



PERKEMBANGAN TERKINI PENGOBATAN HEPATITIS B DAN HEPATITIS C KRONIK

Penatalaksanaan hepatitis B dan hepatitis C mengalami perubahan seiring dengan berkembangnya berbagai penelitian (bidang diagnosis, pencegahan, dan pengobatan) sehingga baik di dunia dan khususnya di Indonesia juga mengalami kemajuan pesat dalam beberapa tahun terakhir ini. Kemajuan tersebut mencakup pilihan terapi baru dan juga pilihan yang dinilai lebih ekonomis.

Dengan perkembangan tersebut maka Pengurus Besar Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia (PPHI) merasa perlu meningkatkan kompetensi dokter Indonesia – khususnya di daerah – dengan mengadakan *road show* pelatihan dasar mengenai Tata Laksana Hepatitis B dan Hepatitis C Kronik di tahun 2018. Kota pertama adalah Solo dan latihan ini juga berlanjut di tujuh kota besar lainnya yaitu Pekanbaru, Aceh, Banjarmasin, Padang, Cirebon, dan berakhir di Jambi. Pelatihan di Solo digelar akhir Oktober 2018 lalu dengan menghadirkan dr. Triyanta Yuli Permana, SpPD-KGEH; dr. Paulus Koesnanto, SpPD-KGEH; dr. Andri Sanityoso, SpPD-KGEH; dan dr. Juferdy Kurniawan, SpPD-KGEH. Dalam pelatihan ini, PPHI

bekerjasama dengan PT Soho Global Health. Perkembangan ilmu mengenai hepatitis B dan hepatitis C mulai dari diagnosis, pemeriksaan penunjang, dan terapi terbaru serta parameter penghentian terapi dibahas tuntas dalam *road show* ini.

Dalam mewujudkan targetnya di tahun 2030, *World Health Organization* (WHO) bertujuan untuk melakukan langkah eliminasi hepatitis B dan hepatitis C. Untuk itu, diperlukan beberapa hal yaitu kepatuhan pasien dalam menjalani terapi, kemampuan dokter untuk melakukan diagnosis, mengetahui indikasi memulai terapi, menentukan pilihan terapi yang sesuai dengan kondisi pasien, serta menentukan waktu yang tepat untuk menghentikan terapi agar tidak terjadi relaps. Tujuan pem-

berian terapi hepatitis B dan hepatitis C adalah untuk mencegah terjadinya fibrosis, sirosis, sirosis dekompensata, penyakit hati lanjut, karsinoma hepatoselular dan kematian sekaligus mencegah transmisi virus.

Hepatitis B

Infeksi hepatitis B kronik ditandai dengan HBsAg positif selama lebih dari 6 bulan. Fase infeksi kronik terdiri dari 4 fase, yaitu (i). fase *immune tolerant* (fase HBeAg *positive chronic infection*), (ii). fase *immune clearance* (fase HBeAg *positive chronic hepatitis*), (iii). fase karier inaktif (fase HBeAg *negative chronic infection*), dan (iv). fase reaktivasi (fase HBeAg *negative chronic hepatitis*). Fase yang perlu diterapi lebih lanjut adalah fase *immune clearance*



dan fase reaktivasi.

Pedoman terbaru saat ini mendukung indikasi mulai terapi untuk dilakukan secara lebih agresif. Indikasi dimulainya terapi bergantung pada status HBeAg, kadar DNA virus hepatitis B (DNA VHB, kadar ALT dan derajat fibrosis. Status HBeAg memiliki peran penting dalam prognosis dengan hepatitis B kronik. HBeAg yang positif memiliki risiko morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi. Sedangkan, pada HBeAg negatif, respons terapi jangka panjang seringkali sulit diperkirakan dan relaps lebih sering terjadi. Indikasi terapi berdasarkan status HBeAg, pada pasien dengan HBeAg positif diindikasikan memulai terapi pada kadar DNA VHB yang lebih tinggi. Untuk derajat fibrosis dapat dinilai secara invasif (biopsi hati) atau noninvasif (ultrasound, FibroScan dan APRI).

Interferon dan analog nukleosida merupakan dua jenis terapi yang hingga kini telah disetujui pemberiannya untuk hepatitis B. Kedua golongan obat ini masing-masing memiliki kelebihan dan kekurangan. Walaupun analog nukleosida lebih banyak dipilih dengan pertimbangan dapat diberikan per oral, efek samping minimal dan kemampuan menekan DNA VHB yang lebih tinggi namun adanya kemungkinan terapi dengan analog nukleosida perlu diberikan seumur hidup perlu diinfokan karena diperlukan kepatuhan pasien minum obat untuk mencegah kemungkinan terjadinya resistensi dan gagal terapi. Pemilihan strategi terapi yang digunakan harus

disesuaikan dengan kondisi masing-masing pasien dan target terapi yang ingin dicapai. Beberapa faktor yang dapat digunakan dalam pemilihan obat diantaranya adalah antisipasi efek samping terapi, komorbiditas yang menjadi kontraindikasi terapi, resistensi regimen tertentu, lamanya pengobatan, kehamilan, dan harga pengobatan.

Rekomendasi lini pertama terapi hepatitis B kronik adalah analog nukleosida, yaitu entecavir dan tenofovir. Sedangkan rekomendasi lini kedua terapi hepatitis B yaitu lamivudine, adefovir dan telbivudine. Tenofovir (tenofovir disoproxil fumarate/TDF dan tenofovir alafenamide fumarate/TAF) tidak dianjurkan pada pasien hepatitis B dengan gangguan fungsi ginjal. Untuk alternatif terapi dapat dipertimbangkan pemberian TAF karena risiko efek samping yang lebih rendah dibanding TDF, namun hingga kini TAF belum tersedia di Indonesia. Salah satu isu yang mempersulit pengobatan hepatitis B adalah resistensi terhadap analog nukleosida. Resistensi paling sering ditemukan terhadap lamivudine, adefovir dan telbivudine. Secara klinis, resistensi terhadap tenofovir belum ditemukan pada hampir seluruh studi yang ada saat ini.

Hepatitis C

Diagnosis dan tata laksana yang tepat dan menyeluruh dalam penanganan hepatitis – khususnya hepatitis C – dapat menekan angka morbiditas dan mortalitas secara bermakna. Namun dalam penanga-

Terapi Hepatitis C (DAA) : Tanpa Sirosis

Genotipe	PegIFN, RBV	PegIFN, RBV, Sofosbuvir	PegIFN, RBV, Simeprevir	Sofosbuvir, RBV	Sofosbuvir, Simeprevir	Sofosbuvir, Ledipasvir	Sofosbuvir, Daclatasvir	Grazoprevir, Elbasvir	Sofosbuvir, Velpatasvir
1		12 minggu	24 - 48 minggu*	-	12 minggu	12 minggu	12 minggu	12 minggu**	12 minggu
2		12 minggu	-	12 minggu	-	12 minggu	12 minggu	-	12 minggu
3	Response guided	12 minggu	-	24 minggu	-	-	12 minggu	-	12 minggu
4		12 minggu	24 - 48 minggu*	-	12 minggu	12 minggu	12 minggu	12 minggu**	12 minggu
5		12 minggu	-	-	-	12 minggu	12 minggu	-	12 minggu
6		12 minggu	-	-	-	12 minggu	12 minggu	-	12 minggu

* diberikan selama 12 minggu, dilanjutkan PegIFN dan RBV 12 minggu (pasien naive atau relapsers) atau 12 minggu, dilanjutkan PegIFN dan RBV 36 minggu (pasien partial atau null responders);

** dengan syarat tidak boleh ditemukan NSSA RAV terhadap elbasvir pada genotipe 1a dan genotipe 4; diberikan 16 minggu dikombinasikan dengan ribavirin bila ditemukan NSSA RAV atau kadar RNA VCH ≥ 800.000 UI/mL.

Sofosbuvir + Daclatasvir dan Sofosbuvir + Velpatasvir dapat digunakan untuk seluruh genotipe



Terapi Hepatitis C (DAA) : Sirosis Kompensata

Genotipe	PegIFN, RBV	PegIFN, RBV, Sofosbuvir	PegIFN, RBV, Simeprevir	Sofosbuvir, RBV	Sofosbuvir, Simeprevir	Sofosbuvir, Ledipasvir	Sofosbuvir, Daclatasvir	Grazoprevir, Elbasvir	Sofosbuvir, Velpatasvir
1		12 minggu	24-48 minggu*	-	12 minggu (dengan RBV) atau 24 minggu (tanpa RBV)	12 minggu (dengan RBV) atau 24 minggu (tanpa RBV)	12 minggu (dengan RBV) atau 24 minggu (tanpa RBV)	12 minggu**	12 minggu
2		12 minggu	-	16-24 minggu	-	12 minggu	12 minggu	-	12 minggu
3		12 minggu	-	24 minggu	-	-	24 minggu (tanpa atau dengan RBV)	-	12 minggu (dengan ribavirin)
4	Response guided	12 minggu	24-48 minggu*	-	12 minggu (dengan RBV) atau 24 minggu (tanpa RBV)	12 minggu (dengan RBV) atau 24 minggu (tanpa RBV)	12 minggu (dengan RBV) atau 24 minggu (tanpa RBV)	12 minggu**	12 minggu
5		12 minggu	-	-	-	12 minggu (dengan RBV) atau 24 minggu (tanpa RBV)	12 minggu (dengan RBV) atau 24 minggu (tanpa RBV)	-	12 minggu
6		12 minggu	-	-	-	12 minggu (dengan RBV) atau 24 minggu (tanpa RBV)	12 minggu (dengan RBV) atau 24 minggu (tanpa RBV)	-	12 minggu

Sofosbuvir + Daclatasvir dan Sofosbuvir + Velpatasvir dapat digunakan untuk seluruh genotipe pada pasien sirosis kompensata

Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia. Konsensus Nasional Penatalaksanaan Hepatitis C di Indonesia. Jakarta 2017.

Rekomendasi PPHI Pemilihan Regimen Terapi pada Sirosis Dekompensata

Genotipe	PegIFN, RBV	PegIFN, RBV, Sofosbuvir	PegIFN, RBV, Simeprevir	Sofosbuvir, Simeprevir	Sofosbuvir, RBV	Sofosbuvir, Ledipasvir	Sofosbuvir, Daclatasvir	Grazoprevir, Elbasvir	Sofosbuvir, Velpastavir
1					-	12 minggu (+ RBV) atau 24 minggu (- RBV)	12 minggu (+ RBV) atau 24 minggu (- RBV)		12 minggu (+ RBV) atau 24 minggu (- RBV)
2					16-20 minggu	-	12 minggu (+ RBV) atau 24 minggu (- RBV)		12 minggu (+ RBV) atau 24 minggu (- RBV)
3					-	-	24 minggu (+ RBV)		24 minggu (+ RBV)
4	Kontra Indikasi	Kontra Indikasi	Kontra Indikasi	Kontra Indikasi	-	12 minggu (+ RBV) atau 24 minggu (- RBV)	12 minggu (+ RBV) atau 24 minggu (- RBV)	Kontra Indikasi	12 minggu (+ RBV) atau 24 minggu (- RBV)
5					-	12 minggu (+ RBV) atau 24 minggu (- RBV)	12 minggu (+ RBV) atau 24 minggu (- RBV)		12 minggu (+ RBV) atau 24 minggu (- RBV)
6					-	12 minggu (+ RBV) atau 24 minggu (- RBV)	12 minggu (+ RBV) atau 24 minggu (- RBV)		12 minggu (+ RBV) atau 24 minggu (- RBV)

Sofosbuvir + Daclatasvir dan Sofosbuvir + Velpatasvir dapat digunakan untuk seluruh genotipe pada pasien sirosis dekompensata

Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia. Konsensus Nasional Penatalaksanaan Hepatitis C di Indonesia. Jakarta 2017.

nannya tentu terdapat beberapa hambatan, misalnya dari sisi pasien adalah kepatuhan berobat karena biaya dan durasi pengobatan. Sedangkan dari sisi dokter, masih tidak meratanya pengetahuan penyakit ini terutama dokter umum di daerah.

Seringkali pasien dengan hepatitis B memiliki koinfeksi hepatitis C dan *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). Itu sebabnya perlu pemeriksaan ketiga penyakit ini, jika menderita salah satunya karena cara transmisi virusnya serupa

yaitu melalui media darah dan cairan tubuh seperti penggunaan jarum suntik bergantian, perilaku seksual yang tidak aman (terutama pada pasangan homoseksual), tato dan tindik, transfusi darah, dan transplantasi organ yang terinfeksi.

Diagnosis hepatitis C kronik dapat ditegakkan apabila anti-HCV dan RNA virus hepatitis C (RNA VHC) tetap terdeteksi lebih dari 6 bulan sejak terinfeksi dengan/tanpa gejala-gejala penyakit hati kronik. Sebelum memulai terapi antivirus, harus dilakukan beberapa pemeriksaan laboratorium antara lain fungsi hati; kemungkinan adanya penyakit komorbid lain (*fatty liver disease, non-alcohol fatty liver disease/NAFLD*); derajat fibrosis; genotipe virus; ada atau tidaknya kontraindikasi pemberian terapi antivirus atau interaksi obat. Fungsi pemeriksaan genotipe VHC adalah untuk menentukan regimen terapi, durasi, dan

memprediksi respons terhadap terapi antivirus.

Terapi DAA

Penemuan agen *direct acting antiviral* (DAA) dalam terapi hepatitis C kronik merupakan hal yang sangat bermanfaat dalam pencapaian *Sustained Virological Response* 12 (SVR12), yaitu muatan virus RNA VHC tetap tidak terdeteksi setelah 12 minggu setelah terapi antivirus DAA selesai. Terdapat tiga kelompok DAA. Pertama adalah NS3/4A protease inhibitor (berakhiran -previr); kedua adalah NS5A protein inhibitor (berakhiran -asvir), dan ketiga adalah NS5B polymerase inhibitor (berakhiran -buvir). Ketiga kelompok ini harus diketahui karena kombinasi obat yang diberikan tidak boleh dari kelompok yang sama.

Obat DAA yang telah disetujui untuk digunakan dalam terapi hepatitis C kronik antara lain simeprevir, sofosbuvir, daclatasvir,



sofosbuvir/ledipasvir, elbasvir/grazoprevir, dan sofosbuvir/velpatasvir. Sayangnya dua kombinasi terakhir disebut belum tersedia di Indonesia dan direncanakan untuk segera masuk Indonesia. Dari semua obat DAA ini hanya dua regimen yang direkomendasikan untuk tata laksana seluruh genotipe (pangenotipik), yaitu kombinasi sofosbuvir/daclatasvir dan sofosbuvir/velpatasvir. Sedangkan kombinasi sofosbuvir/daclatasvir dan sofosbuvir/velpatasvir dapat digunakan pada semua genotipe, baik pada pasien tanpa sirosis, pasien dengan sirosis kompensata maupun sirosis dekompensata.

Regimen DAA berbasis sofosbuvir, umumnya tidak dianjurkan pada pasien dengan eGFR <30 ml/menit. Namun jika diperlukan, regimen ini tetap dapat diberikan dengan pemantauan ketat fungsi ginjal dan apabila ditemukan perburukan fungsi ginjal terapi ini harus segera dihentikan. Selain itu dalam pemberian DAA juga harus memerhatikan interaksi obat - khususnya pada pasien koinfeksi HIV VHC - dan sedang dalam pengobatan lain. Pasien hepatitis

C kronik dalam terapi dengan antikonvulsan, anti aritmia (amiodarone), dan antituberkulosis (rifampisin) tidak boleh diberikan DAA. Dalam hal ini pasien perlu menyelesaikan terapi dengan ketiga obat tersebut dahulu sebelum memulai terapi dengan DAA.

Dalam tata laksana hepatitis B dan hepatitis C kronik, hal penting lainnya yang harus dilakukan adalah monitoring efek samping terapi (fungsi hati, fungsi ginjal), dan juga respons terapi untuk menentukan langkah yang tepat jika diduga terjadi resistensi atau relaps. **HA**

