

# **Efektivitas Terapi Sekuensial (*Add on/Switching*) *Pegylated* Interferon- $\alpha$ (PegIFN- $\alpha$ ) Pada Pasien Hepatitis B Kronik Dengan Analog Nukleosida**

Sebuah Laporan Kasus Berbasis Bukti



Disusun oleh  
dr. Ruth Vonky Rebecca  
NPM : 12067321

**DIVISI HEPATOLOGI DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA  
RUMAH SAKIT CIPTO MANGUNKUSUMO  
JUNI 2015**

## **PENDAHULUAN**

Infeksi virus hepatitis B (VHB) merupakan salah satu masalah kesehatan utama di dunia pada umumnya. Infeksi VHB bersifat endemik di Asia, Kepulauan Pasifik, Afrika, Eropa Selatan, dan Amerika Latin.<sup>1</sup> Disamping itu di daerah Asia Pasifik, infeksi VHB sebagian besar didapat pada saat perinatal atau pada masa kanak-kanak awal.<sup>2</sup> Diperkirakan bahwa sepertiga populasi dunia pernah terpapar virus hepatitis B dan 350-400 juta diantaranya merupakan pengidap hepatitis B. Di Indonesia, angka pengidap hepatitis B pada populasi sehat diperkirakan mencapai 4,0-20,3% dengan proporsi pengidap di luar Pulau Jawa lebih tinggi daripada di Pulau Jawa.<sup>3</sup>

Virus hepatitis B adalah sebuah virus DNA (*deoxyribose nucleic acid*) dari keluarga *Hepadnaviridae*. Struktur virus hepatitis B berbentuk sirkuler dan terdiri dari 3200 pasang basa.<sup>3</sup> Terdapat 10 genotip VHB yang dinamakan sesuai abjad yaitu A sampai dengan J. Setiap genotip memiliki distribusi geografik berbeda-beda. Di daerah Asia Tenggara, Asia Timur, Kepulauan Pasifik, dan Pakistan genotip B dan C lebih sering ditemukan. Sedangkan genotip D dan A lebih sering ditemukan di India dan genotip A sering ditemukan di Filipina.<sup>2</sup> Di Indonesia genotip VHB yang sering ditemukan yaitu B (66%), C 26%), D (7%), dan A (0,8%).<sup>3</sup> Progresifitas penyakit hati sedikit berkurang pada infeksi VHB genotip B dibandingkan genotip C, sedangkan genotip D prognosisnya lebih buruk dibandingkan genotip A.<sup>2</sup> Studi dari Enomoto dkk tahun 2006 dan Orito dkk tahun 2001 menyimpulkan infeksi VHB genotip C berkaitan dengan rendahnya insidens serokonversi dari HBeAg menjadi anti-HBe, meningkatnya risiko sirosis hepatis dan karsinoma hepatoseluler, serta rendahnya respon terhadap terapi antivirus.<sup>4</sup>

Pajanan VHB akan menyebabkan dua keluaran klinis yaitu akut dan kronik. Pasien yang terinfeksi VHB secara kronik (>6 bulan) bisa mengalami 4 fase penyakit yaitu fase *immune tolerant*, *immune clearance*, fase pengidap inaktif, dan fase reaktivasi. Fase *immune tolerant* ditandai dengan kadar DNA VHB yang tinggi dengan ALT (alanin aminotransferase) yang normal. Fase *immune clearance* terjadi ketika sistem imun berusaha melawan virus yang ditandai dengan fluktuasi kadar ALT serta DNA VHB. Fase pengidap inaktif ditandai dengan DNA VHB yang rendah (<2000 IU/mL), ALT normal, dan kerusakan hati minimal. Sedangkan fase reaktivasi ditandai dengan DNA VHB kembali mencapai >2000 IU/mL dan inflamasi hati kembali terjadi.<sup>3</sup> Pasien dengan hepatitis B kronik dapat berkembang menjadi sirosis hepatis dan karsinoma hepatoseluler (KHS) serta menyebabkan kematian sekitar 1 juta/tahunnya.<sup>1</sup>

Indikasi terapi pada infeksi VHB ditentukan berdasarkan kombinasi dari 4 kriteria antara

lain: nilai DNA VHB serum, status HBeAg, nilai ALT, dan gambaran histologis hati. Studi REVEAL yang melibatkan > 3000 responden di Taiwan menyatakan bahwa kadar DNA VHB basal merupakan prediktor sirosis dan KHS yang paling kuat. Disamping itu pasien dengan HBeAg positif diketahui memiliki risiko morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi. Namun pasien dengan HBeAg negatif respon terapi jangka panjangnya lebih sulit diprediksi dan relaps lebih sering dijumpai.<sup>3</sup>

Tujuan utama terapi infeksi HBV kronik adalah mensupresi replikasi HBV yang akan menurunkan patogenesis dan infektivitas virus sehingga mengurangi nekroinflamasi hepatic. Secara klinis, tujuan terapi jangka pendek adalah serokonversi HBeAg, dengan/tanpa supresi DNA HBV, kadar ALT normal, dan mencegah dekompensasi hepatic, serta mencegah perburukan fungsi hati (dinilai dari nekroinflamasi hepatic dan fibrosis) selama dan setelah terapi. Tujuan terapi jangka panjang adalah mencegah dekompensasi hepatic, mengurangi atau mencegah progresifitas ke arah sirosis dan/atau KHS serta memperpanjang kesintasan hidup.<sup>2</sup>

Sampai saat ini terdapat 2 jenis obat hepatitis B yang diterima secara luas yaitu golongan interferon (baik interferon/IFN konvensional maupun *pegylated* interferon/pegIFN- $\alpha$ 2a dan  $\alpha$ 2b) dan golongan analog nukleos(t)ida (NA/nucleos(t)ide analogue). Interferon memiliki efek antiviral, imunomodulator, dan antiproliferatif. Interferon akan mengaktifkan sel T sitotoksik, sel natural killer, dan makrofag. Selain itu interferon juga akan merangsang produksi protein kinase spesifik yang berfungsi mencegah sintesis protein sehingga menghambat replikasi virus dan merangsang apoptosis sel yang terinfeksi virus. Pengikatan IFN pada molekul *polyethylene glycol* (pegylation) akan memperlambat absorpsi, pembersihan, dan mempertahankan kadar dalam serum dalam waktu lebih lama sehingga memungkinkan pemberian mingguan. PegIFN- $\alpha$ 2a diberikan sebesar 180  $\mu$ g/minggu dan PegIFN- $\alpha$ 2b diberikan 1-1,5 $\mu$ g/kgBB/minggu.<sup>3</sup> Satu tahun setelah terapi pegIFN, penurunan HBeAg terjadi pada sekitar 30% pasien dan penurunan serta serokonversi HBsAg terjadi pada sekitar 3-7% pasien.<sup>5,6</sup> Efek samping tersering dari IFN berupa gejala menyerupai flu, sakit kepala, lelah, mialgia, alopecia, dan reaksi lokal pada tempat injeksi. Selain itu ada efek samping lainnya berupa mielosupresi.<sup>2</sup>

Analog nukleos(t)ida (NA) bekerja dengan menghambat tempat berikatan polimerase virus, berkompetisi dengan nukleos(t)ida, dan menterminasi pemanjangan rantai DNA. Ada 5 NA yang telah beredar di Indonesia yaitu lamivudine (LAM), telbivudine (LdT), adefovir dipivoxil (ADV), entecavir (ETV), dan tenofovir disoproxil fumarate (TDF). ETV dan TDF memiliki efek supresi

virus lebih superior dan profil resistensi obat yang inferior daripada LAM dan ADV. LdT sebenarnya memiliki efek supresi virus serupa dengan ETV dan TDF namun LdT memiliki risiko resistensi obat yang lebih tinggi. Potensi antiviral yang meningkat tidak berkorelasi dengan meningkatnya serokonversi HBeAg dan klirens HBsAg. Terapi NA diberikan per oral dan efek sampingnya lebih sedikit dibandingkan IFN.<sup>2,3</sup> Namun satu tahun setelah terapi NA, penurunan HBsAg lebih rendah yaitu terjadi pada sekitar 0-3% pasien dan relaps virologis sering terjadi setelah terapi NA dihentikan.<sup>5</sup>

Studi terdahulu telah menggambarkan VHB dapat mempengaruhi respon imun *innate* dan adaptif, utamanya melalui HBeAg sehingga menyebabkan persistensi virus. Terapi dengan NA dapat mengembalikan respon imun adaptif parsial. Sedangkan terapi IFN mencegah pembentukan protein VHB dan mendepleksi cccDNA (*covalently closed circular DNA*) intrahepatik sehingga menyebabkan penurunan HBsAg lebih poten daripada NA. Dengan menggunakan teori di atas, pemberian terapi IFN dapat meningkatkan respon serologis.<sup>5</sup> Makalah berbasis bukti ini disusun dengan tujuan membahas mengenai efektivitas PegIFN sebagai terapi sekuensial pada pasien hepatitis B kronik yang mendapatkan NA.

## **ILUSTRASI KASUS**

Pasien laki-laki 35 tahun, datang dengan keluhan kontrol untuk hepatitis B kronik. Pasien sudah sekitar 1,5 tahun terdiagnosis hepatitis B kronik. Awalnya diketahui saat akan donor darah. Pasien menyangkal pernah kuning, perut buncit, atau muntah/BAB hitam sebelumnya. Faktor risiko transfusi darah, tato, promiskuitas, dan narkoba suntik disangkal. Saat ini pasien tidak ada keluhan. Pasien sudah mendapat obat antiviral Telbivudine 1x600 mg po selama 1 tahun terakhir. Dari pemeriksaan fisik, didapatkan tanda vital stabil dan status generalis dalam batas normal. Hasil lab terakhir DPL 13,4/39,4/8500/300000; SGOT/SGPT 17/22; Ur/Cr 22/0,5; HBeAg reaktif, antiHBe non reaktif. Kadar HBV DNA (1 tahun setelah terapi)  $1,67 \times 10^4$  IU/mL. Kadar HBV DNA sebelum terapi  $2,8 \times 10^8$  IU/mL dan 6 bulan selama terapi  $1,9 \times 10^6$  IU/mL. Data USG abdomen normal dan Fibroscan menunjukkan F2.

## **PERTANYAAN KLINIS**

Bagaimana efektivitas terapi sekuensial (*add on or switching*) PegIFN pada pasien hepatitis B kronik yang mendapatkan analog nukleos(t)ida?

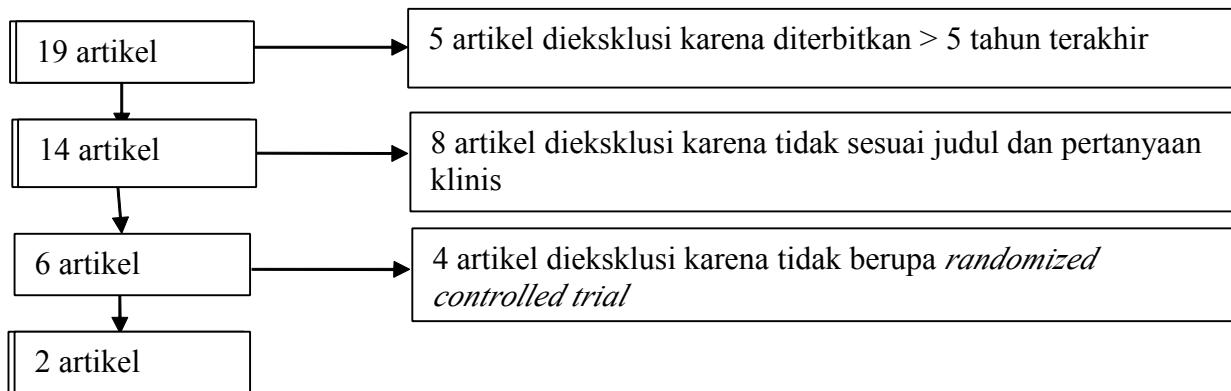
## METODE PENELITIAN

Pencarian jurnal dilakukan dengan menggunakan mesin pencari Pubmed pada tanggal 24 Juni 2015 dengan menggunakan kata kunci "Pegylated Interferon) AND add on or switching from nucleotide analogues) AND chronic hepatitis B)". Penapisan awal jurnal dikerjakan dengan memasukkan kriteria inklusi dan eksklusi. Jurnal yang akan diambil hanya yang berupa *randomized controlled trial*, dengan tulisan yang ditulis dalam bahasa Inggris, menggunakan pasien usia dewasa, dan diterbitkan dalam 5 tahun terakhir. Penapisan berikutnya dilakukan dengan membaca abstrak dari masing-masing tulisan untuk menilai apakah tulisan tersebut sesuai dengan pertanyaan klinis. Pada akhirnya hanya terdapat dua studi yang memenuhi kriteria.

Tabel 1. Strategi Pencarian dengan bantuan PubMed

Situs Pencari	Kata Kunci	Hasil	Artikel yang dipilih
PubMed	Pegylated Interferon) AND add on or switching from nucleotide analogues) AND chronic hepatitis B)	19	2

Gambar 1 : Skema pemilihan artikel



Kedua artikel yang dimasukkan dalam telaah kritis adalah :

1. Bouwer WP, Sonneveld MJ, Xie Q, Zhang N, Zhang Q, Tabak F, et al. Adding Pegylated Interferon to Entecavir for Hepatitis B e Antigen-Positive Chronic Hepatitis B : A Multicenter Randomized Trial (ARES Study). *Hepatology*. 2015;61:1512-1522.
2. Ning Q, Han M, Sun Y, Jiang J, Tan D, Hou J, et al. Switching from entecavir to PegIFN alfa-2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B : A randomised open label trial

(OSST trial). *Journal of Hepatology*. 2014;61;774-784.

## TELAAH KRITIS

Selanjutnya dilakukan telaah kritis terhadap dua studi *randomised controlled trial* ini, dengan menggunakan perangkat telaah kritis dari *Central For Evidence Based Medicine University of Oxford tahun 2005*.

Tabel 2. Telaah kritis dari dua studi.

No.	Pertanyaan	Brouwer WP, 2014 <sup>5</sup>	Ning Q, 2014 <sup>6</sup>
1.	Apakah dilakukan randomisasi?	Ya, dilakukan menggunakan komputer secara sentral	Ya, dilakukan oleh SAS PROC PLAN
2.	Apakah karakteristik kedua grup serupa pada awal studi?	Ya, karakteristik kedua grup serupa.	Ya, karakteristik kedua grup serupa.
3.	Apakah kedua grup diberikan perlakuan yang sama?	Ya, setiap grup di lakukan follow up yang serupa pada minggu ke-24,48,72 dan 96.	Tidak. Grup yang mendapat Pef-IFN mendapat ETV sealam 8 minggu pertama. Tidak demikian dengan sebaliknya.
4.	Apakah semua pasien yang ikut dalam studi diperhitungkan? Apakah semua pasien yang ikut dalam studi dianalisa?	Ya. Dari 185 pasien yang ikut dalam studi awal, 182 dirandomisasi. Yang mengikuti studi sampai akhir hanya 169 pasien dan hilang dalam follow-up sekitar 8%. Enam pasien HBeAg negatif minggu ke-0, 1 pasien membatalkan studi pada minggu ke-24, 1 pasien drop out minggu ke-72, 1 pasien hamil	Ya. Dari 322 yang dapat ikut studi, 200 pasien dirandomisasi dan sebanyak 192 pasien mengikuti studi sampai akhir dan 4% hilang dalam follow-up. Tiga pasien membatalkan ikut studi, dan 5 pasien dengan antiHBe positif pada awal studi.

		minggu ke 72, 1 pasien mengalami efek samping serius pada minggu ke-44, dan 3 pasien membatalkan studi setelah minggu ke-48.	
5.	Apakah pengukurannya bersifat objektif atau sampel dan peneliti sama-sama tidak tahu terapi mana yang diberikan?	Tidak. Studi ini bersifat open-label	
6.	Seberapa besar efek terapi?	Pada keluaran primer yaitu saat minggu ke-48 kedua grup tidak memberikan perbedaan bermakna ( $p = 0,095$ ) yaitu 19% (16 dari 85) pada grup PegIFN dan 10% (9 dari 10).	Pada pasien yang diganti dengan Peg-IFN, penurunan dan serokonversi HBeAg, dan penurunan HBsAg berbeda bermakna.
7.	Seberapa tepat estimasi efek terapi?	Pada studi ini alfa level 0,05 dan power 80%.	Pada studi ini alfa level 0,05 dan power 85%.
8.	Apakah hasil studi tersebut membantu saya dalam mentatalaksana pasien saya? - Apakah pasien saya berbeda dengan karakteristik sampel studi? - Apakah terapi dalam studi mampu laksana di tempat saya? - Apakah manfaat studi	Ya. - Ya - Ya - Ya	Ya Ya Ya Ya

tersebut melebihi efek sampingnya bagi pasien saya?		
---	--	--

Tabel 3. Rangkuman studi

Variabel	Brouwer WP, 2014 <sup>5</sup>	Ning Q, 2014 <sup>6</sup>
Desain studi	- <i>Global investigator-initiated</i> , open-label, multicenter, RCT, pada 14 pusat studi di 5 negara di Eropa dan Asia. Rekrutmen Mei 2009, follow up Juni 2013, data base ditutup Oktober 2013. - Studi superior (keluaran primer terjadi 20% pada ETV dan 40% pada add on PegIFN)	- phase IV,, open-label, randomised study, dilakukan pada 7 pusat hepatologi di China antara April 2009 sampai Desember 2011.
Analog Nukleotida	Entecavir (ETV) 0,5 mg 1x/hari	Entecavir (ETV) 0,5 mg 1x/hari
Pegylated IFN	Peg-IFN- $\alpha$ 2a 180 $\mu$ g/minggu	Peg-IFN- $\alpha$ 2a 180 $\mu$ g/minggu
Perlakuan awal	185 pasien mendapat ETV selama 24 minggu lalu dirandomisasi 1:1.	200 pasien menerima ETV selama 9-36 bulan, kemudian dirandomisasi 1:1.
Kelompok Intervensi	85 pasien mendapat PegIFN+ETV sampai minggu ke-48. Setelahnya 16 pasien mendapat ETV sampai minggu ke-72 lalu stop dan di follow up sampai minggu ke-96. Dan 69 pasien tetap mendapat ETV dari minggu ke-48 sampai ke-96.	97 pasien mendapat ETV dan PegIFN bersamaan selama 8 minggu kemudian PegIFN sampai dengan minggu ke-48.
Kelompok Kontrol	90 pasien mendapat ETV dari minggu ke 24 sampai ke 48. 9 pasien mendapat ETV	100 pasien mendapat ETV selama 48 minggu



	sampai minggu ke-72 lalu stop dan di follow up sampai minggu ke-96. Dan sisanya 81 pasien tetap mendapat ETV dari minggu ke-48 sampai ke-96.	
Kriteria Inklusi	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pasien dewasa</li> <li>- HBsAg serum positif &gt; 6 bulan</li> <li>- HBeAg positif</li> <li>- antiHBe negatif saat skrining</li> <li>- ALT serum &gt; 1,3xULN dalam 2x pemeriksaan selang waktu 60 hari sebelum dan sesudah skrining.</li> <li>- telah biopsi hati dalam 2 tahun terakhir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pasien dewasa 18-65 tahun</li> <li>- HBeAg serum positif, kadar &lt; 100 PEIU/mL</li> <li>- HBsAg serum positif &gt;6 bulan sebelum studi</li> <li>- DNA HBV serum ≤ 1000 kopi/mL</li> </ul>
Kriteria Eksklusi	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Terapi antiviral VHB/agen supresi imun dalam 6 bulan sebelumnya.</li> <li>- LAM atau LdT selama 6 bulan sebelumnya atau lebih.</li> <li>- terapi apapun dalam 30 hari sebelum skrining.</li> <li>- kehamilan dan laktasi.</li> <li>-bukti ko-infeksi dengan Hepatitis C atau infeksi HIV atau penyakit hati diwariskan/didapat.</li> <li>- kadar ALT serum &gt; 10x ULN</li> <li>- neutropenia sebelumnya (≤1500 mm<sup>3</sup>)</li> <li>- trombositopenia (≤90.000/m<sup>3</sup>)</li> <li>- AFP &gt; 50 ng/mL</li> <li>- penyakit tiroid tidak terkontrol</li> <li>- riwayat dekompensata sirosis (jaundice, ascites, hematemesis melena, ensefalopati).</li> <li>- konsumsi alkohol ≥80 g/hari, narkoba</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Sudah mendapat terapi antiviral atau imunomodulator sebelumnya.</li> <li>- Pasien ko-infeksi dengan hepatitis A, C, atau D</li> <li>- Pasien dengan riwayat penyakit hati kronik berkaitan dengan kondisi medis lainnya atau penyakit hati dekompensata (Child Pugh skor &gt;5)</li> </ul>

	<p>suntik dalam 2 tahun terakhir.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- penyakit kronik yang membutuhkan terapi kortikosteroid sistemik</li> <li>- kontraindikasi terhadap Peg-IFN</li> </ul>	
Keluaran Primer	Penurunan HBeAg dan kadar HBV DNA < 200 IU/mL pada minggu ke-48	Serokonversi HBeAg (penurunan HBeAg dan deteksi antibodi antiHBe) pada minggu ke-48.
Keluaran Sekunder	Respon serologis, dengan respon virologis dinamis sesuai waktu, ALT serum normal. Disebut remisi bila DNA VHB < 2000 IU/mL, dan penurunan HBe Ag.	Kecepatan penurunan HBeAg dan HBsAg, serokonversi HBsAg, normalisasi ALT, (< 1 ULN), kadar DNA VHB <1000 kopi/mL pada minggu ke-48
Analisis Keamanan	Dilakukan pada semua pasien yang mengikuti studi. Meliputi efek samping, status hemodinamik, data biokimia dan hematologi.	Dilakukan pada semua pasien yang mengikuti studi.
Analisis Statistik	Software SPSS versi 22.0 dan program SAS versi 9.3	Program SAS versi 9.2
Metode Pengukuran	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HBeAg dan HBsAg serum : Cobas Elecsys 411</li> <li>- DNA VHB : Cobas TagMan</li> <li>- genotip DNA VHB : INNO-LiPA</li> <li>- Biopsi hati : ahli patologi di Erasmus Medical Center dan Fudan University Shanghai China (menggunakan Ishak fibrosis stage dan hepatic inflammation index/HAI).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HBsAg, HBeAg, antiHBs, dan antiHBe : Architect qualitative assay</li> <li>- DNA HBV serum : standard generic HBV assay atau Cobas TagMan</li> </ul>

## HASIL

Pada studi yang dilakukan oleh Brouwer WP dkk, keluaran primer tidak dapat dicapai. Pada minggu ke-48 keluaran primer hanya didapatkan pada 19% (16 dari 85) pasien pada kelompok intervensi dan 10% (9 dari 90) pasien pada kelompok kontrol dengan nilai  $p=0,095$  (Gambar 2, Lampiran). Untuk VHB genotip A,B,C, dan D respon didapatkan 50%,25%,18%, dan 11% pada kelompok intervensi dan 22%,15%,7%, dan 7% pada kelompok kontrol. Dengan analisis univariat didapatkan pada minggu ke-24 ada faktor-faktor yang berkaitan dengan peningkatan respon terapi berupa kadar DNA HBV yang lebih rendah, kadar HBsAg yang lebih rendah, kadar HBeAg yang lebih rendah, dan kadar ALT serum. Perbedaan kadar DNA HBV yang telah disesuaikan pada minggu ke-24, terapi penambahan dengan Peg-IFN berkaitan signifikan dan independen dengan keluaran primer (OR 4,8; CI 1,6-14,0,  $p= 0.004$ ).<sup>5</sup>

Pada minggu ke-72 penurunan HBeAg dan DNA HBV  $<200\text{IU/mL}$  hanya didapatkan pada 32% (27 dari 85) pasien pada kelompok intervensi dan 18% (16 dari 90) pasien pada kelompok kontrol dengan nilai  $p=0,032$ . Pada minggu ke-96 penurunan HBeAg dan DNA HBV  $<200\text{IU/mL}$  hanya didapatkan pada 31% (26 dari 85) pasien pada kelompok intervensi dan 20% (18 dari 90) pasien pada kelompok kontrol dengan nilai  $p=0,107$ . Pada kelompok pasien yang tetap mendapatkan ETV, penurunan HBeAg dan DNA HBV  $<200\text{IU/mL}$  pada minggu ke-96 didapatkan 20% (17 dari 85) pada kelompok intervensi dan 18% (16 dari 90) pada kelompok kontrol dengan nilai  $p=0.707$ . Pada minggu ke-96, remisi penyakit (HBeAg negatif, ALT normal, dan DNA HBV  $<2000\text{ IU/mL}$ ) didapatkan pada 79% (11 dari 14 pasien) pada kelompok intervensi dan 25% (2 dari 8 pasien) dengan nilai  $p=0.014$  (Gambar 3, Lampiran).<sup>5</sup>

Kombinasi PegIFN dan ETV dapat ditoleransi cukup baik. Efek samping terbanyak diamati saat minggu ke-24-48 pada kelompok intervensi namun setelahnya frekuensi efek samping pada kelompok intervensi serupa dengan kelompok kontrol. Efek samping berat terjadi pada 3 pasien (3%) pada kelompok intervensi dan 2 pasien (2%) pada kelompok kontrol.<sup>5</sup>

Pada studi yang dilakukan oleh Ning Q dkk, keluaran primer berupa serokonversi HBeAg pada minggu ke-48 didapatkan sebanyak 14,9% (14 pasien dari 94) pada kelompok intervensi dan 6,1% (6 pasien dari 98) pada kelompok kontrol dengan nilai  $p =0.0467$ . Penurunan HBsAg sebesar 8,5% (8 dari 94 pasien) dan serokonversi HBsAg sebesar 4,3% (4 dari 94 pasien) pada minggu ke-48 hanya terjadi pada kelompok intervensi. Penurunan HBsAg pada minggu ke-48 terjadi pada 13,6% (8 dari 59 pasien) dengan penurunan HBeAg dan 28,6% (4 dari 14 pasien)

pada pasien dengan serokonversi HBeAg (Tabel 4, Lampiran).<sup>6</sup>

Kebanyakan pasien yang diganti terapinya dengan PegIFN memiliki kadar HBsAg lebih rendah pada akhir studi dibandingkan yang mendapat ETV yaitu kadar HBsAg < 1000 IU/mL sebesar 52,4% dibandingkan 30,4% dengan nilai  $p=0.0032$  dan kadar HBsAg <10 IU/mL sebesar 15,9% dan 0% dengan nilai  $p < 0.0001$ . Kadar DNA VHB <1000 kopi/mL tetap dipertahankan sampai minggu ke-48 pada kelompok intervensi sebesar 72% dan kelompok kontrol sebesar 97,8%. Sebanyak 38 pasien (27 pasien memiliki HBeAg positif pada awal terapi PegIFN) mengalami *virological breakthrough* (DNA VHB >1 log<sub>10</sub> IU/mL) atau viral rebound (DNA VHB >1000 kopi/mL tapi tidak memenuhi kriteria *virological breakthrough*) selama terapi dengan PegIFN. Namun sebanyak 15 pasien kadar DNA VHB kembali <1000 kopi pada minggu ke-48 (Gambar 4, Lampiran).<sup>6</sup>

Kadar HBsAg <1500 IU/mL pada awal dan kadar HBsAg <200 IU/mL pada minggu ke-12 berkaitan dengan penurunan HBsAg dan serokonversi HBeAg yang lebih tinggi pada kelompok intervensi. Pasien pada kelompok intervensi lebih banyak mengalami efek samping dan membutuhkan dosis modifikasi daripada pasien pada kelompok kontrol. Sebanyak 8 pasien dari kelompok intervensi memutuskan untuk berhenti dari studi disebabkan alasan keamanan yaitu ansietas/depresi, hipertirodisme, epistaksis, trombositopenia, ruam, hipotirodisme, dan iskemia miokardium/miokarditis viral.<sup>6</sup>

## **DISKUSI**

Efek kooperatif dari PegIFN atau IFN/NA sebagai terapi sekuensial masih kontroversial. Studi terdahulu melaporkan efikasi kombinasi Peg-IFN dengan LAM (suatu NA yang inferior dengan tingkat resistensi tinggi). Kombinasi de novo tersebut menyebabkan supresi virologis lebih banyak selama terapi namun tidak dengan respon virologis dan serologis pada saat setelah terapi dan selama follow up jangka panjang dibandingkan monoterapi dengan Peg-IFN. Konsekuensinya kombinasi Peg-IFN dan LAM tidak direkomendasikan pada praktek klinis.<sup>7-9</sup>

Sebuah studi yang dilakukan oleh Matsumoto dkk, menyimpulkan bahwa kombinasi kadar HBsAg dan HBcrAg mungkin bermanfaat dalam memprediksi respon terapi sekuensial Peg-IFN/NA. Kadar HBsAg berkaitan erat dengan keluaran terapi dengan Peg-IFN- $\alpha$ .<sup>10</sup> Studi oleh Moucari dkk yang menganalisa pasien hepatitis B dengan HBeAg negatif yang mendapat terapi Peg-IFN- $\alpha$  selama 48 minggu dan menyimpulkan penurunan HBsAg lebih awal sangat

berkaitan dengan tercapainya respon virologis.<sup>11</sup> HBcrAg meliputi antigen yang ditranskripsikan dan ditranslasikan dari gen precore dan core dari genom VHB dan HBeAg merupakan komponen primer dari antigen ini.<sup>10</sup> Hasil studi Matsumoto sejalan dengan studi Enomoto. Studi yang dilakukan oleh Enomoto dkk pertama kali menganalisa hasil dari terapi sekuensial ETV/IFN- $\alpha$  pada pasien dengan hepatitis B kronik dengan HBeAg positif. Walaupun hasil studinya negatif, Enomoto membuktikan bahwa pada pasien yang mengalami serokonversi HBeAg dengan terapi IFN- $\alpha$  memiliki respon virologis yang lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang HBeAg persisten.<sup>12</sup>

Studi yang dilakukan oleh Ning dkk melaporkan serokonversi HBeAg lebih tinggi pada pasien dengan HBeAg <100 PEIU/mL selama terapi dengan ETV yang diganti ke Peg-IFN- $\alpha$ 2a dibandingkan mereka yang mendapat ETV saja. Kombinasi penurunan HBeAg dan HBsAg <1500 IU/ML pada saat diganti ke Peg-IFN- $\alpha$ 2a berkaitan dengan serokonversi HBeAg (33,3%) dan penurunan HBsAg (22,2%) yang lebih tinggi. Pasien dengan kadar HBsAg >1500 IU/mL berkaitan dengan respon terendah bila diterapi. Disamping itu pasien dengan HBsAg <200 IU/mL pada minggu ke-12 terapi memiliki respon lebih baik terhadap Peg-IFN- $\alpha$ 2a yaitu penurunan HBsAg (*positive predictive value* 77,8%) dan serokonversi HBeAg (*positive predictive value* 67%).<sup>6</sup>

Implikasi praktis studi yang dilakukan Ning dkk ialah pada pasien dengan terapi ETV jangka panjang yang belum mengalami serokonversi HBeAg dan penurunan HBsAg, pilihan terapi dengan menggantinya ke Peg-IFN- $\alpha$ 2a dengan durasi terapi yang jelas. Kelemahan dari studi ini ialah hanya pasien dengan kadar HBeAg rendah (<100 PEIU/mL) yang disertakan dalam studi, follow-up paska terapi masih berlangsung sampai sekarang, dan tidak ada data genotip DNA VHB (karena kadar DNA VHB yang rendah saat awal terapi). Genotip DNA VHB berpengaruh terhadap respon terapi.<sup>6</sup>

Studi yang dilakukan Brouwer dkk, menunjukkan penambahan Peg-IFN- $\alpha$ 2a terhadap ETV menghasilkan penurunan virus selama terapi dan setelah terapi ETV dihentikan. Keluaran primer pada studi ini tidak dapat dicapai. Hal ini diperkirakan karena ada ketidakseimbangan kadar DNA HBV antara kelompok intervensi dengan kelompok kontrol saat minggu ke-24 sebelum randomisasi dan genotipe DNA VHB. Setelah dilakukan analisis didapatkan kadar DNA VHB pada minggu ke-24 sangat signifikan dan independen terkait dengan keluaran primer (OR 4.8; 95% CI 1.6-14; p=0.004). Pada studi ini, pasien predominan memiliki genotip C atau D. Pada

minggu ke-96 (enam bulan setelah ETV distop) penurunan HBeAg dan DNA VHB <200 IU/mL berbeda bermakna antara kelompok intervensi (11%, 9 dari 5 pasien) dan kontrol (2%, 2 dari 90 pasien) dengan nilai  $p=0.023$ .<sup>5</sup>

Kelemahan studi ini ialah Brouwer dkk tidak dapat menjelaskan manfaat penambahan ETV terhadap Peg-IFN- $\alpha$ 2a karena penulis tidak melibatkan Peg-IFN- $\alpha$ 2a sebagai kelompok kontrol. Studi ini didesain untuk menilai apakah penambahan Peg-IFN- $\alpha$ 2a dapat meningkatkan respon serologis dibandingkan terapi monoterapi ETV sehingga memungkinkan untuk memberhentikan terapi ETV. Enam bulan setelah ETV dihentikan, penulis mengamati pada pasien yang mendapat monoterapi ETV sebanyak 75% pasien mengalami relaps. Fase konsolidasi dengan pemberian NA selama 6 bulan belum cukup untuk menimbulkan respon paska terapi pada kelompok yang hanya mendapat monoterapi NA. Disamping itu, belum diketahui apakah durasi fase konsolidasi berpengaruh terhadap kesintasan respon terapi karena hasilnya kontradiksi.<sup>5</sup>

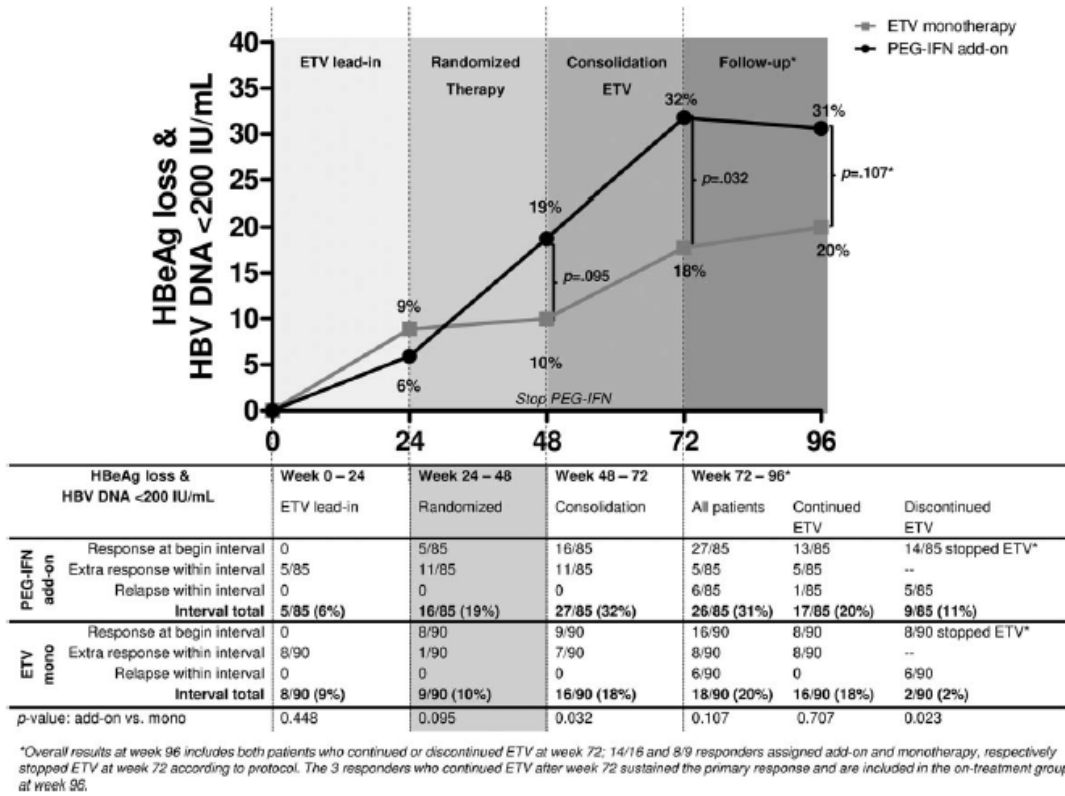
Implikasi klinis studi ini ialah penambahan Peg-IFN- $\alpha$ 2a terhadap terapi ETV selama 24 minggu bersifat aman dan menghasilkan penurunan virus dan mungkin meningkatkan penurunan HBeAg ketika dibandingkan dengan monoterapi ETV. Disamping itu penambahan Peg-IFN- $\alpha$ 2a dapat mencegah relaps setelah menghentikan ETV dan mungkin memfasilitasi diskontinuasi NA.<sup>5</sup>

## **KESIMPULAN**

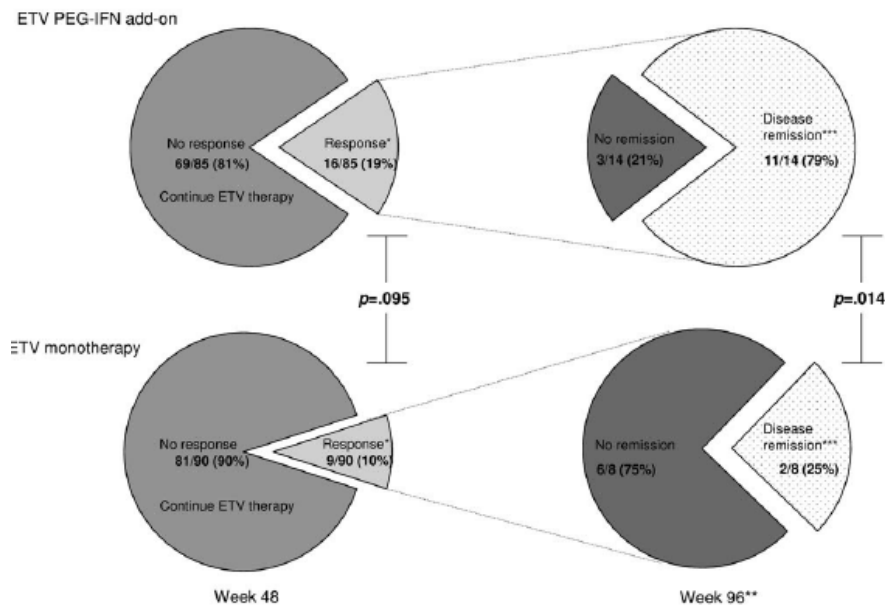
Dari telaah 2 studi diatas, pemberian terapi sekuensial Peg-IFN pada pasien hepatitis B kronik yang mendapat monoterapi NA dapat meningkatkan respon serologis (penurunan dan serokonversi HBeAg, penurunan HBsAg) dan virologis (DNA VHB). Namun belum dapat dibandingkan apakah pemberian terapi sekuensial dengan penambahan Peg-IFN atau penggantian ke Peg-IFN akan memberikan respon yang sama atau lebih baik. Disamping itu ada beberapa faktor yang dapat dipertimbangkan dalam memprediksi respon terapi sekuensial dengan Peg-IFN seperti kadar HBeAg, kadar HBsAg, kadar DNA VHB, dan genotip DNA VHB.

## LAMPIRAN

Gambar 2. Evolusi penurunan HBeAg dan DNA VHB ,200 IU/mL selama studi.<sup>5</sup>



Gambar 3. Remisi penyakit pada minggu ke-96 setelah diskontinuasi ETV.<sup>5</sup>



\* Response is defined as HBeAg loss with HBV DNA <200 IU/mL at week 48. Responders were to stop ETV at week 72.

\*\* 14/16 and 8/9 responders for add-on and monotherapy discontinued ETV at week 72 according to protocol, respectively

\*\*\*Disease remission is defined as: HBeAg negative, normal ALT and HBV DNA <2000 IU/mL

Tabel 4. Kecepatan Respon pada minggu ke-48.<sup>6</sup>

Outcome	PegIFN alfa-2a		ETV		Difference estimate (95% CI) <sup>†</sup>	p value
	n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)		
HBeAg seroconversion	14/94	14.9 (8.4, 23.7)	6/98	6.1 (2.3, 12.9)	8.8 (0.2, 17.4)	0.0467 <sup>‡</sup>
HBeAg loss <sup>†</sup>	16/42	38.1 (23.6, 54.4)	16/48	33.3 (20.4, 48.4)	4.8 (-15.1, 24.6)	0.6378 <sup>‡</sup>
HBV DNA <1000 copies/ml <sup>*</sup>	59/82	72.0 (60.9, 81.3)	90/92	97.8 (92.4, 99.7)	-25.9 (-36.0, -15.7)	<0.0001 <sup>‡</sup>
HBsAg loss	8/94	8.5 (3.8, 16.1)	0/98	0 (0, 3.7)	8.5 (2.9, 14.2)	0.0028 <sup>§</sup>
HBsAg seroconversion	4/94	4.3 (1.2, 10.5)	0/98	0 (0, 3.7)	4.3 (0.2, 8.3)	0.0556 <sup>§</sup>
ALT normalisation (<1 x ULN) <sup>*</sup>	48/82	58.5 (47.1, 69.3)	84/92	91.3 (83.6, 96.2)	-32.8 (-44.9, -20.7)	<0.0001 <sup>‡</sup>
HBsAg <10 IU/ml <sup>*</sup>	13/82	15.9 (8.7, 25.6)	0/92	0 (0, 3.9)	15.9 (8.0, 23.8)	<0.0001 <sup>‡</sup>
HBsAg <100 IU/ml <sup>*</sup>	22/82	26.8 (17.6, 37.8)	4/92	4.4 (1.2, 10.8)	22.5 (12.0, 32.9)	<0.0001 <sup>‡</sup>
HBsAg <1000 IU/ml <sup>*</sup>	43/82	52.4 (41.1, 63.6)	28/92	30.4 (21.3, 40.9)	22.0 (7.7, 36.3)	0.0032 <sup>‡</sup>

<sup>\*</sup>Eighteen patients with missing data were excluded.

<sup>†</sup>Difference estimate was calculated for the PegIFN alfa-2a group compared with the ETV group.

<sup>‡</sup> $\chi^2$  test.

<sup>§</sup>Fisher's exact test.

<sup>\*\*</sup>Only patients who were HBeAg-positive at the start of treatment with PegIFN alfa-2a are included in calculations.

Gambar 4. Kadar DNA VHB dan ALT pada pasien dengan Peg-IFN dan kadar DNA VHB <1000kopi/mL sampai minggu ke-48.<sup>6</sup>

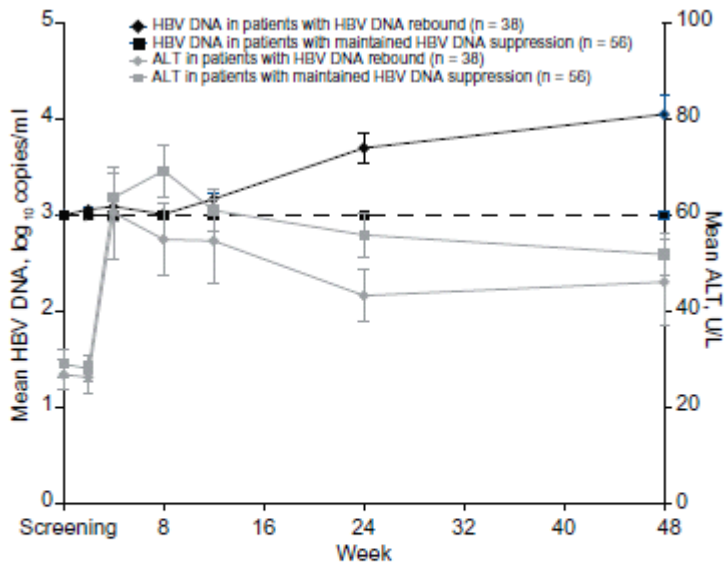


Fig. 3. HBV DNA and ALT levels in patients who switched to PegIFN alfa-2a with maintained HBV DNA suppression (HBV DNA <1000 copies/ml) through week 48 or HBV DNA rebound (HBV DNA  $\geq$  1000 copies/ml) at any time point (mITT population).  $p > 0.05$  for a comparison of ALT levels at weeks 8, 12 or 24 for patients with maintained HBV DNA suppression compared with patients with HBV DNA rebound. ALT, alanine aminotransferase; HBV, hepatitis B virus.



## DAFTAR PUSTAKA

1. Li GJ, Yu Yq, Chen SL, Fan P, Shao LY, Chen JZ, et al. Sequential Combination Therapy with Pegylated Interferon Leads to Loss of hepatitis B Surface Antigen and Hepatitis B e Antigen (HBe Ag) Seroconversion in HBe-Positive Chronic Hepatitis B patients receiving Long-Term Entecavir Treatment. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2015; 59(7):4121-4128.
2. Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, Chan HLK, Chien RN, Liu CJ, et al. Asian-pacific consensus statement o the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatology Int*. 2012
3. Gani RA, Hasan I, Djumhana A, Setiawan PB. Konsensus Nasional Penatalaksanaan Hepatitis B di Indonesia. Ed.II. 2012.
4. Enomoto M, Nishiguchi S, Tamori A, Kozuka R, Hayashi T, Kohmoto MK, et al. Long-term Outcome of Sequential Therapy with Lamivudine Followed by Interferon- $\beta$  in Nucleoside-Naive, Hepatitis B e-Antigen Positive Patients with Chronic Hepatitis B Virus Genotype C Infection. *Journal of Interferon and Cytokine Research*. 2015;00(00):1-8.
5. Brouwer MP, Xie Q, Sonneveld MJ, Zhang N, Zhang Q, Tabak F, et al. Adding Pegylated Interferon to Entecavir for Hepatitis B e Antigen-Positive Chronic Hepatitis B : A Multicenter Randomized Trial (ARES Study). *Hepatology*. 2015;61(5):1512-1522.
6. Ning Q, Han M, Sun Y, Jiang J, Tan D, Hou J, et al. Switching from entecavir to PegIFN alfa2-a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: A randomised open-label trial (OSST trial). *Journal of Hepatology*. 2014;61:777-784.
7. Jansen HL, Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Arkaca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HbeAg -positive chronic hepatitis B; a randomised trial. *Lancet*.2005;365:123-129.
8. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Eng J Med*. 2005;352:2682-2695.
9. Chan HL, Leung NW, Hui AY, Wong VW, Liew CT, Chim AM, et al. A randomised, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon-alpha2b and lamivudine with lamivudine alone. *Ann Intern Med*.

2005;142:240-250.

10. Matsumoto A, yatsunashi H, nagaoka S, Suzuki Y, Hosaka T, Tsuge M, et al. Factors associated with the effect of interferon alpha sequential therapy in order to discontinue nucleos(t)ide analog treatment in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology Research*. 2015:1-8.
11. Moucari R, Mackiewicz V, Lada O et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to peginterferon alfa-2a in HBeAg negative patients. *Hepatology*. 2009;49:1151-1157.
12. Enomoto M, Nishiguchi S, Tamori A et al. Entecavir and interferon alpha sequential therapy in Japanese patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Gastroenterol*. 2013;48:397-404.