengan kandungan virus yang tinggi dan terbukti berlangsung replikasi aktif, lebih baik dipilih obat dengan awitan kerja (*onset*) yang cepat dan angka resistensi yang rendah. Pasien dengan infeksi HBV kronik disertai HBeAg-positif dan kadar DNA HBV lebih dari 20.000 IU/mL namun kadar ALT serum tidak banyak meningkat biasanya tidak mendapat terapi; pasien demikian dianggap berada pada fase imunotoleran dan oleh karena itu resiko komplikasinya rendah. Demikian juga pasien dengan infeksi HBV kronik disertai HBeAg-positif dan kadar DNA HBV lebih dari 20.000 IU/mL namun kadar ALT normal, tidak perlu diterapi. Biopsi hati dipertimbangkan jika pasien HBeAg-positif berusia lebih dari 40 tahun baik dengan kadar ALT normal ataupun tidak. Jika hasil biopsi menunjukkan inflamasi parah atau adanya fibrosis bermakna, terapi harus dipertimbangkan.

Infeksi HBV kronis dengan HBeAg-negatif

Pada pasien dengan infeksi kronik HBV, hilangnya HBeAg atau serokonversi HBeAg menjadi antibodi hepatitis B e dapat terjadi secara spontan atau selama terapi antivirus. Namun, tidak adanya HBeAg mungkin juga terjadi pada pasien yang replikasi virus berlangsung aktif, namun karena adanya mutasi pada daerah pre-core atau core (inti) promoter genome HBV, HBeAg sedikit atau sama sekali tidak diproduksi. Menilai hasil terapi pada pasien dengan HBeAg-negatif lebih sulit daripada HBeAg-positif karena titik akhirnya tidak jelas. Pada pasien dengan HBeAg-negatif, tidak adanya HBeAg atau serokonversi tidak dapat digunakan untuk menilai respon terapi, oleh karena itu, kadar serum ALT dan DNAHBV merupakan ukuran biokimia dan virologis utama respon terapi.

Kambuh setelah penghentian terapi antivirus juga umum terjadi pada pasien dengan HBeAg-negatif; oleh karena itu durasi terapi yang lebih panjang biasanya diperlukan. Pedoman yang sekarang menganjurkan terapi pasien infeksi HBV kronis yang disertai dengan HBeAg-negatif lebih dari 20.000 IU/mL dan kadar ALT dua kali lipat batas normal atas. Jika pasien infeksi kronis dengan HBe-Ag negative, kadar DNA HBV antara 2000-20.000 iU/mL, dan kadar ALT serum hanya meningkat sedikit, keputusan apakah pasien harus diobati atau tidak masih belum jelas. Karena angka kekambuhan yang tinggi dan perlunya terapi jangka panjang, obat dengan angka resistensi yang rendah lebih disukai sebagai terapi untuk infeksi HBV kronis dengan HBeAg-negatif.

Pilihan terapi farmakologis infeksi HBV

Pada pasien yang diidentifikasi sebagai kandidat yang sesuai untuk mendapat terapi antivirus, tujuan terapi adalah untuk menekan replikasi HBV dan mencegah progresi penyakit hati. Respon terapi antivirus dapat diklasifikasikan menjadi biokimia (menormalkan ALT), virologis (pembersihan DNA HBV), serologis (menghilangkan HBeAg, serokonversi HBeAg, menghilangkan HBsAg), atau histologis (perbaikan histologi hati). Penting untuk menilai respon virologis tidak saja selama terapi antivirus namun juga setelah terapi dihentikan, dan menilai apakah muncul resistensi pada pasien yang melanjutkan terapi untuk jangka panjang.

Per Agustus 2007, tujuh obat disetujui oleh FDA untuk terapi infeksi HBV. Dua diantaranya adalah interferon (IFN- α 2b) dan interferon terpegilasi (pegylated interferon, pegIFN- α 2a), dan lima analog nucleotida dan nukleosida oral (lamivudin, adefovir, dipivoxil, entecavir, telbivudin, dan tenofovir disoproksil fumarat). Tabel 1-4 merupakan daftar pilihan terapi saat ini. Semua obat mempunyai manfaat dan kerugian masing-masing, dan pemilihan obat antivirus dipengaruhi oleh efektivitas, keamanan, resiko resistensi obat, metode pemberian, biaya dan factor-faktor lain sebelum terapi (misalnya petanda serologis dan virologis, kadar ALT serum, tahap dan keparahan penyakit hati).

Interferon sebagai terapi HBV kronis

IFN standar, obat pertama yang digunakan secara klinis untuk terapi infeksi HBV kronis telah digantikan oleh pegIFN- α 2a. Saat ini pegIFN- α 2a belum dilabel sebagai obat untuk infeksi HBV kronis, namun trial fase III telah dilakukan. Manfaat utama pegIFN- α 2a dibanding IFN standard adalah pegIFN- α 2a mempunyai waktu paruh yang lebih lama (oleh karena frekuensi pemberian lebih sedikit), efektivitas yang lebih baik, demikian juga dapat lebih baik ditoleransi karena absorpsinya yang lama dan fluktuasi kadar dalam plasma lebih sedikit. Pada pasien dengan infeksi HBV kronis, dan kadar ALT serum sebelum

terapi yang tinggi, kadar DNA HBV serum rendah, dan inflamasi yang bermakna pada pemeriksaan histologis merupakan prediktor respon terhadap terapi IFN atau pegIFN- α 2a. Selain itu, karena angka respon virologis yang lebih tinggi terhadap terapi IFN atau pegIFN- α 2a pada pasien yang terinfeksi HBV genotipe A dan B, uji genotipe mungkin bermanfaat bagi pasien yang dipertimbangkan akan mendapat terapi IFN atau pegIFN- α 2a.

Penggunaan pegIFN- α 2a belum dibandingkan langsung dengan IFN standard sebagai terapi infeksi HBV kronik. Regimen terapi yang direkomendasikan untuk pegIFN- α 2a sebagai terapi infeksi kronik HBV dengan HBeAg-positif atau negatif adalah 180 mcg diinjeksikan subkutan sekali seminggu selama 48 minggu. Namun, pada trial fase II dan III untuk pasien dengan HBeAg-positif dosis yang diberikan dapat lebih rendah atau lebih singkat durasi terapinya. Sebaliknya, pasien dengan infeksi kronik HBV yang disertai HBeAg-negatif mungkin lebih baik jika mendapat terapi dengan durasi lebih lama (lebih dari 48 minggu). Masih diperlukan tambahan data untuk menentukan dosis dan durasi optimum terapi pegIFN- α 2a sebagai terapi infeksi HBV kronik. Secara keseluruhan, dibandingkan dengan analog nukleotida atau nukleosida, IFN atau pegIFN- α 2a mempunyai kelebihan dalam hal titik akhir terapi yang jelas, respon terapi bersifat tahan lama, dan tidak ada resistensi. Kerugian terapi IFN dan pegIFN- α 2a yang paling sering dialami adalah toleransi dari pasien yang buruk, dan efek samping yang akan dijelaskan pada bab infeksi HCV.

Analog nukleotida dan nukleosida

Analog nukleotida dan nukleosida adalah obat sintetis yang bekerja meniru nukleotida purin (adenosine, guanine) dan pirimidin (timidin, cytidin) alami. Analog nukleotida/nukleosida saat ini diindikasikan untuk terapi pasien infeksi HBV kronik yang terbukti terjadi replikasi aktif virus dan kadar ALT yang selalu tinggi atau sevara histologist penyakitnya aktif.

Selama decade terakhir, analog nukleotida/nukleosida berkontribusi secara bermakna pada kemajuan terapi infeksi HBV dengan profil kenyamanan dan keamanan yang lebih baik dibanding IFN atau pegIFN. Namun, durasi respon lebih rendah, sehingga memerlukan terapi dengan jangka waktu yang lebih lama dan berasosiasi dengan peningkatan resiko resistensi dibanding IFN dan pegIFN. Uji laboratorium untuk menilai respon dan munculnya resistensi harus dilakukan setiap 3-6 bulan sekali selama terapi menggunakan analog nukleotida/nukleosida.

Semua analog nukleotida/nukleosida yang digunakan untuk terapi infeksi HBV dieliminasi dari tubuh melalui ginjal, dan dosis serta frekuensi/interval pemberian harus disesuaikan jika pasien menunjukkan klirens kreatinin perkiraan yang kurang dari 50 mL/menit (Tabel 1-4). Tidak ada analog nukleotida/nukleosida yang diindikasikan sebagai terapi infeksi HBV kronis yang merupakan substrat atau mempengaruhi metabolisme obat jalur sitokrom P450. Umumnya semua obat golongan ini dapat ditoleransi dengan baik, namun harus tetap waspada terhadap resiko asidosis laktat dan hepatomegali yang parah disertai steatosis (walaupun toksisitas ini lebih sedikit muncul dibanding analog nukleotida/nukleosida yang digunakan pada terapi HIV). Penghentian obat analog nukleotida/nukleosida dapat memperburuk hepatitis akut; oleh karena itu kepatuhan pasien terhadap terapi sangatlah penting dan pemantauan ketat harus dilakukan jika terapi dihentikan. Terakhir, karena monoterapi analog nukleotida pada pasien dengan infeksi HIV yang tidak diketahui atau tidak diobati

dapat menyebabkan berkembangnya mutasi dan resistensi HIV, skrining sebaiknya dilakukan untuk pasien dengan resiko HIV sebelum memulai terapi analog nukleotida/nukleosida sebagai terapi infeksi HBV kronis.

Lamivudin

Lamivudin, adalah obat antivirus pertama yang dilabel untuk terapi infeksi HBV kronis di USA untuk pasien dewasa, juga diindikasikan untuk anak-anak yang terinfeksi HBV dan HIV. Lamivudin efektif menekan DNA HBV pada pasien HBe-Ag-positif dan negative, dan dapat menstabilkan atau memperbaiki fungsi hati pada pasien dengan penyakit hati tingkat lanjut termasuk sirosis terdekompensasi.

Manfaat lamivudin antara lain pemberian per oral yang nyaman, relative murah disbanding obat lain, dan ditoleransi dengan sangat baik serta aman. Namun, manfaat lamivudin sebagai monoterapi untuk infeksi HBV kronis sangat dibatasi oleh tingginya angka resistensi. Resistensi lamivudin meningkat seiring dengan durasi terapi dan dilaporkan terjadi pada sekitar 16-32%, 42% dan 60-70% pasien setelah 1, 2 dan 5 tahun terapi. Lamivudin masih berperan pada beberapa pasien khusus, namun karena tingginya resistensi, lamivudin monoterapi tidak lagi menjadi pilihan untuk pasien dengan infeksi HBV kronis yang memerlukan terapi jangka panjang.

Table 1-4. Drugs Approved for the Treatment of Chronic Hepatitis B Infection

Drug	NA Type	Indications	Original Approval Date (for HBV infection)	Route	Adult Dosage	Duration	Tolerability
Lamivudine	L-nucleoside analogue (cytidine)	HBV, HIV	1998 (adult) 2001 (ped)	Oral	100 mg daily ^{a,b}	Unclear	Well tolerated
Adefovir dipivoxil	Nucleotide analogue (adenosine)	HBV	2002 (adult) 2007 (≥ 12 years)	Oral	10 mg daily ^a	Unclear	Well tolerated (nephrotoxicity)
Entecavir	Nucleoside analogue (guanosine)	HBV	2005 (16 years and older)	Oral	NA-naïve: 0.5 mg daily ^{a,e} LAM-R: 1 mg daily	Unclear	Well tolerated
Telbivudine	L-nucleoside analogue (thymidine)	HBV	2006 (adult)	Oral	600 mg daily ^a	Unclear	Well tolerated (myopathy)
Tenofovir disoproxil fumarate	Nucleotide analogue (adenosine)	HBV, HIV	2008 (adult)	Oral	300 mg daily ^a	Unclear	Well tolerated (nephrotoxicity)
IFN- α 2b	–	HBV, HCV	1986 (adult) 1998 (ped)	Subcutaneous injection	10 MIU three times/week or 5 MIU daily ^d	16–24 weeks	Poorly tolerated
pegIFN- α 2a	–	HBV, HCV	2005 (adult)	Subcutaneous injection	180 mcg weekly ^c	48 weeks	Poorly tolerated

^aAdjust dosage or frequency if creatinine clearance (CrCl) less than 50 mL/min. For patients taking ADV, ETV, LdT, or TDF, adjust frequency as follows: CrCl 30–49 mL/min, administer every 48 hours; CrCl 10–29 mL/min, administer every 72 hours; hemodialysis, administer ADV, ETV, and TDF every 7 days (after dialysis) and LdT every 96 hours (after dialysis). For patients taking LAM adjust dosage as follows: CrCl 30–49 mL/min, 100 mg first dose, then 50 mg daily; CrCl 15–29 mL/min, 100 mg first dose, then 25 mg daily; CrCl 5–14 mL/min, 35 mg first dose, then 15 mg daily; CrCl < 5 mL/min, 35 mg first dose, then 5 mg daily.

^bUse higher dosage for HIV coinfection (e.g. 300 mg/day with normal renal function) as part of multidrug regimen.

^cAdjust dose (135 mcg/week) in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis.

^dNo specific recommendation; use cautiously in patients with renal impairment.

^eAdminister on empty stomach.

ADV = adefovir dipivoxil; CrCl = creatinine clearance; ETV = entecavir; HBV = hepatitis B virus; HCV = hepatitis C virus; HIV = human immunodeficiency virus; IFN = interferon; LAM = lamivudine; LdT = telbivudine; LAM-R = lamivudine resistant; MIU = million international units; NA = nucleos(t)ide analogue; ped = pediatric; pegIFN = pegylated interferon; TDF = tenofovir disoproxil fumarate.

Adefovir Dipivoxil

Adefovir dipivoxil, pro-drug adefovir, diindikasikan untuk terapi infeksi HBV kronis pada pasien dewasa dan remaja usia paling sedikit 12 tahun. Adefovir efektif menekan DNA HBV baik yang *wild-type* maupun

yang resisten terhadap lamivudin. Dibandingkan dengan lamivudin, resistensi terjadi lebih lambat selama terapi adefovir dipivoxil, angka resistensi berkisar 0%, 3% dan 30% setelah penggunaan 48 minggu, 96 minggu dan 240 minggu. Adefovir dipivoxil biasanya dapat ditoleransi dengan baik, namun nefrotoksitas terjadi pada dosis tinggi (30 mg/hari) dan muncul ketika terdapat penyakit ginjal yang mendasari atau selama terapi bersamaan dengan obat lain yang juga nefrotoksik. Selain itu, jika tidak ada respon terapi atau "non-respon primer" (karena dosis rendah yang digunakan pada terapi HBV) terjadi pada 20%-50% pasien. Pilihan terapi lain harus dipertimbangkan pada pasien dengan non-respons primer untuk mencegah resistensi. Dosis adefovir dipivoxil mempunyai potensi yang lebih tinggi terhadap HBV namun efek sampingnya terlalu berat yaitu nefrotoksik.

Entecavir

Entecavir diindikasikan sebagai terapi HBV kronis pada dewasa dan remaja usia minimum 16 tahun, termasuk pasien yang terbukti terinfeksi HBV resisten-lamivudin. Manfaat utama entecavir adalah potensi yang sangat baik dan resistensi yang jarang terjadi pada pasien yang belum pernah menggunakan analog nukleotida/nukleosida sebelumnya. Resistensi terhadap entecavir pada pasien yang belum pernah menggunakan entecavir sebelumnya kemudian diterapi entecavir berkisar antara 0,2%, 0,5% dan 1,2 % setelah 48 minggu, 96 minggu dan 192 minggu terapi. Sebaliknya, jika entecavir diberikan pada pasien dengan infeksi HBV yang resisten lamivudin, resistensi lebih tinggi dan dilaporkan sekitar 6%, 15% dan 46% pada pasien yang mendapat terapi selama 48 minggu, 96 minggu dan 192 minggu. Secara keseluruhan, pada pasien yang belum pernah menggunakan analog nukleotida/nukleosida sebelumnya entecavir cukup poten, ditoleransi dengan baik dan angka resistensinya sangat rendah. Namun karena resistensi entecavir lebih besar pada pasien yang telah mengalami resistensi lamivudin, maka entecavir bukan obat pilihan untuk pasien golongan ini.

Telbivudin

Telbivudin, dilabel untuk terapi infeksi HBV kronis pasien dewasa, efektif dan cepat menurunkan DNA HBV baik pada pasien dengan HBeAg positif maupun negatif. Resistensi genotipe dilaporkan sekitar 3-4% dan 9-22% pada pasien yang mendapat terapi telbivudin setelah 1 tahun dan 2 tahun terapi. Walaupun telbivudin mempunyai potensi yang lebih tinggi dan angka resistensi lebih rendah dibanding lamivudin, telbivudin tidak efektif untuk infeksi HBV yang resisten lamivudin. Telbivudin dapat ditoleransi dengan baik, namun beberapa melaporkan terjadinya miopati dan peningkatan kreatinin fosfokinase beberapa minggu sampai bulan sejak terapi mulai. Faktor predisposisi untuk miopati selama terapi telbivudin belum diketahui, namun sebaiknya berhati-hati jika pasien menggunakan obat lain yang dapat menyebabkan miopati juga. Walaupun neuropati jarang terjadi selama monoterapi dengan telbivudin, disampaikan peringatan karena adanya laporan peningkatan neuropati perifer (beberapa parah) jika digunakan bersama pegIFN.

Tenofovir Disoproxil Fumarate

Tenofovir disoproxil fumarate adalah obat antiviral paling baru yang mendapat persetujuan FDA untuk digunakan pada pasien dewasa dengan infeksi HBV kronis. Tenofovir disoproxil fumarate juga diindikasikan untuk terapi infeksi HIV. Walaupun secara struktur mirip dengan adefovir dipivoxil, tenofovir disoproxil fumarate dapat digunakan dengan dosis lebih tinggi dan nampaknya mempunyai aktivitas antivirus yang lebih tinggi dengan efek samping yang setara. Tenofovir disoproxil fumarate

efektif terhadap HBV yang resisten- lamivudin dan efektif bagi pasien yang kurang merespon adefovir dipivoxil. Pada trial fase III, tenofovir disoproxil fumarat 300 mg sehari menunjukkan efektivitas virologi yang lebih tinggi dan angka respon yang lebih baik daripada adefovir dipivoxil 10 mg sehari baik pada pasien yang HBeAg positif maupun negative. Penurunan densitas mineral tulang dilaporkan pada pasien dengan infeksi HIV yang diterapi tenofovir disoproxil fumarat. Walaupun hal tersebut belum pernah dilaporkan pada pasien infeksi HBV yang diterapi tenofovir disoproxil fumarat, sebaiknya densitas mineral tulang pasien dipantau terutama jika pasien memiliki riwayat patah tulang atau resiko osteopenia. Selain itu, walaupun nefrotoksitas jarang dilaporkan, sebaiknya fungsi ginjal dipantau ketat dan penggunaan bersama obat nefrotoksik lainnya sedapat mungkin dihindari. Tenofovir disoproxil fumarat ditoleransi dengan baik dan nampaknya cukup menjanjikan untuk ditambahkan sebagai salah satu antivirus untuk infeksi HBV kronis; dan di masa depan mungkin akan menggantikan posisi adefovir dipivoxil.

Kombinasi terapi antivirus

Walaupun terapi kombinasi merupakan terapi standard untuk infeksi HIV dan HCV, pendekatan kombinasi obat untuk mengobati infeksi HBV tidak sama efektifnya. Beberapa kombinasi antivirus telah dievaluasi pada uji klinik dan pada praktek klinis dengan hasil yang berbeda-beda.

Penambahan pegIFN- α 2a pada terapi lamivudin menurunkan kejadian resistensi lamivudin (1-2% pada terapi kombinasi vs 27-32% pada monoterapi lamivudin, setelah 48 minggu); namun secara keseluruhan angka respon tidak berbeda bermakna dari monoterapi pegIFN- α 2a. Demikian juga, ketika kombinasi lamivudin dan adefovir dipivoxil dibandingkan dengan monoterapi lamivudin pada pasien yang sebelumnya tidak pernah menggunakan analog nukleotida/nukleosida, angka resistensi lamivudin lebih rendah (15% vs 43% pada monoterapi), kadar DNA HBV serum lebih rendah, dan angka normalisasi ALT lebih tinggi pada grup terapi kombinasi; namun hasil serologi tidak berbeda pada kedua grup. Yang lebih penting, pada pasien infeksi HBV yang telah resisten lamivudin, penambahan adefovir dipivoxil dan melanjutkan dengan terapi kombinasi lebih disukai karena menurunkan resiko berkembangnya resistensi adefovir.

Untuk mengurangi nefrotoksitas, adefovir dipivoxil sebaiknya tidak dikombinasi dengan tenofovir disoproxil fumarat. Kombinasi telbivudin dan lamivudin lebih buruk daripada monoterapi telbivudin dan oleh karena itu tidak dianjurkan. Karena resistensi lamivudin dan telbivudin mempredisposisikan pasien menjadi resisten terhadap entacavir, kombinasi salah satu dari kedua obat tersebut dengan entecavir sebaiknya dihindari.

Saat ini, kombinasi antivirus terbukti lebih baik daripada monoterapi pada pasien yang belum pernah mendapat analog nukleotida/nukleosida. Terapi kombinasi (nukleosida plus nukleotida atau nukleosida plus pegIFN) nampaknya menurunkan insiden resistensi antivirus, namun kombinasi optimal belum bisa ditentukan.

Resistensi antivirus

Resistensi antivirus merupakan penyebab penting kegagalan terapi pada pasien dengan infeksi HBV kronik. Resistensi belum pernah dilaporkan terjadi terhadap IFN atau pegIFN, namun terapi IFN tidak

nyaman dan tidak ditoleransi dengan baik. Sebaliknya, analog nukleotida/nukleosida nyaman dan lebih dapat ditoleransi namun supresi virus rendah jika terapi dihentikan setelah 48-52 minggu. Walaupun durasi seringkali perlu diperpanjang, perpanjangan ini berkaitan dengan peningkatan resiko resistensi dan resistensi silang dengan analog nukleotida/nukleosida lainnya.

Resistensi analog nukleotida/nukleosida tadinya tidak terstandarisasi, namun sekarang sudah lebih baik (Tabel 1-5). Non-respon primer selama terapi analog nukleotida/nukleosida mungkin merefleksikan adanya ketidakpatuhan, potensi obat yang kurang, absorpsi yang buruk, polimorfisme enzim yang bertanggungjawab mengubah obat ke bentuk aktifnya, atau telah terjadi resistensi sebelumnya. Perubahan biokimia atau virologi mungkin terjadi akibat resistensi virus, namun klinisi harus menjamin apakah pasien patuh terhadap terapi sebelum meminta untuk melakukan tes uji genotipe resisten yang mahal.

Mutasi primer genotipe resistensi obat mengakibatkan turunnya kerentanan virus terhadap antivirus, namun pada awalnya, virus mutan tidak mengalami replikasi seefisien *wild-type*. Aktivitas replikasi virus mutan kembali setelah terjadi mutasi sekunder berikutnya yang menyebabkan perubahan asam amino tambahan.

Table 1-5. Terms Used to Describe Antiviral Response or Resistance to Nucleos(t)ide Analogue Treatment

Term	Description
Primary treatment failure or nonresponse	Inability of NA to reduce serum HBV DNA at least 1 log ₁₀ IU/mL (NIH criteria) or 2 log ₁₀ IU/mL (AASLD criteria) after 24 weeks of treatment
Secondary treatment failure or virologic breakthrough	Serum HBV DNA increases by at least 1 log ₁₀ IU/mL on two occasions (1 month apart) during NA therapy after initial virologic response had been achieved
Biochemical breakthrough	Serum ALT becomes elevated during therapy after achieving initial normalization
Genotypic resistance	Detection of virus particles with amino acid substitutions (primary or compensatory) in the reverse transcriptase region of the HBV genome that causes phenotypic resistance
Phenotypic resistance	Decreased susceptibility of an HBV polymerase to an antiviral agent in vitro

AASLD = American Association for the Study of Liver Diseases; ALT = alanine aminotransferase; HBV = hepatitis B virus; NA = nucleoside or nucleotide analogue; NIH = National Institutes of Health.

Dengan semakin banyaknya analog nukleotida/nukleosida yang tersedia dan mutasi resistensi yang teridentifikasi, menentukan penatalaksanaan optimal untuk pasien infeksi HBV kronik menjadi lebih sulit. Entecavir nampaknya adalah obat yang paling rendah angka resistensinya, mungkin karena resistensi entecavir terjadi melalui mekanisme 2 tahap. Tenofovir disoproxil fumarat juga sangat rendah angka resistensinya. Penanganan resistensi antivirus tidak mudah, pendekatan terapi berbeda-beda tergantung respon virologi terhadap terapi yang sebelumnya, pola mutasi yang terdeteksi pada saat terjadi lompatan virologi, dan aktivitas antiviral analog nukleotida/nukleosida lain terhadap HBV dengan mutasi yang spesifik (Tabel 1-6). Penggunaan antivirus analog nukleotida/nukleosida harus dilakukan dengan hati-hati untuk mencegah timbulnya resistensi. Jika terapi antivirus diindikasikan, penekanan virus secara dini harus semaksimal mungkin menggunakan analog nukleotida/nukleosida yang paling poten dengan angka resistensi yang paling rendah. Regimen terapi alternatif harus digunakan untuk pasien dengan non-respons primer, dan pentingnya kepatuhan terhadap terapi harus ditekankan pada pasien.

Penatalaksanaan HBV kronis pada populasi khusus

Ko-infeksi HIV/HBV

Dibanding dengan pasien yang hanya terinfeksi HBV saja, progresi infeksi HBV dipercepat pada pasien yang juga mengalami infeksi HIV secara bersamaan (*co-infection*), progresi penyakit hati yang lebih cepat dan peningkatan resiko karsinoma hepatoseluler, Lamivudin, emtricitabine, dan tenofovir disoproxil fumarat menunjukkan aktivitas antivirus terhadap kedua macam virus. Emtricitabine tidak dilabel untuk digunakan pada pasien HBV tapi menunjukkan aktivitas antivirus terhadap HBV dengan angka resistensi yang mirip dengan lamivudine. Kombinasi tenofovir disoproxil fumarate dengan lamivudin atau dengan emcitirabin sering digunakan sebagai regimen terapi untuk pasien yang terinfeksi HIV dan HBV bersamaan.

Banyak ahli menganjurkan menggunakan 2 macam obat dengan aktivitas anti-HBV sebagai bagian dari terapi HIV pada pasien yang mengalami *co-infection* dengan HBV, terutama pasien dengan sirosis. Pengembalian sistem imun yang berkaitan dengan dimulainya terapi antiretrovirus yang sangat poten untuk infeksi HIV dapat memperbaiki kontrol replikasi HBV namun juga dapat menyebabkan peningkatan jejas pada hati yang diinduksi oleh sistem imun. Pada pasien sirosis, rekonstitusi sistem imun setelah dimulainya terapi antiretrovirus yang sangat poten dapat menyebabkan hepatitis *flare* dan mempresipitasi dekompensasi hati. Untuk mencegah hepatitis *flare* ketika mengubah terapi HIV pada pasien yang mengalami *co-infection*, harus diperhatikan bahwa obat anti-HBV tidak dihentikan tanpa menambahkan obat lain yang memiliki aktivitas anti-HBV.

Untuk menghindari resiko resistensi HIV, analog nukleotida/nukleosida dengan aktivitas ganda tidak boleh digunakan sebagai monoterapi pada pasien yang ko-infeksi HIV dan HBV. Selain itu, walaupun entecavir dianggap hanya memiliki aktivitas anti-HBV, mutasi resistensi HIV dilaporkan terjadi selama monoterapi entecavir pada pasien yang tidak mendapat terapi HIV. Jika terapi kronis HBV diperlukan pada pasien ko-infeksi yang tidak mendapat terapi HIV, lebih baik dipilih obat-obat yang tidak menunjukkan aktivitas klinis anti-HIV (misalnya pegIFN α 2a, adefovir dipivoxil 10mg/hari, dan mungkin juga telbivudin jika data tersedia).

Kehamilan

Kehamilan merupakan dilema untuk terapi infeksi HBV kronis. Pada daftar FDA untuk keadaan hamil lamivudin, entecavir, dan adefovir dipivoxil diklasifikasikan sebagai obat kategori C, namun data penggunaan lamivudine padawanita hamil yang terinfeksi HIV tersedia. Telbivudin dan tenofovir disoproxil fumarat keduanya termasuk kategori B. Interferon termasuk kategori C. Keputusan apakah terapi dimulai atau dihentikan selama kehamilan tergantung pada derajat penyakit hati pada ibu hamil dan perbandingan antara manfaat yang mungkin diperoleh ibu hamil dan resiko pada fetus/janin. Walaupun terapi analog nukleotida/nukleosida tidak secara konsisten mencegah transmisi HBV ke janin, penelitian terbaru menunjukkan bahwa angka infeksi lebih rendah pada ibu hamil yang mendapat terapi lamivudine daripada yang tidak diterapi. Baik digunakan ataupun tidak terapi antivirus pada saat kehamilan, dosis awal immunoglobulin hepatitis B dan vaksinasi HBV sebaiknya diberikan kepada bayi baru lahir dalam 12 jam setelah kelahiran.

Sirosis dekompensasi

Interferon dikontraindikasikan pada pasien dengan sirosis dekompensasi, namun analog nukleotida/nukleosida dapat diberikan dengan aman pada pasien dengan penyakit hati tingkat lanjut. Kebanyakan pengalaman penggunaan analog nukleotida/nukleosida pada penyakit hati tingkat lanjut adalah dengan lamivudine. Penggunaan terapi lamivudin jangka panjang pada pasien HBV kronis dan fibrosis tingkat lanjut atau sirosis dilaporkan berkaitan dengan progresi penyakit hati yang lebih lambat dan angka dekompensasi hati dan karsinoma hepatoseluler yang lebih rendah. Seperti yang telah diperkirakan, manfaat terbesar pada pasien yang respons virologisnya terjaga dan tidak berkembang resistensi lamivudin.

Selain dirujuk untuk evaluasi transplantasi hati, pasien dengan sirosis dekompensasi harus segera diterapi dengan analog nukleotida/nukleosida yang dapat segera menghasilkan supresi virus dengan resiko resistensi rendah. Pada sirosis dekompensasi, kombinasi lamivudin dan adefovir dipivoxil fumarat (dengan pemantauan ketat fungsi ginjal) mungkin bermanfaat untuk menurunkan resiko resistensi. Entecavir dan telbivudin juga diperkirakan bermanfaat sebagai terapi sirosis dekompensasi, namun masih diperlukan lebih banyak data. Apapun antivirus yang dipilih, koordinasi dengan pusat/klinik transplantasi hati harus dilakukan.

Transplantasi hati

Pasien dengan gagal hati fulminan yang berkaitan dengan HBV atau pasien dengan HBV kronis yang berkembang menjadi sirosis dan/atau karsinoma hepatoseluler harus dirujuk untuk evaluasi transplantasi hati. Satu faktor kunci untuk menjamin *survival* jangka panjang setelah transplantasi hati pada pasien yang terinfeksi HBV adalah pencegahan infeksi ulang pada allograft. Ketika tidak ada profilaksis, infeksi HBV kembali terjadi pada 80% pasien, yang mengakibatkan kegagalan *allograft* dengan cepat dan peningkatan mortalitas. Sebelum ada tindakan profilaksis, hasil transplantasi hati tadinya mengecewakan, dan bahkan pernah infeksi HBV menjadi kontra indikasi transplantasi hati. Namun, kemajuan pesat terjadi dalam 15-20 tahun terakhir, dan saat ini, penyakit hati yang berkaitan dengan HBV secara universal diterima sebagai indikasi untuk transplantasi hati.

Kombinasi immunoglobulin hepatitis B intravena dosis tinggi dan analog nukleotida/nukleosida mencegah infeksi HBV terjadi kembali pada hampir semua pasien setelah transplantasi hati. Faktor-faktor yang meningkatkan resiko terulangnya infeksi HBV antara lain replikasivirus aktif pada saat transplantasi; tingginya jumlah virus sebelum dilakukan transplantasi (DNA HBV lebih dari 100.000 kopi/mL); mutasi pada determinan "a" protein antigen permukaan (yang mengakibatkan berkurangnya pengikatan oleh immunoglobulin); kadar antibodi permukaan hepatitis B yang tidak adekuat secara kuantitatif atau bersifat sementara/jangka pendek; dan ketidakpatuhan. Saat ini, tidak ada konsensus universal mengenai regimen profilaksis optimal, dan protokol sangat bervariasi pada klinik yang berbeda.

Table 1-6. Hepatitis B Viral Resistance Mutations and Management Options

Drug	Resistance Rate	Alternative Treatment Options
Lamivudine	1 yr: 16% to 32% 2 yr: 42% 5 yr: 60% to 70%	Add ADV or TDF Switch to TDF plus FTC Switch to ETV (least preferred)
Adefovir dipivoxil	Nucleoside and nucleotide naïve: 48 weeks: 0% 240 weeks: 30% LAM resistant: 2 years: 20% (ADV alone) 2 years: 0% (LAM+ADV)	Add LAM, LdT, or ETV (unless already resistant) Switch to TDF plus FTC Switch to ETV
Entecavir	Nucleoside and nucleotide naïve: 48 weeks: < 1% 192 weeks: 1.2% LAM resistant: 1 years: 6% 4 years: 46%	Add ADV or TDF Switch to ADV or TDF
Telbivudine	1 year: 3% to 4% 2 years: 9% to 22%	Add ADV or TDF Switch to TDF plus FTC Switch to ETV (least preferred)
Tenofovir disoproxil fumarate	1 year: 0%	Not yet determined

ADV = adefovir; ETV = entecavir; FTC = emtricitabine; LdT = telbivudine; LAM = lamivudine; TDF = tenofovir disoproxil fumarate.

Reaktivasi hepatitis B

Reaktivasi replikasi HBV disertai dengan peningkatan DNA HBV dilaorkan terjadi pada 20-50% pasien yang membawa (carrier) yang menjalani terapi intensif imunosupresi atau kemoterapi, terutama jika regimen terapi melibatkan kortikosteroid. Walaupun banyak hepatitis flare bersifat asimtomatik, beberapa pasien mengalami jaundice/kuning. Pada kasus-kasus yang parah, dilaporkan terjadi dekompensasi hati dan kadang-kadang kematian.

Pasien sebaiknya diskining untuk HBV sebelum kemoterapi kanker atau imunosupresi intensif. Terapi antivirus profilaksis dianjurkan diberikan pada individu pembawa (*carrier*) ketika kemoterapi dimulai, selama kemoterapi, dan paling sedikit 6 bulan setelahnya diikuti dengan pemantauan ketat setelah terapi analog nukleotida/nukleosida dihentikan. Lamivudin ditoleransi dengan baik, *cost-effective* dan dianggap sebagai obat profilaksis yang dapat diterima. Efektivitas lamivudine telah didokumentasikan pada beberapa studi dan laporan kasus; namun, masih diperlukan studi lebih lanjut untuk mengetahui analog nukleotida/nukleosida mana yang paling sesuai sebagai antivirus profilaksis pada pasien yang menjalani kemoterapi, demikian juga durasi optimal setelah kemoterapi selesai. Pasien dengan DNA HBV yang memenuhi kriteria harus mendapat terapi sesuai dengan pedoman praktis terkini.

Hepatitis C

Virus hepatitis C adalah virus RNA, kecil, hepatotropik. Ada 6 genotipe HCV dan lebih dari 50 sub tipe yang telah berhasil diidentifikasi. Tidak seperti HBV, di mana peran genotipe masih harus diteliti, pemahaman mengenai genotipe HCV lebih baik dan sangat penting karena bersifat prediktif untuk respon terhadap terapi antivirus dan membantu pemilihan terapi. Genotipe 1 bukan satu-satunya genotipe HCV di Amerika, menginfeksi 7% pasien, tetapi yang paling sedikit merespon terapi antivirus.

Virus hepatitis C ditransmisikan terutama melalui kutan dan, lebih sedikit, lewat paparan mukosa (misalnya secara seksual atau perinatal). Transfusi darah yang terinfeksi atau produk darah lainnya merupakan sumber utama infeksi HCV sebelum 1989 dan sebelum skrining darah tersedia pada 1992. Saat ini, penyalahgunaan obat merupakan sumber utama infeksi HCV di Amerika. Individu yang beresiko harus dikrining untuk HCV (Tabel 1-1).

Setelah paparan akut, beberapa individu akan secara spontan membersihkan virus dalam 6 bulan, tetapi kebanyakan (>75%) mengalami progresi menjadi infeksi kronis. Sirosis terjadi pada sekitar 15-20% pasien dengan infeksi HCV. Walaupun progresi biasanya berlangsung lambat, memerlukan 15-20 tahun, progresi kadang bisa juga terjadi cepat. Faktor yang meningkatkan progresi penyakit hati termasuk diantaranya konsumsi alkohol, jenis kelamin pria, usia (>40 tahun) ketika mengalami infeksi, ko-infeksi HBV atau HIV, immunosupresi, dan obesitas atau steatosis hepatic. Inflamasi persisten yang berasosiasi dengan HCV kronis menyebabkan fibrosis hati, dan seiring dengan progresi fibrosis menjadi sirosis, resiko karsinoma hepatoseluler ikut meningkat. Pasien dengan infeksi kronis HCV jarang menjadi karsinoma hepatoseluler jika tanpa sirosis; namun setelah progresi menjadi sirosis, resiko karsinoma hepatoseluler menjadi 2-8% per tahun.

Evaluasi pasien dengan HCV kronis

Infeksi hepatitis C jarang didiagnosis selama fase akut karena kebanyakan pasien asimtomatis. Diagnosis dilakukan berdasarkan uji antibodi serologis dan molekuler untuk mendeteksi RNA HCV. Infeksi HCV kronis didefinisikan sebagai RNA HCV yang terdeteksi selama lebih dari 6 bulan. Uji kualitatif pengukuran RNA HCV mempunyai batas deteksi yang lebih rendah daripada uji kuantitatif serta berguna untuk diagnosis awal dan dokumentasi eradikasi virus setelah terapi antivirus selesai. Pada pasien yang terinfeksi akut, perlu beberapa bulan sebelum antibodi HCV dapat terdeteksi, namun RNA HCV seringkali dapat dideteksi dalam 1-3 minggu setelah paparan akut. Oleh karena itu, uji kualitatif RNA HCV mungkin lebih bermanfaat sebagai uji awal daripada antibodi HCV pada individu yang diketahui baru terpapar akut (misalnya terkena jarum suntik). Selain itu, uji kualitatif RNA HCV bermanfaat untuk diagnosis pasien immunokompromi yang produksi antibodinya menurun (misalnya hemodialisis, pasien terinfeksi HIV). Uji RNA HCV kuantitatif merupakan faktor penting dalam memprediksi kemungkinan respon sebelum memberikan terapi sesungguhnya dan untuk pemantauan ketika terapi dilaksanakan. Beberapa uji untuk kuantifikasi RNA HCV tersedia dengan sensitivitas dan dinamika yang berbeda-beda. Hasil yang dilaporkan sekarang sudah terstandarisasi dalam *international unit*, dan faktor konversi juga tersedia untuk mengetahui ekivalensi jumlah salinan (*copies*). Untuk pemantauan RNA HCV jangka panjang sebaiknya digunakan jenis/metode uji kuantitatif/kualitatif yang sama. Pemantauan RNA HCV harus dilakukan pada saat sebelum terapi dimulai, kemudian pada minggu ke 4, 12 dan 24 terapi serta pada akhir masa terapi; dan pada 24 minggu setelah terapi dihentikan.

Kadar ALT serum relatif tidak sensitif untuk menilai tingkat keparahan penyakit hati yang dialami pasien infeksi HCV. Pada banyak studi, peningkatan ALT hanya berkorelasi lemah dengan hasil histologi hati. ALT yang meningkat bukan merupakan syarat untuk mulai memberikan terapi, namun pada pasien yang memang pada kondisi basalnya telah mengalami peningkatan kadar ALT serum, normalisasi selama atau setelah terapi antivirus merupakan indikator respon (biokimia) dari penyakit. Biopsi hati juga tidak diperlukan untuk diagnosis HCV kronis, namun uji histologis hati akan bermanfaat untuk menilai tingkat

inflamasi dan nekrosis. Jika penyakit telah mengalami progresi menjadi fibrosis tingkat lanjut atau sirosis terdekompensasi, terapi HCV menjadi lebih sulit, dan angka respon rendah. Seleksi pasien untuk terapi antivirus merupakan keputusan medis yang sulit, dan pertimbangan seksama untuk menilai perbandingan antara manfaat:resiko harus dilakukan dengan hati-hati. Karena adanya toksisitas yang berkaitan dengan regimen terapi HCV, selain pasien harus sesuai indikasi medisnya, pasien juga harus termotivasi dan bersedia patuh terhadap terapi. Terapi berbasis-interferon tidak boleh digunakan pada pasien dengan hepatitis autoimun, penyakit hati terdekompensasi, depresi mayor atau penyakit neuropsikiatrik yang tidak terkontrol, kehamilan, atau penyakit ko-morbid parah lainnya misalnya hipertensi yang tidak terkontrol, kejang, diabetes, penyakit tiroid, penyakit arteri koroner yang tak-stabil (*unstable coronary artery disease*). Ribavirin tidak boleh digunakan selama kehamilan atau pada pasien dengan anemia parah, atau hemoglobinopati (misalnya talasemia, penyakit darah *sickle cell*) atau pada mereka yang tidak dapat atau tidak bersedia menggunakan kontrasepsi yang adekuat.

Pilihan terapi farmakologis HCV

Tujuan utama terapi HCV adalah mengeradikasi virus dari individu yang terinfeksi sehingga dapat memperlambat progresi penyakit hati, mencegah komplikasi sirosis, dan mengurangi resiko karsinoma hepatoseluler. Respon terhadap terapi antivirus untuk HCV kronis dapat diklasifikasikan secara biokimia, virologi dan histologi, namun titik akhir terpenting terapi HCV kronis adalah respon virologi yang bertahan jangka panjang, didefinisikan sebagai RNA HCV tidak terdeteksi selama 6 bulan setelah terapi antivirus komplit. Beberapa faktor sebelum dan selama terapi dapat mempengaruhi respon terapi antivirus pada pasien HCV kronis. Faktor-faktor yang berkaitan dengan respon virologi yang bertahan lama antara lain usia pasien yang lebih muda dari 40 tahun, bobot badan kurang dari 75 kg, penyakit hati ringan (yaitu fibrosis tingkat 0 atau 1), HCV genotipe 2 atau 3, jumlah RNA HCV (kurang dari 800.000 IU/mL), respon virologi yang cepat (diukur pada 4 minggu) atau dini (diukur pada 12minggu) dan kepatuhan terhadap terapi. Respon virologi yang cepat (RNA HCV tidak terdeteksi dalam 4 minggu setelah terapi dimulai) dan respons virologi dini (didefinisikan sebagai RNA HCV negatif atau minimal penurunan RNA HCV sebanyak 2 log₁₀ setelah 12 minggu terapi dimulai), merupakan prediktor respon virologi yang bertahan untuk jangka panjang.

Selama terapi kombinasi pegIFN dan ribavirin, 65-72% pasien dengan respon dini akhirnya mencapai respon virologi yang bertahan lama, sedangkan pasien yang tidak mengalami respon virologi dini, 97% tidak mencapai respon jangka lama. Terapi harus dipertimbangkan untuk dihentikan setelah 12-24 minggu pada pasien yang tidak menunjukkan respons virologi dini karena kecilnya kemungkinan bisa mencapai respon terapi jangka panjang. Standar terapi saat ini untuk pasien yang belum pernah mendapat terapi sebelumnya adalah kombinasi pegIFN subkutan dan ribavirin peroral. pegIFN dapat digunakan sebagai monoterapi jika ribavirin dikontraindikasikan, namun angka responsnya rendah. Sebaliknya, walaupun ribavirin merupakan komponen penting terapi, ribavirin saja tidak menghilangkan HCV dan tidak dianjurkan sebagai monoterapi. Beberapa antivirus yang digunakan untuk infeksi HCV di Amerika sebagai terapi infeksi HCV kronis dapat dilihat pada Tabel 1-7.

Terapi standard berbasis IFN

IFN konvensional atau standar merupakan antivirus pertama yang digunakan sebagai terapi untuk HCV kronis, namun angka respon jangka panjangnya setelah 48 minggu monoterapi IFN- α (3 juta unit 3

kali/minggu) sangat rendah (kurang dari 20%). Penambahan ribavirin memperbaiki angka respon jangka panjang keseluruhan sekitar 40% namun juga menambah toksisitas (misalnya anemia). Seperti juga pada terapi HBV kronis, peran IFN standar sebagai terapi HCV kronis pada pasien dewasa telah digantikan oleh pegIFN yang lebih aman, nyaman dan ditoleransi lebih baik.

Terapi interferon-alfacon-1 (IFN consensus)

IFN consensus adalah interferon rekombinan, bukan IFN alami. Seperti IFN standar, IFN alfacon-1 harus diberikan 3 kali per minggu dan kurang nyaman dibanding pegIFN. Namun, belakangan menjadi perhatian lagi, terutama pada penggunaan IFN alfacon-1 dosis tinggi (9 mcg, 15 mcg, atau 24 mcg) yang dikombinasi dengan ribavirin (800-1400 mg sehari) sebagai terapi pada pasien yang kurang merespon pegIFN. Hasil uji klinis IFN consensus dan ribavirin pada pasien yang tidak merespon pegIFN atau merespon sebagian segera dipublikasi.

Table 1-7. Antiviral Agents Indicated for the Treatment of Chronic Hepatitis C

	IFN- α 2b	PegIFN- α 2a	PegIFN- α 2b	IFN alfacon-1	Ribavirin
Relevant indication(s)	HBV and HCV	HBV and HCV (including HIV/HCV)	HCV	HCV	HCV (in combination with IFN or pegIFN)
Peg chain	–	40 kDa, branched	12 kDa, linear	–	–
Mean elimination half-life	2–3 hours	160 hours	40 hours	–	12 days
Usual adult dosage ^{a,b}	3 MIU	Monotherapy: 180 mcg	Monotherapy: 1 mcg/kg	Treatment naïve: 9 mcg	If used with pegIFN- α 2b: ≤ 65 kg: 800 mg/day 66–85 kg: 1000 mg/day 86–105 kg: 1200 mg/day > 105 kg: 1400 mg/day
		Combination therapy: 180 mcg	Combination therapy: 1.5 mcg/kg	IFN nonresponder: 15 mcg	If used with pegIFN- α 2a: G2 or 3: 800 mg/day G1 and < 75 kg: 1000 mg/day G1 and ≥ 75 kg: 1200 mg/day HIV: 800 mg/day
					If used with IFN- α 2b: < 75 kg: 1000 mg/day ≥ 75 kg: 1200 mg/day ^c
Route	Subcutaneous injection	Subcutaneous injection	Subcutaneous injection	Subcutaneous injection	Oral
Frequency	Three times per week	Once weekly	Once weekly	Three times per week	Total daily dosage administered in two divided doses (every 12 hours)
Duration ^d	G1 or 4: 48 weeks G2 or 3: 24 weeks	G1 or 4: 48 weeks G2 or 3: 24 weeks HIV: 48 weeks (all genotypes)	G1 or 4: 48 weeks G2 or 3: 24 weeks	Treatment naïve: 24 weeks IFN nonresponder: 48 weeks	24–48 weeks

^aAvoid RBV use if estimated creatinine clearance is less than 50 mL/minute.

^bPegIFN- α 2a dose should be reduced to 135 mcg for patients undergoing hemodialysis; pegIFN- α 2b dose should be reduced by 25% for patients with creatinine clearance 30–50 mL/minute and by 50% for patients with creatinine clearance 10–29 mL/minute or patients undergoing hemodialysis. No specific recommendations for IFN- α 2b or IFN alfacon-1: use with caution in patients with renal impairment.

^cRBV dose obtained from current prescribing information recommendations, but some experts now advocate weight-based RBV dosing in HIV-coinfected patients.

^dTreatment discontinuation should be considered in patients who have not achieved an adequate virologic response after 12–24 weeks of treatment.

Abbreviations: G = genotype; HBV = hepatitis B virus; HCV = hepatitis C virus; IFN = interferon; kDa = kilodalton; MIU = million international units; peg = polyethylene glycol; pegIFN = pegylated interferon; RBV = ribavirin.

Terapi pegylated-IFN (pegIFN)

Saat ini ada 2 macam pegIFN, pegIFN- α 2a dan pegIFN- α 2b, dilabel khusus untuk penggunaan terapi HCV baik monoterapi atau kombinasi dengan ribavirin. PegIFN-- α 2a dikombinasi dengan ribavirin juga dilabel untuk terapi pasien HCV kronis yang mengalami ko-infeksi HIV. pegIFN- α 2b mempunyai volume distribusi yang lebih besar dan dosis dihitung berdasarkan bobot badan (1-1,5 mcg/kg sekali perminggu), sedangkan pegIFN- α 2a diberikan dengan dosis tetap (180 mcg sekali per minggu). Dibandingkan dengan IFN standard, regimen pegIFN memberikan hasil yang lebih baik, angka respon virologi jangka panjang lebih tinggi. Angka respon jangka panjang menggunakan monoterapi pegIFN dapat mencapai 25-40% sedangkan dengan IFN standar kurang dari 20%. Selain itu, pasien yang menyelesaikan regimen terapi pegIFN kombinasi dengan ribavirin dapat diharapkan mencapai angka respon jangka panjang sekitar 50-60%; 40-50% dan 70-80% untuk infeksi HCV genotipe 1, 2 dan 3.

Bukti dari beberapa uji klinis jelas sekali menunjukkan pentingnya memberikan terapi secara individual pada pasien infeksi HCV kronis berdasarkan beberapa faktor, terutama genotipe HCV. Dari satu studi klinis yang mempelajari efek dosis dan durasi terapi monoterapi ribavirin diperoleh informasi bahwa untuk pasien HCV kronis genotipe 1 terapi paling efektif yang menghasilkan angka respon jangka panjang tinggi adalah dosis ribavirin standar (1000-1200 mg/hari berdasarkan bobot badan) dan durasi yang lebih lama (48 minggu). Sebaliknya, pada pasien yang terinfeksi HCV genotipe 2 dan 3 terapi adekuat menggunakan pegIFN-- α 2a dan ribavirin dosis rendah (800 mg/hari) selama minggu.

Pada studi kedua, pasien menerima pegIFN-- α 2a dikombinasi dengan ribavirin dosis sesuai bobot badan (800-1400 mg/hari) atau tetap (800 mg/hari). Angka respon virologi jangka panjang secara bermakna lebih tinggi pada pasien yang menerima ribavirin dengan dosis berdasarkan bobot badan daripada pasien yang menerima dosis tetap, terutama untuk pasien yang terinfeksi HCV genotipe 1. Oleh karena itu, pada April 2008, informasi mengenai peresepan pegIFN-- α 2a kombinasi dengan ribavirin diperbaiki dengan mencantumkan bahwa dosis ribavirin disesuaikan dengan bobot badan. Studi ini juga mengkonfirmasi observasi sebelumnya bahwa memperpanjang durasi terapi menjadi 48 minggu untuk pasien dengan HCV genotipe 2 dan 3 tidak bermanfaat.

Durasi terapi yang lebih pendek (16 minggu) pada pasien terinfeksi HCV genotipe 2 dan 3 tidak dianjurkan karena tingginya kekambuhan dan secara keseluruhan angka respon virologi jangka panjangnya rendah. Selain itu, durasi kombinasi pegIFN- α 2a/ribavirin untuk semua pasien yang mengalami ko-infeksi HIV adalah 48 minggu apapun jenis genotipe HCVnya.

Sampai saat ini belum ada data yang membandingkan secara langsung antara kedua macam pegIFN. Satu studi yang mengevaluasi dua macam pegIFN dikombinasi dengan ribavirin melibatkan 3000 pasien dengan HCV kronis yang sebelumnya belum pernah diobati. Secara keseluruhan, tidak ada perbedaan angka respon virologi jangka panjang antara ke dua macam terapi pegIFN; namun pasien dengan pegIFN- α 2b lebih sedikit mengalami kekambuhan setelah selesai terapi. Kritik utama untuk studi ini adalah perbandingan regimen terapi tidak dilaksanakan secara langsung karena dosis ribavirin berbeda-beda sehingga kekambuhan mungkin dipengaruhi juga oleh perbedaan dosis ribavirin dan bukan jenis pegIFN yang dipakai. Studi lain membandingkan kedua pegIFN dikombinasi dengan ribavirin, namun studi bersifat "real-life" sehingga banyak faktor yang mungkin mempengaruhi hasil terapi yang diamati.

Oleh karena itu, sampai saat ini masih diperlukan studi perbandingan kedua jenis pegIFN sebelum dapat diambil kesimpulan mengenai keduanya.

Penatalaksanaan efek samping terapi HCV kronis

Keterbatasan yang paling penting pada terapi berbasis-IFN untuk infeksi HCV kronis adalah rendahnya toleransi pasien terhadap terapi. Efek samping umum terjadi pada terapi IFN, dan toksisitas yang berkaitan dengan terapi ini apt mengurangi efektivitas terapi karena diperukan penurunan dosis bahkan penghentian terapi. Efek samping yang paling umum terjadi adalah gejala yang menyerupai flu (demam, ngilu-ngilu badan, kelelahan), abnormalitas hematologi (neutropenia, trombositopenia), gangguan neuropsikiatrik (depresi, anoreksia), reaksi pada tempat penyuntikan, diare, mual, insomnia, alopecia, pruritis, dan anoreksia. Efek samping serius lain yang lebih jarang adalah psikiatrik parah (pikiran bunuh diri), kardiovaskuler (infark miokard), imun (psoriasis, lupus), pulmoner dan oftalmologis serta pancreatitis, colitis, dan infeksi serius lainnya. Efek samping yang biasanya berkaitan dengan terapi ribavirin antara lain anemia hemolitik (yang dapat menjadi masalah jika pasien juga menderita penyakit jantung), kelelahan, pruritis, ruam dan gout. Selain itu, ribavirin juga dikenal sebagai teratogen dan termasuk pada daftar FDA kategori X. Karena waktu-paruh eliminasinya yang lama dan persistensi pada kompartemen non-plasma sampai 6 bulan, maka sangat penting bahwa pasien wanita pada usia hamil dan pasien laki-laki dengan partner perempuannya yang pada usia hamil menggunakan paling sedikit 2 macam kontrasepsi yang handal selama terapi ribavirin dan terus digunakan hingga minimal 6 bulan setelah terapi dihentikan.

Kepatuhan terapi merupakan komponen esensial agar terapi antivirus berhasil, dan perhatian juga difokuskan pada manajemen efek samping untuk mencegah penurunan dosis dan penghentian terapi. Untuk mempertahankan respon virologi jangka panjang pada pasien dengan infeksi HCV kronis genotipe 1 paling sedikit diusahakan dosis awal pegIFN minimal 80%, dan dosis ribavirin minimal 80% dan minimum digunakan dalam 80% periode terapi. Studi lain mengkonfirmasi bahwa pengurangan dosis yang dilakukan dalam 12 minggu pertama terapi lebih merugikan karena dapat menggagalkan terapi daripada jika pengurangan dosis dilakukan pada minggu-minggu berikutnya.

Efek samping hematologis

Abnormalitas hematologis seperti anemia, trombositopenia, dan neutropenia umum terjadi pada terapi kombinasi IFN atau pegIFN dan ribavirin. Supresi sumsum tulang selama terapi IFN dan pegIFN tidak hanya mengakibatkan neutropenia dan trombositopenia tetapi juga berkontribusi pada memburuknya anemia yang diinduksi oleh ribavirin. Pada kebanyakan uji klinis, penurunan dosis untuk pasien anemia diperlukan pada 23% pasien, tapi jarang diperlukan penghentian obat. Di luar uji klinis, "real-setting" penghentian terapi karena terjadinya toksisitas lebih banyak dilakukan. Abnormalitas hematologis merupakan alasan umum yang memerlukan pengurangan dosis dan penghentian terapi; oleh karena itu manajemen yang sesuai untuk menangani efek samping sangat diperlukan untuk mengoptimalkan respon terapi. Anemia, yang dapat terjadi pada 1-2 minggu setelah terapi dimulai, mengurangi kualitas hidup pasien, berkontribusi pada gejala kelelahan, dan menjadi masalah pada pasien dengan penyakit jantung. Selain itu, karena ribavirin memiliki waktu –paruh eliminasi yang lama dan diekskresikan melalui ginjal, akumulasi terjadi pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal, sehingga anemia menjadi

lebih parah dan lebih lama. Ribavirin tidak dianjurkan digunakan pada pasien dengan klirens ginjal perkiraan kurang dari 50 mL/menit.

Beberapa studi mempelajari erythropoietic growth factor seperti epoetin alfa (40.000-60.000 unit per minggu) dan darbopoetin alfa (3 mcg/kg setiap 2 minggu) yang berhasil menjaga kadar hemoglobin dan dosis ribavirin sehingga nilai kualitas hidup pasien lebih baik. Pada Maret 2007, FDA mengeluarkan peringatan berkaitan dengan peningkatan angka kematian pasien dengan gangguan ginjal yang mendapat terapi stimulasi eritropoiesis untuk menjaga hemoglobin di atas 12 g/dL. Faktor pertumbuhan eritropoiesis berperan penting pada manajemen anemia pasien yang menjalani terapi ribavirin dan pegIFN, namun masih diperlukan studi lebih lanjut untuk mengetahui dosis optimal, frekuensi, dan durasi, demikian juga kadar hemoglobin target dan ambang batas untuk memulai terapi.

Neutropenia yang diinduksi interferon nampaknya terjadi lebih sering selama terapi pegIFN dibanding IFN standar. Terapi neutropenia tidak hanya penting untuk mencegah pengurangan dosis tetapi juga penting untuk mencegah infeksi. Salah satu uji klinis untuk pegIFN- α 2a dan pegIFN- α 2b, penurunan dosis yang disebabkan adanya neutropenia memang diperlukan pada 24% dan 18% pasien. Hasil beberapa studi menunjukkan bahwa granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) rekombinan (filgrastim) cukup aman dan efektif untuk meningkatkan neutrofil selama terapi HCV kronis. Masih diperlukan studi lebih lanjut untuk menentukan manajemen optimal neutropenia selama erapi HCV kronis.

Walaupun IFN menurunkan jumlah platelet, etiologi trombositopenia pada pasien dengan penyakit hati seringkali multifaktorial, dan banyak pasien dengan HCV kronis memang telah mengalami trombositopenia sebelumnya karena adanya sekuestrasi limpa atau penurunan produksi trombopoietin. Oprevekin (interlekin-11 rekombinan) jarang digunakan pada pasien dengan sirosis akibat HCV dan trombositopenia, mungkin karena efektivitasnya yang terbatas dan beberapa efek samping (misalnya retensi cairan). Eltrombopag, agonis reseptor eritropoietin oral yang disetujui FDA untuk digunakan sebagai terapi trombositopenia purpura idiopatik kronis pada November 2008 mungkin merupakan pemecahan masalah untuk trombositopenia selama terapi infeksi HCV kronis. Namun, eltrombopag hanya tersedia melalui program distribusi terbatas dan terdapat peringatan untuk hepatotoksistas. Uji klinis fase II eltrombopag menunjukkan cukup baik ditoleransi dan meningkatkan jumlah platelet tergantung dosis yang dipakai, sehingga diperkenankan lanjut ke fase III. Hasil fase III yang mengevaluasi penggunaan terapi dengan durasi lebih lama untuk infeksi HCV kronis masih akan dipublikasikan.

Efek samping neuropsikiatrik

Efek neuropsikiatrik IFN atau pegIFN seperti depresi, ansietas, mania, dan kelelahan dapat mengakibatkan morbiditas dan mortalitas. Mengenali dengan segera serta mengatasi efek samping tersebut sangat penting untuk mengoptimalkan keamanan dan toleransi obat pada pasien. Mekanisme tepatnya bagaimana efek neuropsikiatrik ini muncul belum diketahui dengan jelas.

Depresi dilaporkan pada 44% pasien yang menjalani terapi IFG atau pegIFN, dan kebanyakan gejala muncul pada 3 bulan pertama terapi. Karena efek neuropsikiatrik serius muncul pada pasien yang diterapi IFN atau pegIFN yang sebelumnya tidak memiliki riwayat gangguan neuropsikiatrik,

kekhawatiran muncul terutama pada pasien yang sebelumnya telah pernah/memiliki riwayat gangguan neuropsikiatrik. Pada semua pasien yang mendapat terapi IFN atau pegIFN, terutama pasien yang telah mempunyai kondisi gangguan neuropsikiatrik sebelumnya, pemantauan ketat dan tindak lanjut dengan hepatolog, penyedia layanan kesehatan mental, dan spesialis lainnya merupakan hal yang harus dilakukan. Terapi antidepresan profilaktik masih menjadi perdebatan, oleh karena itu minimum pasien yang menjalani terapi IFN atau pegIFN harus diwawancarai dan menjalani juga uji skrining antara lain dari Beck Depression Inventory dan Center for Epidemiologic Studies Depression Scale. Penyakit kejiwaan yang parah yang tidak terkontrol merupakan kontraindikasi untuk terapi HCV kronis, namun pasien yang stabil/terkontrol masih dapat menjalani terapi untuk infeksi HCV kronis.

Tantangan dalam terapi infeksi HCV kronis

Selain infeksi HCV genotipe 1, faktor lain dapat mengurangi efektivitas terapi dan berkontribusi pada kegagalan terapi. Faktor-faktor tersebut antara lain jumlah virus yang tinggi (RNA HCV lebih dari 800.000 IU/mL), fibrosis tingkat lanjut dan sirosis, konsumsi terus menerus alkohol dan penyalahgunaan obat, kondisi psikiatrik, ko-infeksi dengan HBV atau HIV, usia lanjut, immunosupresi (misalnya pasien penerima transplantasi hati), ras Afrika-AMerika, obesitas, resistensi insulin, dan terapi dengan dosis suboptimal sebelumnya. Beberapa faktor tersebut didiskusikan di bawah ini.

Ko-infeksi HIV dan HCV

Karena faktor resiko yang mirip, banyak pasien yang terinfeksi HIV (sekitar 30%) juga terinfeksi HCV. Antiretroviral yang poten telah secara bermakna meningkatkan *survival* pasien yang terinfeksi HIV, namun komplikasi ko-infeksi HCV menjadi penyebab umum dan penting yang mengakibatkan morbiditas dan mortalitas pada pasien golongan ini. Efek HCV terhadap progresi HIV belum jelas, sebaliknya infeksi HIV jelas berkontribusi pada percepatan progresi penyakit hati terkait HCV. Terapi untuk pasien ko-infeksi HIV dan HCV lebih sulit dan angka responnya lebih rendah dibanding pasien yang hanya terinfeksi HCV kronis.

Efektivitas dan keamanan terapi kombinasi pegIFN dan ribavirin pada pasien ko-infeksi HIV HCV telah diuji pada beberapa uji klinis. Secara keseluruhan angka respons virologi jangka panjang pegIFN dan ribavirin pada pasien ko-infeksi HIV dan HCV berkisar antara 27-40%. Angka respons virologi jangka panjang sekitar 43-73% dan 11-38% tercapai pada pasien dengan HCV genotipe 2 atau 3 dan 1. Terapi HCV kronis sebaiknya dipertimbangkan untuk pasien dengan ko-infeksi HIV yang dipantau dengan ketat, dan pada mereka yang kemungkinan respon terapi dan resiko penyakit hati lebih besar daripada resiko yang berkaitan dengan terapi HCV kronisnya. Ambang batas CD4 minimal 350 sel/uL dianjurkan ketika memulai terapi antivirus; terapi tidak dianjurkan jika CD4 pasien kurang dari 200 sel/uL.

Saat ini, terapi HCV kronis yang diindikasikan untuk pasien ko-infeksi HIV adalah kombinasi pegIFN- α 2a plus ribavirin, dan durasi terapi yang dianjurkan adalah 48 minggu apapun genotipe HCVnya. Dosis ribavirin yang diindikasikan untuk pasien ko-infeksi HIV adalah 800 mg/hari namun studi terkini menunjukkan perbaikan respon virologi jangka panjang dengan pemberian dosis ribavirin yang berdasarkan bobot badan (100-1200 mg/hari), maka banyak ahli mengusulkan dosis ribavirin yang lebih tinggi pada pasien golongan ini. Masih diperlukan studi lanjut untuk mengetahui kemanan dan efektivitas ribavirin dosis lebih tinggi pada populasi pasien ini.

Faktor-faktor yang mempengaruhi angka respon virologi jangka panjang pada pasien HIV-negatif juga sama berpengaruhnya pada pasien HIV-positif; oleh karena itu penghentian terapi harus dipertimbangkan jika pasien tidak mencapai respon virologi dini. Dua pertimbangan penting pada pasien ko-infeksi HCV dan HIV adalah interaksi obat dan toleransi terhadap terapi. Efek samping lebih , dan frekuensi penghentian obat juga lebih tinggi. Penggunaan zidovudin bersamaan dengan ribavirin berkontribusi pada perburukan anemia dan memerlukan pengurangan dosis ribavirin. Selain itu, kombinasi didanosin dan ribavirin berkaitan dengan toksisitas mitokondria, pankreatitis, gagal hati, dan kematian. Oleh karena itu, didanosin dan zidovudin tidak boleh digunakan pada pasien yang menggunakan ribavirin. Pasien ko-infeksi HIV dan HCV yang mengalami sirosis terdekompensasi harus dievaluasi untuk transplantasi hati.

Tidak merespon terapi atau infeksi kambuh

Belum ada regimen terapi yang diindikasikan untuk infeksi HCV kronis yang tidak merespon atau yang kambuh/berulang setelah pemberian terapi berbasis pegIFN. IFN alfacon-1 dosis tinggi dikombinasi dengan ribavirin dievaluasi pada beberapa uji klinis sebagai alternatif jika pasien tidak atau hanya merespon sebagian (parsial) terapi berbasis pegIFN. Pada studi yang dilakukan terhadap pasien HCV genotipe 1 yang lambat merespon terapi (RNA HCV berkurang paling sedikit 2 log₁₀ tapi masih terdeteksi setelah 12 minggu dan tidak terdeteksi setelah 24 minggu), perpanjangan terapi menggunakan pegIFN plus ribavirin dengan dosis yang berdasarkan bobot badan menjadi 72 minggu ternyata memperbaiki angka respon virologi jangka panjang. Adanya hipotesis bahwa pasien terinfeksi HCV genotipe 1 yang kambuh atau tidak merespon terapi pegIFN dan ribavirin mungkin akan mendapat manfaat jika durasi terapi diperpanjang (lebih dari 48 minggu) telah memicu adanya studi-studi jangka panjang untuk mengevaluasi apakah monoterapi jangka panjang pegIFN dosis rendah dapat memperlambat progresi penyakit hati pada pasien golongan ini.

Transplantasi hati

Penyakit hati stadium akhir yang terkait HCV merupakan indikasi paling banyak untuk transplantasi hati di Amerika. Belum ada regimen terapi efektif untuk mencegah infeksi HCV berulang setelah transplantasi hati; sehingga kambuhnya HCV masih menjadi masalah universal, progresi penyakit hati dipercepat, dan optimalisasi terapi pada pasien demikian sangat kompleks. Dalam 5 tahun setelah transplantasi, 20-40% alograf berprogresi menjadi sirosis; dan sekali sirosis berkembang, 60-70% akan mengalami dekompensasi hati dalam 3 tahun. Respon pasien terhadap pegIFN dan ribavirin untuk mengatasi kambuhnya HCV setelah transplantasi hati lebih rendah daripada pasien sebelum tranplantasi, dan toksisitas masih menjadi faktor keterbatasan. Terapi dengan dosis penuh digunakan pada kurang dari 50 pasien penerima transplantasi hati dengan infeksi HCV yang berulang, dan sekitar sepertiga pasien memerlukan penghentian terapi.

Terapi masa depan untuk infeksi HCV

Walaupun kemajuan terus berlangsung pada terapi infeksi HCV kronis, banyak tantangan dan perlu data lebih lanjut untuk dapat mengatasi keterbatasan efektivitas terapi yang ada saat ini. Ditemukannya pegIFN pada tahun 2001 dan 2002 telah mengubah terapi HCV kronis. Namun demikian, ~ 50% pasien belum mencapai angka respon virologis jangka panjang yang diharapkan. Pemahaman mengenai virologi molekuler HCV telah membantu pengembangan obat baru dengan target protein virus spesifik atau

asam nukleatnya. Formulasi yang lebih baik untuk semua obat yang sekarang ada serta terapi suportif atau tambahan masih perlu dievaluasi.

Albinterferon, suatu IFN kerja panjang dibuat dari fusi albumin dan IFN, mempunyai waktu-paruh yang lebih panjang dari pegIFN dan dapat diberikan lebih jarang (setiap 2 minggu). Data awal menunjukkan bahwa albinterferon plus ribavirin nampaknya sebanding dengan kombinasi pegIFN plus ribavirin dengan frekuensi injeksi yang lebih sedikit. Alternatif obat dengan toksisitas hematologi yang lebih rendah seperti taribavirin, produk dari ribavirin, juga dipelajari. Uji klinis awal yang mengevaluasi pegIFN dan taribavirin dosis tetap (13-18 mg/kg/hari) ternyata mengecewakan, namun studi lain dengan dosis taribavirin lebih tinggi (20-30 mg/kg/hari) sama efektifnya dengan ribavirin disertai lebih sedikit anemia.

Inhibitor serin protease HCV NS3-NS4A adalah kelas obat per oral yang baru yang dibuat khusus untuk HCV. Ciluprevir, inhibitor serin protease pertama yang diuji, dihentikan karena karditoksis, namun beberapa obat baru termasuk telaprevir (VX-950) dan bocepravir, muncul menjanjikan untuk ditambahkan pada terapi pegIFN. Inhibitor serin protease nampaknya bermanfaat untuk terapi HCV kronis, namun resistensi juga muncul, sehingga diperlukan data lanjut untuk dapat lebih memahami bagaimana mencegah dan mengatasi masalah ini. Obat kelas lain yang juga baru adalah inhibitor helicase, inhibitor polimerase nukleosida dan non-nukleosida serta ajuvan modulator imun seperti thymosis alfa.

Peran Farmasis

Dalam dekade terakhir banyak kemajuan telah dicapai pada terapi HBV dan HCV kronis. Namun, efektivitas pada uji klinis yang sangat baik tidak selalu diikuti keberhasilan terapi ketika terapi dilakukan pada kondisi nyata masyarakat luas. Banyak faktor yang mempengaruhi keberhasilan terapi, antara lain kepatuhan terapi. Salah satu komponen untuk menjamin kepatuhan dan keberhasilan terapi adalah edukasi pasien, area di mana farmasis dapat memberikan kontribusi yang penting.

Selain itu, tindakan pencegahan transmisi/penularan HCV dan HBV juga perlu dilakukan. Salah satu yang perlu ditekankan adalah transmisi HBV dan HCV tidak ditularkan melalui cium, peluk, batuk, makan makanan atau minum, penggunaan bersama alat-alat masak dan minum, atau sentuhan kasual/biasa. Selain itu, pasien yang telah mulai mendapat terapi pegIFN dan ribavirin untuk HCV kronis perlu mendapat konsultasi mengenai potensi teratogenik obat dan perlunya tindakan kontrasepsi, demikian juga mengenai efek amping dan mengatasi toksisitas obat. Untuk meminimalkan penyakit hati lebih lanjut, sebaiknya penggunaan alkohol dihindari atau diminimalkan, demikian juga vaksinasi hepatitis A harus dilakukan (karena adanya resiko kegagalan hati fulminan yang disebabkan oleh hepatitis A lebih tinggi pada pasien dengan penyakit hati). Pasien juga harus mendapat instruksi untuk tidak menggunakan obat yang dijual bebas atau herbal tanpa konsultasi dengan ahli kesehatan sebelumnya. Vaksinasi hepatitis B dianjurkan pada pasien infeksi HCV dengan HBV-seronegatif, demikian juga jika ada anggota keluarga atau partner yang terinfeksi HBV. Pasien dengan HBV kronis yang mendapat terapi analog nukleotida harus memahami resiko hepatitis akut akan memburuk jika terapi mendadak dihentikan.

Penatalaksanaan HBV dan HCV kronis jelas memerlukan pendekatan multidisiplin, dan farmasi merupakan salah satu kunci penting pada tim kesehatan. Beberapa studi telah melaporkan manfaat kolaborasi antara farmasis klinis dengan klinisi atau profesi kesehatan lain dalam manajemen pasien dengan penyakit kronis. Partisipasi farmasis dalam manajemen terapi obat membantu kepatuhan pasien menjalani terapi dan memperbaiki hasil terapi serta meningkatkan *cost-effectiveness* terapi. Keterlibatan farmasi terutama penting pada pasien yang menjalani terapi HCV kronis dengan pegIFN dan ribavirin karena durasi terapi yang lama dan berkaitan dengan banyak efek samping. Efek samping pegIFN dan ribavirin merupakan penyebab perlunya pengurangan dosis dan penghentian terapi pada pasien HCV kronis; namun dengan memberitahu pasien sebelumnya serta melakukan tindakan proaktif untuk meminimalkan efek samping akan membantu pasien menjalani dan patuh terhadap terapi yang diberikan.

Kegagalan mengenali dan mengatasi efek hematologis atau neuropsikiatrik terapi pegIFN/ribavirin dapat langsung meningkatkan morbiditas dan ketidakpatuhan terapi serta pengurangan dosis. Produsen IFN alfacon-1, pegIFN- α 2a, dan pegIFN- α 2b telah membuat program pendukung untuk pasien dengan membuat materi edukasi dan layanan telpon 24 jam. Namun, konseling personal dan manajemen di klinik masih tetap vital untuk menjamin hasil terapi yang diharapkan.

Berdasarkan laporan publikasi, beberapa topik edukasi yang membantu pasien yang dapat disampaikan oleh farmasis adalah bagaimana menurunkan resiko penularan ke orang lain, perubahan gaya hidup (menghindari alkohol) untuk membatasi progresi penyakit, informasi dasar mengenai infeksi HCV (misalnya genotipe HCV dan kemungkinan pencapaian respon terapi yang diharapkan), teknik penggunaan obat, efek samping yang mungkin terjadi, dan metode pemantauan serta mengatasi efek samping. Pertemuan regular dengan farmasis klinis serta kontak telepon memungkinkan farmasis untuk terus memberikan edukasi sekaligus mengevaluasi kemampuan pasien melakukan injeksi subkutan sendiri dan mengatasi problem terkait terapi.

Hasil studi retrospektif juga menunjukkan bahwa hasil klinis pasien yang ditangani farmasis klinis sebanding dengan pasien yang ditangani pada klinik tradisional. Keterlibatan farmasis pada manajemen pasien yang menjalani terapi pegIFN dan ribavirin jelas sekali bermanfaat. Kolaborasi antara farmasis dan profesi kesehatan lain serta keterlibatan aktif pasien selama terapi antivirus mereka jelas mengoptimalkan terapi infeksi HBV maupun HCV.

Penutup

Walaupun sudah ada kemajuan besar dalam terapi hepatitis virus, hepatitis masih merupakan masalah kesehatan global. Pencegahan hepatitis virus melalui vaksinasi dan edukasi jelas merupakan tujuan utama, namun bagi pasien yang telah terinfeksi kronis HBV atau HCV, optimasi terapi adalah hal esensial. Terapi antivirus infeksi HBV dan HCV telah berkembang, dan masih saja ada tantangan yang harus dihadapi. Penelitian dan pengembangan lebih lanjut diharapkan akan memperbaiki terapi hepatitis virus kronis, terutama bagi kelompok pasien khusus yang masih belum dapat diterapi secara optimal.

Pustaka

Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007 Feb;45(2):507-39. Erratum in: *Hepatology*. 2007 Jun;45(6):1347.

Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*. 2004 Apr;39(4):1147-71.

Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H Jr, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Akrill AM. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004 Mar 2;140(5):346-55.

Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006 Jan 4;295(1):65-73.

Alsatie M, Chalasani N, Kwo PY. Management of hepatitis C infection after liver transplantation. *Drugs*. 2007;67(6):871-85.

Terrault N, Roche B, Samuel D. Management of the hepatitis B virus in the liver transplantation setting: a European and an American perspective. *Liver Transpl*. 2005 Jul;11(7):716-32.

McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, Rodriguez-Torres M, Sigal S, Bourliere M, Berg T, Gordon SC, Campbell FM, Theodore D, Blackman N, Jenkins J, Afdhal NH. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med*. 2007 Nov 29;357(22):2227-36.

Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Solá R, Shafran SD, Barange K, Lin A, Soman A, Zeuzem S. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med*. 2007 Jul 12;357(2):124-34.

Conjeevaram HS, Fried MW, Jeffers LJ, Terrault NA, Wiley-Lucas TE, Afdhal N, Brown RS, Belle SH, Hoofnagle JH, Kleiner DE, Howell CD. Peginterferon and ribavirin treatment in African American and Caucasian American patients with hepatitis C genotype 1. *Gastroenterology*. 2006 Aug;131(2):470-7.

Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghany MG, Pawlotsky JM, Liaw YF, Mizokami M, Kuiken C. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology*. 2007 Jul;46(1):254-65.

Koziel MJ, Peters MG. Viral hepatitis in HIV infection. *N Engl J Med*. 2007 Apr 5;356(14):1445-54.

Smith JP, Dong MH, Kaunitz JD. Evaluation of a pharmacist-managed hepatitis C care clinic. *Am J Health Syst Pharm*. 2007 Mar 15;64(6):632-6.

Jacobson IM, Brown RS Jr, Freilich B, Afdhal N, Kwo PY, Santoro J, Becker S, Wakil AE, Pound D, Godofsky E, Strauss R, Bernstein D, Flamm S, Pauly MP, Mukhopadhyay P, Griffel LH, Brass CA. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial. *Hepatology*. 2007 Oct;46(4):971-81.

Jacobson IM, Brown RS Jr, McCone J, Black M, Albert C, Dragutsky MS, Siddiqui FA, Hargrave T, Kwo PY, Lambiase L, Galler GW, Araya V, Freilich B, Harvey J, Griffel LH, Brass CA. Impact of weight-based ribavirin with peginterferon alfa-2b in African Americans with hepatitis C virus genotype 1. *Hepatology*. 2007 Oct;46(4):982-90.

Keeffe EB, Dieterich DT, Pawlotsky JM, Benhamou Y. Chronic hepatitis B: preventing, detecting, and managing viral resistance. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Mar;6(3):268-74.

Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Cargnel A, Benhamou Y, Peters M, Mauss S, Bräu N, Hatzakis A, Pol S, Rockstroh J. Care of patients coinfectd with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS*. 2007 May 31;21(9):1073-89.

Soriano V, Puoti M, Peters M, Benhamou Y, Sulkowski M, Zoulim F, Mauss S, Rockstroh J. Care of HIV patients with chronic hepatitis B: updated recommendations from the HIV-Hepatitis B Virus International Panel. *AIDS*. 2008 Jul 31;22(12):1399-410

Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, Wasley A, Neitzel SM, Ward JW. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep*. 2008 Sep 19;57(RR-8):1-20.

Personal Use Only