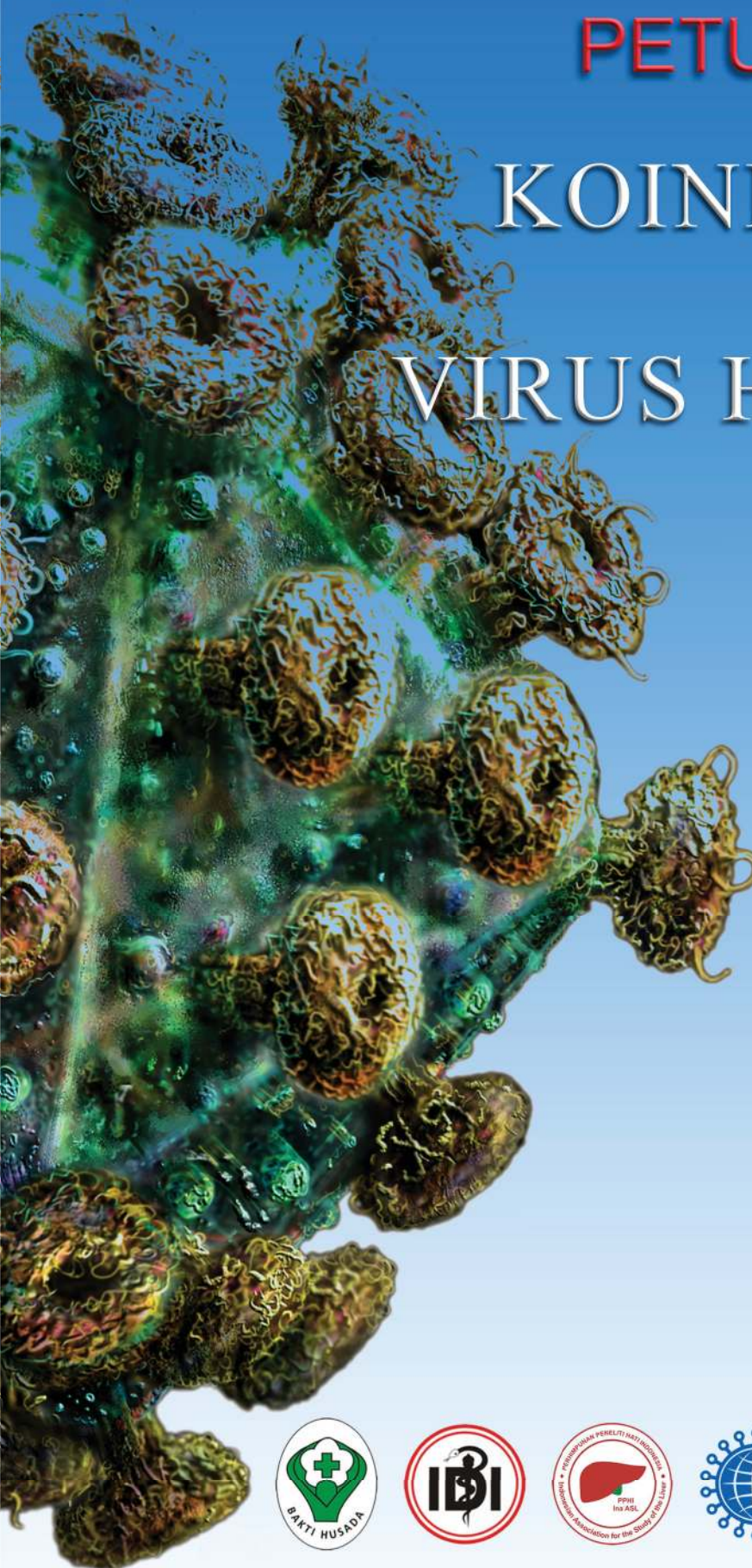




PETUNJUK KLINIS

KOINFEKSI HIV DAN VIRUS HEPATITIS



ashm

Supporting the HIV, Viral Hepatitis and Sexual Health Workforce

2014

Hak cipta dilindungi oleh undang-undang

Dilarang memperbanyak, mencetak, dan menerbitkan sebagian atau seluruh buku ini dengan cara dan bentuk apapun tanpa seizin penulis dan penerbit

Diterbitkan oleh

Ikatan Dokter Indonesia – Pokja HIV AIDS PB IDI

Jl.G.S.S.Y. Ratulangie No.29 Jakarta 10350

Telp : 021-3150679 - 3900277, Fax: 021-3900473, email : aidspbidi@yahoo.com

Bekerjasama dengan Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia (PPHI) dan Perhimpunan Dokter Peduli AIDS (PDPAI) ,dengan bantuan dana hibah dari Australasian Society for HIV Medicine (ASHM)

2014

TIM PENYUSUN

PETUNJUK KLINIS KOINFEKSI HIV DAN VIRUS HEPATITIS C

Daftar Penulis

Prof. DR. dr. Samsuridjal Djauzi, SpPD-KAI	Perhimpunan Dokter Peduli AIDS Indonesia (PDPAI)
DR. dr. Rino A. Gani, SpPD-KGEH	Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia (PPHI)
DR. dr. Evy Yuniastuti, SpPD-KAI	Perhimpunan Dokter Peduli AIDS Indonesia (PDPAI)
dr. Irsan Hasan, SpPD-KGEH	Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia (PPHI)
dr. Juferdy Kurniawan, SpPD-KGEH	Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia (PPHI)

Pemeriksaan naskah

Prof. DR. dr. Samsuridjal Djauzi, SpPD-KAI	Perhimpunan Dokter Peduli AIDS Indonesia (PDPAI)
DR. dr. Rino A. Gani, SpPD-KGEH	Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia (PPHI)

Kontributor

dr. Indri Oktaria Sukmaputri	Subdit AIDS dan IMS Kementerian Kesehatan RI
dr. Nurhalina Afriana, M. Epid	Subdit AIDS dan IMS Kementerian Kesehatan RI
dr. Yullita Evarini Y, MARS	Subdit Diare dan Infeksi Saluran Pencernaan Kementerian Kesehatan RI
dr. Dyah Waluyo	Ikatan Dokter Indonesia – Pokja HIV AIDS PB IDI
dr. Alia Budi	ASHM
dr. Saut H. Nababan, SpPD	Divisi Hepatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, FKUI/RSCM
dr. Florence	Divisi Hepatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, FKUI/RSCM
dr. Stefanus Satrio Ranty	Divisi Hepatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, FKUI/RSCM
dr. Youdiil Ophinni	Divisi Alergi Imunologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, FKUI/RSCM
dr. Robert Kosasih, SpFK	HCPI

KATA PENGANTAR



Hepatitis B dan Hepatitis C merupakan masalah kesehatan yang serius di Indonesia dengan angka prevalensi dan komplikasi yang cukup tinggi. Diagnosis dan tatalaksana pasien Hepatitis B dan Hepatitis C dengan tepat dan menyeluruh dapat menekan angka morbiditas dan mortalitas secara bermakna. Meskipun begitu, banyak hambatan yang ditemukan sehubungan dengan tatalaksana pasien Hepatitis B dan Hepatitis C, baik dari segi pasien sendiri seperti kepatuhan minum obat dan mahal biaya pengobatan maupun dari segi tenaga kesehatan berupa masih tidak meratanya pengetahuan mengenai Hepatitis B dan Hepatitis C bagi para dokter, tenaga medis lain dan instansi yang terkait dalam penanganan kasus Hepatitis B dan Hepatitis C di Indonesia.

Seiring dengan meningkatnya insidens HIV, maka Koinfeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) dengan virus hepatitis B (VHB) dan virus hepatitis C (VHC) telah menjadi masalah yang semakin banyak dijumpai di dunia. Berdasarkan laporan global UNAIDS tahun 2013, Indonesia menjadi salah satu negara dengan peningkatan angka kejadian infeksi HIV tertinggi di Asia. Adanya kesamaan cara penyebaran infeksi HIV dengan virus hepatitis B (VHB) dan virus hepatitis C (VHC) menyebabkan tingginya angka kejadian koinfeksi HIV-Hepatitis.

Saat ini obat anti virus hepatitis dan obat anti virus HIV sudah tersedia. Dengan strategi terapi dan pengobatan yang baik dan mengacu pada guidelines yang telah dibuat dapat dicapai respons terapi yang optimal dengan efek samping obat yang minimal.

Pengurus Besar Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia (PPHI) menyambut baik bekerjasama dengan HIV/AIDS PB IDI untuk penyusunan buku Petunjuk Klinis Koinfeksi HIV dan Virus Hepatitis. Saya atas nama Pengurus Besar PPHI ingin mengucapkan terima kasih dan selamat kepada semua pihak yang terlibat dalam proses penyelesaian buku Petunjuk Klinis Koinfeksi HIV dan Virus Hepatitis ini. Harapan kami buku ini dapat bermanfaat bagi seluruh dokter, tenaga medis lain dan instansi yang terkait dalam penanganan kasus koinfeksi HIV dan Virus Hepatitis di Indonesia.

DR. dr. Rino A. Gani, SpPD, KGEH

Ketua Umum

Pengurus Besar Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia



SAMBUTAN

KETUA UMUM PENGURUS BESAR IKATAN DOKTER INDONESIA



Assalammualaikum. WrWb
Salam Sehat Indonesia,

Puji dan syukur kita panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Kuasa atas segala rahmat dan hidayahnya kepada kita semua sehingga Buku Petunjuk Teknis Koinfeksi HIV dan Virus Hepatitis telah terbit.

Indonesia sebagai salah satu. Negara di Asia dengan tingkat penularan HIV/AIDS tertinggi menjadi perhatian beberapa organisasi internasional maupun tingkat nasional untuk terlibat dalam menghambat dan menghentikan penularannya sehingga dapat menurunkan jumlah penderita. Dengan keterlibatan seluruh pihak diharapkan misi tersebut lebih mudah dijalani serta. targetnya diharapkan segera dicapai.

Ikatan Dokter Indonesia (IDI) sebagai salah satu organisasi kesehatan yang beranggotakan dokter-dokter di seluruh Indonesia wajib terlibat serta memberikan kontribusi bermakna dalam misi penurunan jumlah kasus HIV/AIDS serta penyakit menular lainnya. IDI sebagai organisasi profesi kedokteran yang diakui berdasarkan Undang-undang Nomor 29 tahun 2004 tentang Praktik Kedokteran memiliki peran serta tanggung jawab memberikan panduan bagi seluruh anggotanya dalam menjalankan praktik kedokteran yang terbaik sesuai standar profesi.

Panduan profesi terkait pelayanan kedokteran dibidang penyakit menular khususnya HIV/AIDS dan virus Hepatitis saat ini sangat dibutuhkan oleh dokter terutama di layanan primer sebagai gate keeper. Pelayanan di layanan primer harus dapat menyelesaikan sebagai besar permasalahan kesehatan sehingga tidak membebani pembiayaan di layanan sekunder yang besarnya tentu lebih besar.

Terima kasih atas kerja keras serta. upaya tim penyusun Buku Petunjuk Klinis Koinfeksi HIV dan Virus Hepatitis atas terbitnya buku ini. Terima kasih juga. kepada semua pihak yang terlibat dalam penyusunan buku ini. Semoga dengan keberadaan buku ini dapat menjadi acuan bagi dokter-dokter terutama di layanan primer untuk memberikan pelayanan bermutu bagi masyarakat. Mari bersama wujudkan Indonesia yang lebih sehat.

Billahittaufiq wal Hidayah
Wassalammualaikum WrWb

Salam Sejawat

Dr. Zaenal Abidin, S.H., M.H.
Ketua Umum PB IN

DAFTAR ISTILAH/ DAFTAR SINGKATAN

ABC	Abacavir
ADV	adefovir
ALT	Alanine aminotransferase/SGPT
ARV/ART	obat Anti Retro Viral
ART	Anti Retroviral Therapy
AST	Aspartate aminotransferase/ SGOT
AUC	Area Under Curve
AZT	Zidovudin
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CD4	Limfosit T CD4+
Cmax	Maximum concentration
Cmin	Minimum concentration
DPL	Darah Perifer Lengkap
ddi	Didanosin
d4T	Stavudin
EFV	Efavirenz
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ET	Elastografi Transien
ETR	Early of Treatment Response / Respon Terapi awal
EVR	Early Virological Response
FIs	Fusion Inhibitors
Ft4	Free Thyroxine
FTC	Emtricitabin
GDP	Gula Darah Puasa
GALT	Gut Associated Lymphoid Tissue
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IDU	Injecting Drug User /Pengguna Napza Suntik
KHS	Karsinoma HepatoSelular
KTHIV	Konseling Tes HIV
KTIP	Konseling Tes atas Inisiatif Petugas Kesehatan
LdT	Telbivudine

LPV/r	Lopinavir/ritonavir
LSL	Laki-laki yang berhubungan Seks dengan laki-laki
MSM	Men who have Sex with Men
MMT	Methadone maintenance therapy / Terapi Rumatan Metadon
NRTIs	Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitor
NNRTIs	Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor
Penasun	Pengguna Napza Suntik/IDU
PegIFN	Pegylated Interferon
PIs	Protease Inhibitors
PITC	Provider Initiated Testing and Counseling/KTIP
PT	Prothrombin Time
RAL	Raltegravir
Riskesdas	Riset Kesehatan Dasar
RT-PCR	Real Time-Polymerase Chain reaction
RVR	Rapid Virological Response
SGOT	Serum Glutamic oxaloacetic transaminase / AST
SGPT	Serum Glutamic pyruvate transaminase/ ALT
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
SVR	Sustained Virological Response / Respon Virologis Menetap
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate
TSH	Thyroid Stimulating Hormone
T3	Triiodothyronine
TMA	Transcription Mediated Amplification
UNAIDS	Joint United Nation Programmed on HIV AIDS
Viral Load	Hitung Jumlah Virus
VHC/HCV	Virus Hepatitis C/Hepatitis Virus C
VHB/HBV	Virus Hepatitis B/Hepatitis Virus B
VHD/HVD	Virus Hepatitis D/ Hepatitis D Virus
WBP	Warga Binaan Pemasyarakatan
WPS	Wanita Pekerja Seks
WHO	World Health Organization / Organisasi Kesehatan Dunia
Window Period	Masa Jendela
3TC	Lamivudin

DAFTAR ISI

TIM PENYUSUN PETUNJUK KLINIS KOINFEKSI HIV DAN VIRUS HEPATITIS	i
KATA PENGANTAR DAN SAMBUTAN	iii
DAFTAR ISTILAH/DAFTAR SINGKATAN	vii
DAFTAR ISI	ix
PETUNJUK KLINIS KOINFEKSI HIV DAN VIRUS HEPATITIS C	xi
BAB I. EPIDEMIOLOGI DAN PERJALANAN ALAMIAH KOINFEKSI VIRUS HEPATITIS C DAN HIV	1
I.1. Prevalensi Infeksi	1
I.1.a. Prevalensi Infeksi Virus Hepatitis C pada HIV di Dunia	1
I.1.b. Prevalensi Infeksi Virus Hepatitis C pada HIV di Indonesia	2
I.2. Transmisi Infeksi	2
I.3. Peran Koinfeksi	2
I.3.a. Peran Infeksi HIV terhadap Infeksi Virus Hepatitis C	2
I.3.b. Peran Infeksi Virus Hepatitis C terhadap Infeksi HIV	3
BAB II. DIAGNOSIS DAN TATA LAKSANA KOINFEKSI VIRUS HEPATITIS C DAN HIV	4
II.1. Diagnosis	4
II.1.a. Penilaian Risiko HIV dan Diagnosis HIV AIDS pada Pasien dengan VHC	4
II.1.b. Penilaian Risiko VHC dan Diagnosis Hepatitis C pada Pasien yang Terinfeksi HIV	9
II.2. Tata laksana Pasien Koinfeksi Hepatitis C dan HIV	14
II.2.a. Inisiasi Terapi	16
II.2.a.1. Kondisi yang Tidak Membutuhkan Terapi	17
II.2.a.2. Kondisi yang Membutuhkan Terapi Hepatitis C saja	17
II.2.a.3. Kondisi yang Membutuhkan Terapi HIV AIDS saja	17
II.2.b. Monitoring Terapi	20
II.2.b.1. Respons Virologis	20
II.2.b.2. Tolerabilitas	21
II.2.b.3. Interaksi Obat	23
BAB III. PENCEGAHAN	28
BAB IV. KONSELING	29
DAFTAR PUSTAKA	32
PETUNJUK KLINIS KOINFEKSI HIV DAN VIRUS HEPATITIS B	39
BAB I. EPIDEMIOLOGI DAN PERJALANAN ALAMIAH KOINFEKSI VIRUS HEPATITIS B DAN HIV	41
I.1. Epidemiologi	41
I.1.a. Epidemiologi Infeksi Virus Hepatitis B pada HIV di Dunia	41
I.1.b. Epidemiologi Infeksi Virus Hepatitis B pada HIV di Indonesia	41
I.2. Transmisi Infeksi	41
I.3. Peran Koinfeksi	42
I.3.a. Peran HIV pada Perjalanan Alamiah VHB	42
I.3.b. Peran VHB pada Perjalanan Alamiah HIV	42
BAB II. DIAGNOSIS DAN TATA LAKSANA KOINFEKSI VIRUS HEPATITIS B DAN HIV	44
II.1. Diagnosis	44
II.1.a. Penilaian Risiko HIV dan Diagnosis HIV AIDS pada Pasien dengan VHB	44
II.1.b. Penilaian Risiko VHB dan Diagnosis Hepatitis B pada Pasien yang Terinfeksi HIV	44
II.1.c. Pemeriksaan Virus Hepatitis B (VHB)	45
II.2. Tatalaksana Pasien Koinfeksi Hepatitis B dan HIV	46
II.3. Interaksi Obat	48
II.4. Kontraindikasi Obat	50
II.5. Pemantauan dan Evaluasi pada Pasien Koinfeksi HIV-VHB	51
II.5.a. Pemantauan Hepatitis B	51
II.5.b. Monitor ARV	52
II.5.c. Monitor Ketaatan Pasien dalam Mengonsumsi Obat	52
II.6. Hepatotoksisitas akibat ARV	52
II.7. Skrining Karsinoma Hepatoselular	52
BAB III. PENCEGAHAN	52
DAFTAR PUSTAKA	52

PETUNJUK KLINIS KOINFEKSI HIV DAN VIRUS HEPATITIS C

2014

BAB I

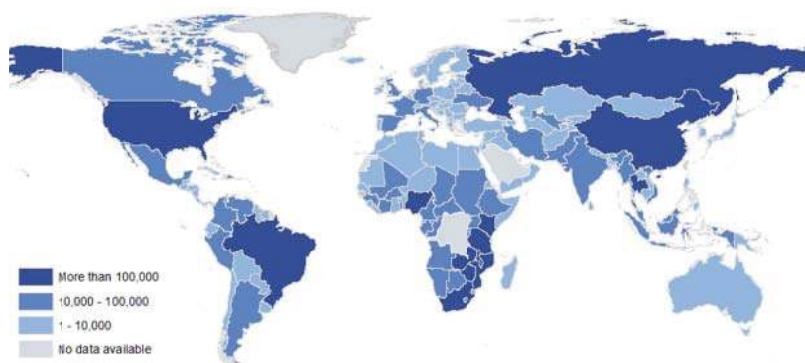
EPIDEMIOLOGI DAN PERJALANAN ALAMIAH KOINFEKSI HIV DAN VIRUS HEPATITIS C

I.1. Prevalensi Infeksi

I.1.a. Prevalensi Infeksi Virus Hepatitis C pada HIV di Dunia

Infeksi virus hepatitis C (VHC) telah menjadi salah satu ancaman terbesar terhadap kesintasan pasien dengan infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV), yang telah mendapatkan terapi antiretroviral (ARV).¹ VHC kini menjadi penyebab utama kematian pada pasien dengan infeksi HIV, setelah komplikasi terkait AIDS.¹⁻³ Infeksi HIV telah diketahui memiliki andil dalam perjalanan alamiah infeksi VHC, sementara bukti pengaruh VHC terhadap infeksi HIV masih belum jelas.⁴⁻⁶ Pengaruh HIV pada infeksi VHC pada akhirnya memengaruhi kesintasan pada pasien dengan infeksi HIV.

Adanya kesamaan moda transmisi antara HIV dan VHC menyebabkan tingginya prevalensi koinfeksi HIV dan VHC. Transmisi VHC yang paling efisien adalah melalui darah, dengan kemampuan penyebaran tersebut 10 kali lebih efektif dibandingkan transmisi HIV. Hal ini menyebabkan tingginya angka koinfeksi HIV-VHC pada penasun (90%).¹ Data pada tahun 2010 menunjukkan 1/3 dari populasi pasien dengan infeksi HIV di Amerika Serikat juga terinfeksi VHC.¹ Data tersebut juga menunjukkan total 7 juta pasien dengan koinfeksi HIV dan VHC di seluruh dunia.¹ Laporan dari *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) pada tahun 2013 menunjukkan hal serupa, dengan 25% dari pasien pengidap HIV di Amerika Serikat mengalami koinfeksi dengan VHC dan 80% dari pasien pengidap HIV yang menggunakan narkoba suntik mengalami koinfeksi dengan VHC.⁷ Studi lain yang dilakukan oleh Ponagmi, et al terhadap 1487 pasien dengan HIV di India Selatan menunjukkan angka kejadian koinfeksi yang lebih rendah, yaitu 3,02%, dengan mayoritas genotip virus hepatitis C adalah genotip 1.⁸ Beberapa studi di Eropa dan Amerika Serikat menunjukkan prevalensi koinfeksi HIV-VHC berkisar antara 30-50%.⁸



Gambar 1.1. Angka kejadian koinfeksi HIV-VHC di seluruh dunia

I.1.b. Prevalensi Infeksi Virus Hepatitis C pada HIV di Indonesia

Indonesia menjadi salah satu negara di Asia dengan peningkatan angka kejadian infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) tertinggi di Asia, berdasarkan laporan UNAIDS pada tahun 2008. Diperkirakan peningkatan ini akan terus terjadi hingga tahun 2020, dengan moda penyebaran virus ini sebagian besar terjadi melalui hubungan seksual dan penggunaan narkoba dengan jarum suntik. Adanya kesamaan moda penyebaran infeksi HIV dengan virus hepatitis C (VHC) menyebabkan tingginya angka kejadian koinfeksi HIV-VHC. Studi yang dilakukan oleh Yuniastuti et al. pada klinik Pokdisus AIDS Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo menunjukkan angka kejadian koinfeksi yang tinggi. Pada studi terhadap 3.613 pasien yang baru terdeteksi HIV, ditemukan anti VHC yang positif pada 67,9% pasien. Koinfeksi HIV-VHC dan virus hepatitis B (VHB) ditemukan pada 6,9% kasus.

I.2. Transmisi Infeksi

Baik HIV maupun VHC memiliki moda transmisi utama yang sama, yaitu parenteral dan vertikal (ibu ke anak). Kejadian transmisi infeksi melalui kontak langsung dengan darah sangat tinggi, baik pada VHC maupun HIV. Hal ini terlihat dari tingginya prevalensi koinfeksi HIV-VHC pada pengguna jarum suntik, yaitu sekitar 50-90%.^{9, 10} Frekuensi transmisi infeksi melalui kontak seksual lebih rendah pada VHC dibandingkan dengan HIV.¹¹ Frekuensi transmisi monoinfeksi VHC melalui kontak seksual meningkat pada kelompok pasien berisiko, yaitu Laki-laki berhubungan Seks dengan Laki-laki (LSL) maupun pasien dengan pola seksual promiskuitas.¹¹ Adanya koinfeksi HIV-VHC akan meningkatkan risiko transmisi hepatitis C dua kali lebih tinggi melalui kontak seksual jika dibandingkan infeksi hepatitis C saja.¹² *National Institute of Health* (NIH) memperkirakan bahwa tingkat penularan hepatitis C pada pasangan seksual penderita infeksi VHC adalah 2-4%. Angka ini lebih rendah dibandingkan prevalensi hepatitis C pada koinfeksi HIV. Studi oleh Kurniawati (2008) di Pokdisus RSCM menemukan bahwa prevalensi pasangan seksual penderita koinfeksi HIV-VHC mencapai 10,1%. Hal ini menunjukkan tingginya transmisi seksual VHC pada koinfeksi HIV-VHC.^{13, 14} Di sisi lain, studi di Eropa menunjukkan bahwa transmisi infeksi virus hepatitis C meningkat pada penderita HIV pria LSL (74%).¹⁵ VHC ditemukan pada 4-8% anak yang lahir dari ibu yang menderita VHC dan adanya koinfeksi HIV-VHC dapat meningkatkan kejadian transmisi kedua virus.¹⁶

Virus hepatitis C dapat diisolasi dari cairan cervicovaginal/*cervicovaginal fluid* pada wanita koinfeksi HIV-VHC, tetapi tidak ditemukan pada wanita dengan hepatitis C saja.¹⁷ Studi yang sama pada kelompok laki-laki menunjukkan bahwa RNA VHC lebih sering ditemukan pada cairan semen laki-laki dengan koinfeksi dibandingkan dengan infeksi hepatitis C saja (37,8% vs. 18,4%; $p = 0,033$).¹⁸ Kedua hal ini mungkin dapat menjelaskan tingginya angka transmisi hepatitis C melalui kontak seksual atau perinatal pada koinfeksi HIV-VHC.

I.3. Peran Koinfeksi

I.3.a. Peran Infeksi HIV terhadap Infeksi Virus Hepatitis C

Pada pasien hepatitis C kronik, adanya koinfeksi dengan HIV secara bermakna dapat mempengaruhi perjalanan alamiah virus hepatitis C.² Suatu meta-analisis dari 29 studi yang melibatkan 16.750 pasien menunjukkan bahwa pasien koinfeksi memiliki risiko tiga kali lebih tinggi untuk terjadinya sirosis, penyakit hati dekompensasi, kanker hati atau kematian.⁶ Tingginya angka morbiditas dan mortalitas terkait penyakit hati pada pasien koinfeksi HIV-VHC mungkin disebabkan oleh beberapa hal antara lain:

a. Replikasi virus hepatitis C lebih tinggi.

Meskipun mekanismenya belum jelas, studi-studi menunjukkan bahwa kadar RNA VHC di serum maupun intrahepatik pasien koinfeksi HIV-VHC lebih tinggi dibandingkan infeksi VHC saja.^{19, 20} Tingginya kadar RNA VHC tersebut akan meningkatkan risiko transmisi dan menekan keberhasilan terapi hepatitis C.²¹ Di sisi lain, kadar RNA VHC dalam serum dapat meningkat setelah mendapat pengobatan HIV.²²

b. Klirens virus hepatitis C lebih rendah.

Studi-studi menunjukkan bahwa adanya koinfeksi HIV-VHC akan menekan sistem imun, sehingga klirens virus hepatitis C menjadi lebih rendah dibandingkan pada infeksi hepatitis C saja (10 – 20% vs. 30 - 40%).²³

c. Progresi penyakit hati lebih cepat

Pasien koinfeksi HIV-VHC lebih cepat berkembang menjadi sirosis dibandingkan infeksi hepatitis C saja.²⁴ Studi menunjukkan dalam 10-15 tahun, sekitar 15-25% pasien koinfeksi HIV-VHC sudah berlanjut menjadi sirosis dibandingkan 2-5% pasien dengan infeksi hepatitis C saja.²⁵ Pasien dengan koinfeksi HIV-VHC memiliki risiko 2-3 kali lipat untuk mengalami sirosis hati, dibandingkan dengan monoinfeksi VHC.^{2, 6, 24} Studi multisenter di Amerika Serikat dan Kanada juga menunjukkan bahwa progresi menjadi karsinoma hepatoselular lebih cepat pada pasien koinfeksi HIV-VHC dan terjadi pada usia yang lebih muda²⁶ dan memiliki angka kesintasan hidup yang lebih buruk.²⁷

I.3.b. Peran Infeksi Virus Hepatitis C terhadap Infeksi HIV

Berbeda dengan pengaruh HIV pada infeksi dan replikasi virus hepatitis C, maka pengaruh VHC pada perjalanan alamiah HIV belum sepenuhnya dapat dijelaskan.³ Beberapa studi kohort menunjukkan bahwa infeksi hepatitis C atau meningkatnya kadar RNA VHC berhubungan dengan progresi HIV menjadi AIDS atau kematian namun studi lain menunjukkan sebaliknya.^{4, 5} Studi-studi menunjukkan bahwa kadar RNA VHC yang meningkat berkorelasi dengan semakin beratnya derajat immunosupresi atau semakin rendahnya hitung CD4+ pada pasien koinfeksi.^{28, 29} Akan tetapi, studi-studi juga menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan peningkatan hitung CD4+ antara pasien koinfeksi HIV-VHC dengan HIV saja setelah pemberian antiretroviral.³⁰

Rangkuman
• VHC merupakan penyebab utama kematian pada pasien HIV setelah komplikasi terkait AIDS
• Angka koinfeksi HIV-VHC tinggi karena adanya kesamaan moda transmisi
• Transmisi VHC melalui darah 10 kali lebih efektif dibandingkan transmisi HIV
• Hubungan seksual dan penggunaan narkoba dengan jarum suntik menjadi moda penyebaran VHC terbanyak pada pasien HIV
• Koinfeksi HIV-VHC meningkatkan risiko transmisi hepatitis C 2 kali lebih tinggi melalui kontak seksual dibandingkan monoinfeksi VHC
• Prevalensi pasangan seksual penderita koinfeksi HIV-VHC sebesar 10,1 % di RSCM pada tahun 2008
• Infeksi HIV berperan penting dalam perjalanan alamiah VHC. Pasien koinfeksi memiliki risiko tiga kali lebih tinggi untuk terjadinya sirosis, penyakit hati dekomensata, kanker hati atau kematian.
• Peran infeksi VHC pada perjalanan alamiah HIV belum sepenuhnya dimengerti

BAB II

DIAGNOSIS DAN TATA LAKSANA KOINFEKSI HIV DAN HEPATITIS C

II.1. Diagnosis

II.1.a. Penilaian Risiko HIV dan Diagnosis HIV AIDS pada pasien dengan VHC

Semua pasien VHC dengan risiko (LSL, penasun, warga binaan pemasyarakatan (WBP), wanita pekerja seks (WPS) dianjurkan untuk mendapatkan konseling dan pemeriksaan HIV, karena memiliki rute transmisi yang sama.²⁴ Selain itu, seperti disebutkan dalam bab sebelumnya, HIV berperan dalam proses perjalanan penyakit VHC. Pasien yang menolak pemeriksaan, penyedia layanan kesehatan harus menjelaskan alasan pentingnya melakukan pemeriksaan pada pasien dan juga pentingnya penanganan klinis yang tepat. Pasien tetap mempunyai hak untuk menolak dilakukan pemeriksaan dengan menandatangani surat penolakan.^{31, 32}

Pemeriksaan awal untuk status HIV dilakukan dengan pemeriksaan serologis (ELISA dan/atau *rapid test*) untuk antibodi HIV. Setelah hasil didapatkan, dilakukan konseling post test untuk mengurangi perilaku yang berisiko, tanpa melihat hasil pemeriksaan HIV yang positif ataupun negatif.³² Pemeriksaan klinis selanjutnya pada pasien yang terinfeksi HIV dibutuhkan untuk mengembangkan strategi penatalaksanaan klinis. Hal ini termasuk:

- Memeriksa gejala-gejala yang ada
- Pemeriksaan fisik
- Pemeriksaan status mental untuk persiapan tata laksana.
- Pemeriksaan laboratorium rutin.
- Penghitungan limfosit CD4 untuk menentukan keparahan dari imunodefisiensi.
- Pemeriksaan *viral load* jika tersedia
- Pemeriksaan kehamilan jika ada indikasi
- Pemeriksaan untuk komorbid seperti TB, hepatitis B, dan kelainan psikiatri.
- Pemeriksaan lainnya sesuai indikasi³²

Pemeriksaan Infeksi HIV

A. Tes Antibodi HIV

Tes antibodi terhadap infeksi HIV pada prinsipnya dilakukan dengan mendeteksi antibodi IgG terhadap antigen HIV di dalam serum. Uji ini dapat dilakukan melalui metode standar dan metode *rapid testing*.³³

1. Tes standar HIV

Tes standar antibodi HIV adalah uji *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA), di mana antibodi HIV dideteksi menggunakan konjugat enzim. Tes konfirmasi yang juga umum dilakukan adalah uji Western Blot, bertujuan untuk mendeteksi antigen HIV gp120/160 dan p24 atau gp41 dengan metode elektroforesis gel. Hasil tes dapat berupa positif, negatif atau indeterminat. Kriteria tes positif adalah uji ELISA yang positif secara berulang (umumnya tiga kali) diikuti dengan uji Western Blot positif.³³⁻³⁵

Akurasi tes antibodi HIV dapat dikatakan sangat tinggi. Uji serologi rutin dengan ELISA dan Western Blot mencapai sensitivitas 99,3% dan spesifisitas 99,7%. Hasil negatif ataupun positif palsu dikaitkan dengan kriteria diagnostik yang berlainan, gambaran pita yang sulit diinterpretasi pada Western Blot dan *human error*.³⁵

Pada pasien dengan infeksi akut HIV, penyebab tersering negative palsu tes serologi HIV adalah akibat adanya *window period* (periode jendela), yaitu jeda waktu antara transmisi virus masuk ke dalam tubuh dan terjadinya serokonversi. Seiring berkembangnya uji serologi hingga yang digunakan saat ini (generasi keempat), *window period* pada infeksi akut diperkirakan 3-12 minggu.^{34, 36}

Hasil indeterminat terjadi apabila hasil ELISA positif namun hanya ditemukan satu pita pada uji Western Blot (umumnya p24). Studi pada darah donor di AS didapatkan frekuensi indeterminat HIV sebanyak 1:5.000. Penyebab indeterminat antara lain serokonversi parsial pada infeksi akut HIV, infeksi lanjut dengan penurunan titer antibodi p24, atau infeksi HIV-2. Penelusuran lengkap risiko transmisi pasien penting untuk dilakukan apabila hasil tes indeterminat.³⁷

2. Rapid Test HIV

Rapid test kini lebih dipilih untuk skrining HIV pada populasi luas. Pada tahun 2003, CDC mengimplementasikan *rapid testing* HIV untuk pertama kali dan menyebar *kit* tes ke seluruh penjuru AS. Keuntungan *rapid test* dibandingkan tes standar adalah:^{38, 39}

1. Biaya tes lebih murah,
2. Hasil tes dapat keluar dengan cepat (5-40 menit) dan dapat langsung diinterpretasi, dan
3. Konseling HIV atau rujuk ke instalasi pusat dapat segera dilakukan setelah tes.

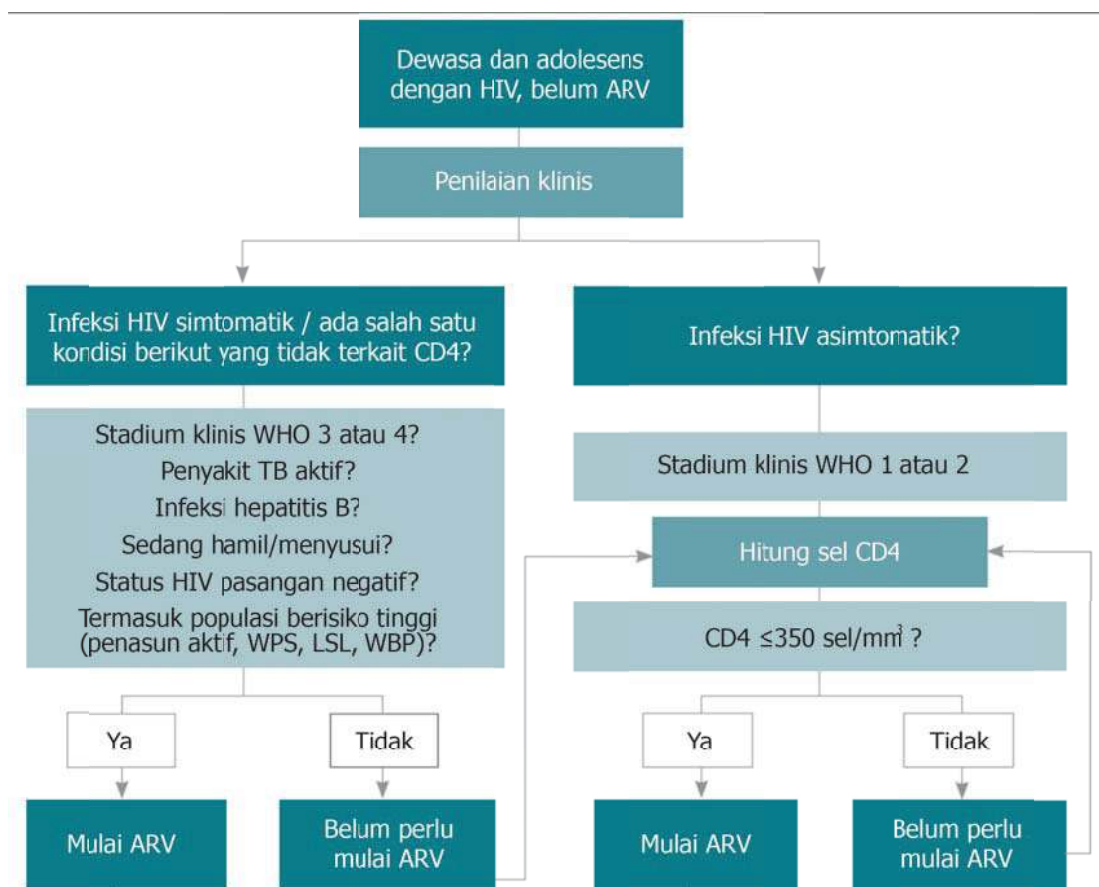
Pada infeksi akut, *rapid test* kalah sensitif dengan uji serologi standar. Sebanyak 16:14.000 spesimen ditemukan negatif pada *rapid test* namun positif pada ELISA.³⁸

Ada banyak reagen yang tersedia untuk *rapid test* HIV, masing-masing dengan spesifikasi yang berbeda-beda; beberapa yang umum dipakai adalah OraQuick™, Uni-Gold Recombigen HIV test dan Multispot HIV-1/HIV-2. Spesimen dapat berupa darah, plasma, atau saliva. Sensitivitas dan spesifisitas *rapid test* juga sangat baik walaupun hasil *rapid test* masih dianggap pemeriksaan awal dan perlu dikonfirmasi dengan ELISA. Hasil negatif pada *rapid test* relatif lebih meyakinkan dan tidak perlu dikonfirmasi dengan uji lain.^{39, 40}

B. Hitung Sel CD4

Hitung sel CD4 merupakan salah satu pemeriksaan utama dalam penanganan pasien HIV. Tujuan pemeriksaan hitung sel CD4 antara lain:⁴¹⁻⁴³

- Prediktor progresi penyakit akibat HIV, serta penentuan derajat penyakit.
- Waktu dimulainya terapi antiretroviral (Gambar 2.1).
- Waktu dimulainya terapi profilaksis infeksi oportunistik (IO).
- Indikator keberhasilan terapi *antiretroviral*/ ARV.



Gambar 2.1. Algoritma pemberian ARV berdasarkan penilaian klinis dan hitung sel CD4 berdasarkan panduan WHO 2013.⁴³

Jumlah sel T CD4+ lebih banyak dibandingkan sel T CD8+ pada individu imunokompeten. Jumlah normal sel CD4 bervariasi antar individu, yaitu 500-1400 sel/ μ L. Variabilitas yang tinggi ini dikarenakan jumlah sel T CD4+ bergantung pada tiga hal: jumlah total leukosit, persentase sel limfosit, dan persentase limfosit dengan reseptor CD4. Ketiga variabel ini bisa bervariasi pada tiap individu, dengan ataupun tanpa infeksi HIV.^{42, 44}

Pada infeksi kronik HIV, terjadi deplesi sel T CD4+ di *gut associated lymphoid tissue* (GALT) yang diikuti penurunan CD4 di sirkulasi darah perifer. Jumlah sel T CD4+ akan perlahan berkurang sedangkan sel T CD8+ naik, sehingga rasio CD4:CD8 menjadi <1.

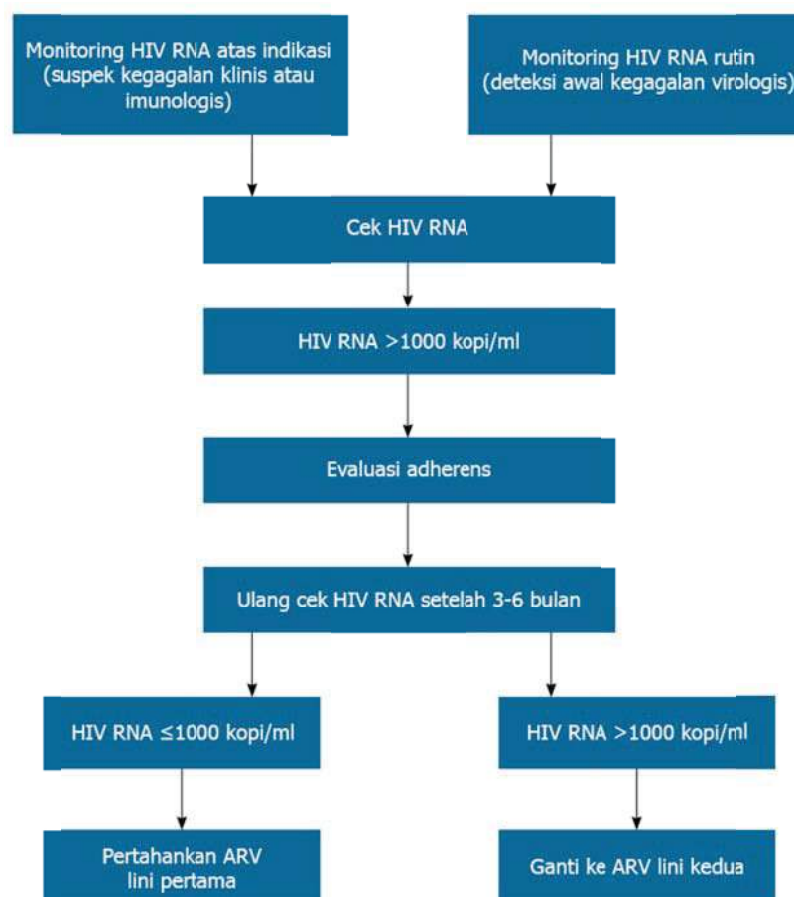
WHO merekomendasikan pemeriksaan hitung sel CD4 dilakukan untuk menentukan mulainya diberikan profilaksis IO dan obat ARV. Jumlah CD4 juga dapat dipakai untuk monitor keberhasilan terapi, namun CD4 sendiri tidak cukup dan perlu dipastikan dengan HIV RNA bila tersedia. Inisiasi ARV dilakukan bila CD4 <500 sel/ μ L (<350 sel/ μ L sebagai prioritas) atau stadium klinis 3-4 tanpa tergantung jumlah CD4. Pada keadaan CD4 <200 sel/ μ L, risiko infeksi oportunistik lebih tinggi sehingga perlu diberikan profilaksis kotrimoksazol. Untuk pemantauan, jumlah CD4 disarankan diulang setiap 3-6 bulan.⁴³

Pada koinfeksi HIV dan hepatitis C, terapi hepatitis C dianjurkan pada CD4 <350 sel/ μ L. Efektivitas terapi hepatitis C lebih kecil pada CD4 lebih rendah, namun dapat dipertimbangkan

untuk mengurangi risiko progresi menuju gagal hati serta risiko hepatotoksitas akibat ARV. Terapi VHC pada koinfeksi HIV/VHC dengan CD4 >500 sel/ μ L dapat menekan kadar SGPT ke nilai normal, eradikasi RNA VHC hingga 50%, mengurangi risiko fibrosis sebanyak 60% dan risiko mortalitas sebanyak 16%.^{45, 46}

C. Tes Hitung RNA HIV/ *Viral Load*

Kuantifikasi RNA HIV atau sering disebut *viral load* adalah pemeriksaan yang umum dilakukan dalam manajemen HIV AIDS. Studi menunjukkan titer RNA HIV merupakan prediktor progresi menuju AIDS dan mortalitas yang independen dari jumlah CD4. RNA HIV dapat dipakai untuk menentukan inisiasi ARV dan monitoring respons terapi, terutama untuk pergantian ARV ke lini kedua. Pada kondisi tertentu (transmisi perinatal, infeksi akut), RNA HIV juga dapat menegaskan diagnosis HIV lebih pasti dibandingkan uji serologi.^{41, 43, 47}



Gambar 2.2. Algoritma pemberian ARV berdasarkan penilaian klinis dan hitung sel CD4 berdasarkan panduan WHO 2013.⁴³

Pemeriksaan RNA HIV dilaporkan dalam titer kopi/mL atau konversi logaritmiknya. Titer RNA HIV akan meningkat dengan pesat pada infeksi HIV akut, mencapai >100.000 kopi/mL (>5 log kopi/mL). Secara klinis, perubahan dalam titer RNA HIV dianggap signifikan apabila peningkatan sebesar tiga kali lipat atau melebihi 0,5 log kopi. Panduan terbaru WHO menekankan pentingnya akses pemeriksaan RNA HIV yang lebih terjangkau untuk membantu penegakan diagnosis HIV, pemantauan terapi serta penentuan kegagalan terapi secara virologis.^{48, 49}

Titer RNA HIV berkorelasi dengan jumlah sel CD4, namun korelasi ini cenderung lemah. Semakin tinggi CD4 maka semakin kecil titer RNA HIV. Untuk CD4 berapapun, titer RNA HIV dapat bervariasi hingga 3 log kopi atau 1000 kali lipat. Misalnya, pasien dengan CD4 200 sel/ μ L dapat menunjukkan RNA HIV sebesar 100 hingga 100.000 kopi/mL. Karena itu, titer RNA HIV bukan dipakai untuk menggantikan peran CD4, tapi keduanya digunakan secara komplementer untuk pemantauan terapi. Hitung sel CD4 umumnya lebih praktis untuk menentukan inisiasi terapi ARV dan profilaksis IO, dan tentunya lebih terjangkau dibandingkan uji RNA HIV yang harganya dapat mencapai USD 80-240 per kali tes.⁴⁹⁻⁵¹

D. Darah Perifer Lengkap, SGOT/SGPT, Ureum, Urinalisis, Gula Darah Puasa (GDP), Profil Lipid

Pemeriksaan darah perifer lengkap pada HIV dapat bertujuan untuk membantu mendeteksi adanya kondisi komorbid atau efek samping dari terapi ARV. Darah perifer lengkap harus diperiksa saat *baseline* dan pada *follow-up* setiap 3-6 bulan sekali (Tabel 2.1). Pemantauan lebih penting pada penggunaan zidovudin yang dapat menyebabkan supresi sumsum tulang dalam 6 bulan pertama terapi. Anemia terkait zidovudin merupakan anemia normositik normokrom dan secara klinis dapat menjadi berat atau gravis.^{43, 52}

Tabel 2.1. Rekomendasi jadwal pemeriksaan laboratorium selama terapi ARV berdasarkan panduan panel Department of Human Health and Services (HHS US, *AIDSinfo*) tahun 2013.⁵²

	Kontrol pertama	Kontrol sebelum inisiasi ARV	Inisiasi ARV	Kontrol 2-8 minggu setelah ARV	Setiap 3-6 bulan	Setiap 6 bulan	Setiap 12 bulan	Ada indikasi klinis
SGOT, SGPT, bilirubin	✓	✓	✓	✓	✓			✓
DPL, hitung jenis	✓	✓	✓	✓ a	✓			✓
Profil lipid	✓	✓	✓	✓ b		✓ c	✓ d	✓
Glukosa puasa	✓	✓	✓		✓ c	✓ d		✓
Ureum, kreatinin, urinalisis	✓		✓			✓ e		✓

✓ a : Jika AZT

✓ b : Ulang setiap 4-8 minggu bila ARV mempengaruhi lipid

✓ c : Jika abnormal pada cek terakhir

✓ d : Jika normal pada cek terakhir

✓ e : Jika TDF

Fungsi ginjal berdasarkan ureum dan kreatinin darah perlu dimonitor pada pasien yang mendapatkan tenofovir untuk mengetahui adanya nefrotoksisitas. Urinalisis juga perlu pada pemberian indinavir karena adanya risiko nefrolitiasis. Pemantauan yang lebih ketat diperlukan pada kondisi-kondisi tertentu misalnya pemberian nevirapin; pemeriksaan disarankan pada *baseline*, 2 minggu, 4 minggu, 8 minggu, 12 minggu, dan kemudian setiap 3 bulan. Pada pasien dengan sindroma metabolik, profil lipid dan glukosa darah dimonitor saat *baseline*, 3 bulan, 6 bulan dan seterusnya setiap tahun.^{43, 52, 53}

Pada koinfeksi HIV dan hepatitis C, skrining laboratorium harus mencakup hal-hal berikut: RNA VHC, genotip VHC, bilirubin, alkaline fosfatase, darah perifer lengkap, PT (*Prothrombin Time*), albumin, glukosa darah sewaktu, kreatinin, fungsi tiroid (*Thyroid stimulating hormone* (TSH), *free thyroxine* (ft4), *Triiodothyronine* (T3)), CD4 absolut dan persen, RNA HIV, dan tes kehamilan (pada wanita). Gejala klinis hepatitis dan kadar aminotransferase harus dimonitor untuk mengetahui risiko perburukan atau hepatotoksisitas akibat nevirapin atau OAT (Obat Anti Tuberkulosis). Pada hepatitis C kronik, aminotransferase secara persisten meningkat dengan pola SGPT > SGOT, walaupun kadar aminotransferase normal tidak menghapuskan kemungkinan adanya penyakit liver. Pola SGOT>SGPT dapat menandakan konsumsi alkohol atau sirosis terutama bila trombosit rendah, PT (*Prothrombin Time*) memanjang, dan albumin rendah. Profil lipid pada *baseline* penting untuk diketahui karena interferon dapat menyebabkan eksaserbasi hipertrigliseridemia. Kadar glukosa puasa juga perlu karena resistensi insulin dikaitkan dengan respons terapi VHC yang lebih rendah. Selain itu, pemeriksaan kadar asam urat juga perlu dilakukan secara berkala karena biasanya terjadi peningkatan kadar asam urat pada pemberian pengobatan.⁵⁴

E. Koinfeksi lain

Setiap pasien dengan koinfeksi HIV dan hepatitis C harus diskriminasi adanya paparan lama hepatitis B (HBsAg, Anti-HBs) dan hepatitis A (IgG antibodi hepatitis A) (anti HAV total). Bila tidak ditemukan adanya infeksi lama maka dapat diberikan vaksin terhadap virus hepatitis B (VHB)(jadwal imunisasi) dan virus hepatitis A (VHA).⁵²

II.1.b. Penilaian Risiko VHC dan Diagnosis Hepatitis C pada Pasien yang Terinfeksi HIV

Seluruh pasien dengan HIV AIDS dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan anti VHC.²⁴

Pemeriksaan Infeksi Virus Hepatitis C

A. Pemeriksaan Laboratorium Untuk Status VHC

Terdapat 2 jenis pemeriksaan yang digunakan dalam diagnosis dan tata laksana infeksi virus hepatitis C, yaitu pemeriksaan serologi dan pemeriksaan molekuler. Pemeriksaan serologi merupakan pemeriksaan untuk mendeteksi adanya antibodi terhadap virus hepatitis C (anti-VHC). Pemeriksaan ini digunakan untuk penapisan (Skrining) infeksi virus hepatitis C. Nilai negatif palsu bisa didapatkan pada pasien dengan HIV, di mana terjadi imunosupresi.²⁴

Pemeriksaan molekuler merupakan pemeriksaan untuk mendeteksi adanya RNA virus hepatitis C di dalam darah. Pemeriksaan ini dapat bersifat kualitatif maupun kuantitatif. Pemeriksaan kualitatif memiliki sensitivitas yang lebih tinggi, namun pemeriksaan kuantitatif menggunakan teknologi *Real-Time Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) dan *transcription-mediated amplification* (TMA), dengan kemampuan mendeteksi virus hingga 10-50 IU/mL, sehingga pemeriksaan kualitatif sudah mulai ditinggalkan. Jumlah virus dalam pemeriksaan kuantitatif dihitung dengan satuan IU/mL.

Selain pemeriksaan antibodi VHC dan RNA VHC, pemeriksaan genotip virus hepatitis C merupakan pemeriksaan yang penting untuk menentukan langka tatalaksana pada pasien koinfeksi HIV-VHC. Genotip virus hepatitis C terdiri atas 6 genotip mayor, yaitu genotip 1-6. Penyebaran genotip pada koinfeksi HIV-VHC dan monoinfeksi VHC dapat dilihat pada tabel 2.2.

Tabel 2.2. Genotip VHC pada Koinfeksi HIV-VHC dan Monoinfeksi VHC³²

	Genotip 1	Genotip 2	Genotip 3	Genotip 4	Genotip Lain
Monoinfeksi (%)	65	12	19	3	1
Koinfeksi (%)	60	5	26	8	1

Infeksi dengan genotip VHC lebih dari satu banyak terlihat pada pasien koinfeksi HIV-VHC, khususnya pada penasun dan pasien hemofilia. Genotip VHC diketahui memiliki peran sebagai prediktor respons virologis menetap (*Sustained Virological Response*/SVR), baik pada pasien dengan monoinfeksi VHC maupun koinfeksi HIV-VHC. Pada sebuah studi yang dilakukan oleh (*AIDS Clinical Trial Group*) ACTG, SVR pada genotip selain genotip 1 dan 4 memiliki tingkat SVR yang tinggi (73%). Studi lain yang dilakukan Barcelona menunjukkan tingkat SVR yang rendah untuk genotip 1 dan 4, yaitu 38%.³¹

Diagnosis Infeksi VHC Akut dan Kronik pada pasien HIV

Pasien dengan infeksi akut VHC pada umumnya membutuhkan waktu 8-12 minggu untuk membentuk antibodi terhadap VHC, sehingga pemeriksaan antibodi VHC seringkali memberikan hasil negatif. Pemeriksaan RNA VHC dapat dilakukan 2 minggu setelah pajanan. Interpretasi pemeriksaan antibodi VHC dan RNA VHC dapat dilihat pada tabel 2.3.²⁴

Tabel 2.3. Interpretasi Hasil Pemeriksaan Antibodi VHC dan RNA VHC

Anti VHC	RNA VHC	Interpretasi
Positif	Positif	Infeksi akut atau kronik, tergantung gambaran klinis dan riwayat penyakit yang terdokumentasi
Positif	Negatif	Resolusi VHC atau dalam kondisi infeksi VHC akut dengan jumlah virus yang sangat sedikit di dalam darah
Negatif	Positif	Awal infeksi akut VHC, VHC kronik dalam kondisi immunosupresi, positif palsu (dari apa)
Negatif	Negatif	Tidak adanya infeksi virus hepatitis C

Pada pasien dengan hasil pemeriksaan anti VHC yang positif dan RNA VHC negatif, pemeriksaan RNA VHC dilakukan 4-6 bulan kemudian, untuk menegaskan status infeksi virus hepatitis C.²⁴ Anti VHC juga dapat menunjukkan nilai negatif pada keadaan imunosupresi, sehingga pemeriksaan RNA VHC juga dilakukan pada abnormalitas pemeriksaan fungsi hati atau terdapat kecurigaan terhadap penyakit hati.^{31, 32} Persistensi RNA VHC lebih dari 6 bulan setelah infeksi menjadi tanda infeksi virus hepatitis C kronis.^{32, 55}

B. Biopsi Hati

Biopsi hati merupakan pemeriksaan yang sangat penting dalam diagnosis dan tata laksana pasien dengan infeksi virus hepatitis C. Biopsi hati juga berperan penting dalam tata laksana infeksi virus hepatitis C pada koinfeksi HIV-VHC. Pada koinfeksi HIV-VHC, biopsi diindikasikan pada pasien genotip 1 atau 4 dengan muatan virus VHC yang tinggi ($> 8 \times 10^5$ IU/mL) dan komorbid, yaitu konsumsi alkohol yang berlebihan, koinfeksi dengan VHB atau virus hepatitis D (VHD), dan kecurigaan hepatotoksitas). Biopsi tidak diperlukan pada genotip 2 dan 3, genotip 1 dan 4 dengan muatan virus VHC rendah ($\leq 8 \times 10^5$ IU/mL) maupun tanda klinis adanya sirosis hati. Melalui pemeriksaan biopsi, derajat nekroinflamasi yang terjadi pada sel hati dan kekakuan hati dapat diukur. Terdapat beberapa sistem skoring yang digunakan pada pemeriksaan biopsi hati, antara lain skor METAVIR dan ISHAK (tabel 2.4).²⁴ Pemeriksaan biopsi hati memiliki tujuan sebagai berikut:

- a. memberi informasi mengenai derajat kerusakan sel hati
- b. menentukan waktu dimulainya terapi antivirus
- c. menentukan derajat fibrosis atau sirosis sehingga turut berperan dalam menentukan waktu dimulainya surveilans karsinoma hepatoselular (KHS)

Biopsi hati menjadi baku emas untuk menentukan derajat fibrosis hati, namun tindakan ini merupakan tindakan invasif. Selain itu, tindakan ini juga memiliki beberapa kelemahan, seperti kemungkinan adanya *sampling error* pada pengambilan jaringan, dan perbedaan interpretasi antara ahli patologi anatomi satu dengan lainnya dalam satu pemeriksaan jaringan. Pemeriksaan jaringan hati menggunakan biopsi hati juga sulit digunakan untuk pemantauan keberhasilan terapi. Oleh karena hal tersebut, dikembangkan metode non-invasif untuk menilai derajat kekakuan hati, seperti elastografi transien, *acoustic radiation force impulse* (ARFI), skor APRI dan lain-lain. Akan tetapi metode ini belum dapat menggantikan biopsi hati sepenuhnya.²⁴

Walaupun demikian, elastografi transien (ET) banyak digunakan dalam diagnosis dan pemantauan derajat fibrosis hati pada pasien hepatitis B maupun C karena memiliki sensitivitas, spesifisitas, maupun *Area Under the Curve* (AUC) yang cukup baik. Selain itu, pemeriksaan ini bersifat non-invasif dan tidak memerlukan waktu yang lama, sehingga lebih mudah digunakan untuk memantau derajat fibrosis hati pada pasien hepatitis B maupun C yang mendapatkan tata laksana antivirus.

ET bekerja dengan menggunakan prinsip ultrasonografi untuk mengukur kekakuan hati.⁵⁶ Probe yang digunakan pada ET bekerja memancarkan getaran pada amplitudo menengah dan frekuensi rendah (50 Hz), menghasilkan *shear wave* elastis yang bergerak menembus jaringan di bawah probe.^{56, 57} *Shear wave* tersebut diikuti dan diukur kecepatannya.⁵⁷ Semakin kaku jaringan hati, *shear wave* akan bergerak semakin cepat.^{56, 57} Pemeriksaan ET dilakukan pada regio kanan

hepar melalui ruang interkostal.⁵⁶ Pasien berbaring dalam posisi terlentang dengan lengan kanan berada dalam abduksi maksimal.⁵⁶ Pemeriksaan dilakukan sebanyak 10 kali, kemudian nilai median dari 10 kali pemeriksaan menggambarkan elastisitas hati.⁵⁶ Rasio keberhasilan dihitung berdasarkan perhitungan vali dibagi oleh total pemeriksaan. Rasio keberhasilan yang dianggap dapat dipercaya adalah di atas 60%. Hasil diperoleh dalam satuan kilopascals (kPa). Nilai lain yang diperhatikan adalah *interquartile range* (IQR), yang menggambarkan variabilitas intrinsik dari ET, dengan nilai <30% median menggambarkan pemeriksaan yang sangat baik.⁵⁶ ET memiliki area pemeriksaan yang terbatas/*region of interest* (ROI), yaitu 25-65 mm dari permukaan. Jaringan parenkim hati yang sehat memiliki nilai 2,5-5 kPa.

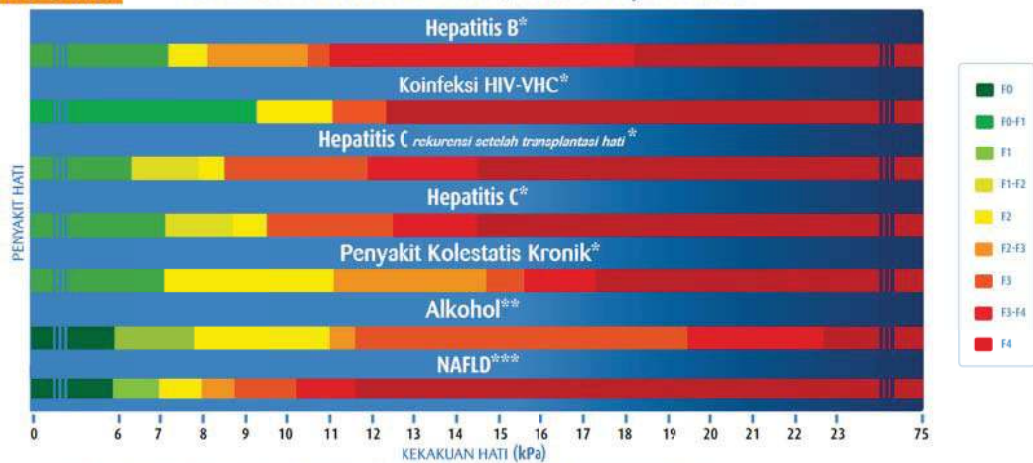
Pada hepatitis C, nilai AUC berkisar 0,77-0,90, dengan nilai ambang batas 6,2-8,7 kPa untuk fibrosis yang signifikan ($F \geq 2$) dan nilai AUROC berkisar 0,90-0,97 dengan nilai ambang batas 9,6-14,8 kPa untuk sirosis hati.⁵⁶ Pada suatu studi di Korea Selatan nilai ambang batas untuk fibrosis yang signifikan adalah 6,2 kPa dan sirosis pada 11 kPa, di mana hasil ini lebih akurat dibandingkan parameter non invasif lainnya, seperti *aminotransferase (AST)-to-platelet ratio index* (APRI).⁵⁶ Dua studi prospektif yang dilakukan oleh Vergniol et al dan Ogawa et al menunjukkan pasien dengan hepatitis C kronik yang diterapi dengan kombinasi pegylated interferon dan ribavirin. *Sustained Virological Response* (SVR) yang positif memiliki nilai ET yang lebih rendah dibandingkan pada awal terapi. Pasien dengan SVR negatif namun mengalami perubahan nilai laboratorium yang lebih baik pada akhir terapi juga menghasilkan nilai ET yang lebih rendah.

Studi yang dilakukan oleh Castera et al. membandingkan ET dengan moda diagnostik non-invasif lainnya (Fibrotest dan APRI) pada pasien koinfeksi HIV-VHC, dengan biopsi hati sebagai baku emas. Penelitian dilakukan secara multisenter terhadap 116 pasien koinfeksi HIV-VHC. Uji diagnostik dilakukan untuk menilai sensitivitas, spesifisitas, dan AUC pada derajat fibrosis $F \geq 2$ dan $F4$. Hasil penelitian menunjukkan, ET memiliki kemampuan diagnostik yang baik pada kedua derajat fibrosis. Pada $F \geq 2$, ET memiliki nilai AUC = 0,87, sementara nilai 0,92 didapatkan untuk $F=4$. Studi lain yang dilakukan lebih awal terhadap kemampuan ET dalam menilai derajat fibrosis hati pada pasien koinfeksi HIV-VHC dilakukan oleh de Ledinghen, et al. terhadap 72 pasien. Hasil penelitian menunjukkan hasil serupa, di mana nilai AUC untuk $F \geq 2$ adalah 0,72 dan $F=4$ adalah 0,97. Hasil beberapa penelitian digabungkan dan disusun dalam sebuah *scoring card*, berisikan rentang nilai kPa untuk tiap derajat fibrosis pada berbagai etiologi. *Scoring card* dapat dilihat pada gambar 2.3.

Selain pemeriksaan di atas, diperlukan pemeriksaan lain untuk menilai progresivitas kerusakan hati. Diperlukan pemeriksaan fisik dan laboratorium yang menyeluruh untuk menilai ada atau tidaknya sirosis, selain pemeriksaan biopsi. Pemeriksaan laboratorium meliputi pemeriksaan enzim transaminase, gamma glutamyl transpeptidase, bilirubin, albumin dan waktu protrombin. Penghitungan skor Child Pugh digunakan untuk menilai derajat keparahan sirosis hati dan memperkirakan prognosis pasien dengan penyakit hati kronik (tabel 2.5). Pasien dengan skor Child Pugh B memiliki kesintasan 80% dalam 5 tahun, sementara pasien dengan skor Child Pugh A memiliki kesintasan yang lebih baik, yaitu 90% dalam 5 tahun. Pasien dengan skor Child Pugh C memiliki angka kesintasan yang lebih buruk dibandingkan dua skor lainnya. Selain pemeriksaan fisik dan laboratorium,

SCORING CARD

KORELASI ANTARA KEKAKUAN HATI (kPa) dan DERAJAT FIBROSIS



*sesuai skor Metavir: Transient elastography (FibroScan): V. de Lédinghen, J. Vergniol, Gastroentérologie Clin Bio (2008) 32, 58-67

**sesuai skor Brunt: Nahon et al. J Hepatol (2009) 49, 1062-68, Nguyen-Khac et al., Aliment Pharmacol Ther (2008), 28, 1188-98

***sesuai skor Brunt: Wong et al. Hepatology (2010) 51, 454-62 Transient elastography (FibroScan®): V. de Lédinghen, J. Vergniol, Gastroentérologie Clin Bio (2008) 32, 58-67

Gambar 2.3. *Scoring card* penentuan derajat kekakuan hati menggunakan elastografi transien pada berbagai etiologi penyakit hati⁵⁸

Tabel 2.4. Skor Aktivitas dan Fibrosis

Klasifikasi METAVIR : skoring aktivitas dan fibrosis				
	Skor aktivitas	Nekrosis lobular		
		Tidak ada (0)	Sedang (1)	Berat (2)
Nekrosis parcellar	Tidak ada (0)	A0	A1	A2
	Minimal (1)	A1	A1	A2
	Sedang (2)	A2	A2	A3
	Berat (3)	A3	A3	A3

A0 : tidak ada aktivitas histologis A2 : aktivitas sedang

A1 : aktivitas minimal A3 : aktivitas berat

Skor fibrosis (F)
F0 : tidak ada fibrosis portal
F1 : fibrosis stellar portal tanpa septa
F2 : Fibrosis portal dengan beberapa septa
F3 : terdapat banyak septa namun bukan sirosis
F4 : sirosis

Klasifikasi ISHAK : skoring fibrosis
F0 : tidak ada fibrosis portal
F1 : fibrosis pada beberapa area portal
F2 : fibrosis pada hampir semua area portal
F3 : fibrosis pada hampir semua area portal kadang-kadang disertai sel yang nekrotik
F4 : fibrosis pada hampir semua area portal dan ditandai dengan sel-sel nekrotik
F5 : sirosis inkomplit (sel-sel nekrotik dengan kadang-kadang terdapat beberapa nodul)
F6 : sirosis

diperlukan pula pemeriksaan ultrasonografi untuk melihat tanda-tanda adanya sirosis hati, asites, maupun adanya nodul pada hati.

Tabel 2.5. Skor Child-Turcotte-Pugh

Klasifikasi Child-Turcotte-Pugh			
	Parameter Poin		
	1	2	3
Bilirubin	1-2 mg/dL	2-3 mg/dL	>3 mg/dL
Albumin	>3,5 g/dl	2,8-3,5 g/dl	<2,8 g/dl
Ascites	Tidak ada	Sedang	Berat
Ensefalopati (derajat)	Tidak ada	Sedang (stage I-II)	Berat (stage III-IV)
Prothrombin time	1-4 detik memanjang	4-6 detik memanjang	> 6 detik memanjang
Atau INR	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Bilirubin (pada kasus sirosis bilier primer)	1-4 mg/dL	4-10 mg/dL	> 10 mg/dL

Sirosis Child Pugh A = 5 – 6 poin

Sirosis Child Pugh B = 7 – 9 poin

Sirosis Child Pugh C = 10 – 15 poin

Sirosis hati terkompensasi = sirosis hati Child Pugh A dan B

Sirosis hati terdekompensasi = sirosis hati Child Pugh C

C. Evaluasi Komorbid

Gangguan Psikiatri

Pasien dengan gangguan psikiatri berupa depresi sedang hingga berat perlu menunda tata laksana untuk virus hepatitis C. Penggunaan interferon dan ribavirin pada infeksi virus hepatitis C dapat memicu depresi, di mana terjadi gangguan *mood*, gangguan cemas, maupun gangguan fungsi kognitif. Gangguan ini dijumpai lebih tinggi pada pasien yang memiliki gangguan depresi sebelumnya (21-58%).²⁴ Pada pasien dengan penyakit kejiwaan ringan, tata laksana terkait gangguan kejiwaan dapat dilakukan bersamaan dengan tata laksana untuk virus hepatitis C.³²

Konsumsi Alkohol

Penilaian terhadap konsumsi alkohol penting untuk dievaluasi. Konsumsi alkohol lebih dari 50 g/hari berkontribusi terhadap terjadinya fibrosis di hepar. Konsumsi ini sebanding dengan 5 kali atau lebih dari konsumsi regular per hari. Interaksi konsumsi alkohol ≥ 80 ml/hari dan infeksi HBV dan VHC kronik memperberat derajat kerusakan hati, sehingga konsumsi alkohol dipertimbangkan sebagai kontraindikasi relatif untuk terapi berbasis IFN, terkait dengan kepatuhan berobat.³² Secara psikologis, dukungan sosial dan medis harus dilakukan untuk mengurangi konsumsi alkohol ≤ 10 g/hari atau menghentikan konsumsi alkohol sama sekali.³²

II.2. Tata Laksana Pasien Koinfeksi Hepatitis C dan HIV

Kunci dalam tata laksana pasien koinfeksi hepatitis C dan HIV adalah menentukan inisiasi terapi. Gangguan fungsi hati menjadi salah satu penyebab penting peningkatan morbiditas dan mortalitas pada pasien koinfeksi hepatitis C dan HIV, khususnya setelah munculnya ARV sebagai

terapi anti HIV.⁵⁹ Pada sebuah analisis yang dilakukan terhadap 23.441 pasien dengan ARV untuk melihat efek samping pengobatan, sebanyak 50% pasien meninggal karena gagal hepar, meskipun telah mendapatkan terapi anti HIV yang adekuat.⁵⁹

Standar pengobatan untuk hepatitis C kronik adalah pemberian pegylated interferon dan ribavirin.²⁴ Kombinasi ini meningkatkan kesintasan selama 8 tahun dan respons yang lebih baik secara signifikan dibandingkan terapi interferon standar.² Meskipun demikian, pencapaian respons virologis menetap pada pasien dengan koinfeksi hepatitis C dan HIV menurun sebesar 10-20% dibandingkan pasien monoinfeksi virus hepatitis C.² Durasi pemberian terapi untuk virus hepatitis C pada koinfeksi virus hepatitis C dan HIV adalah 48 minggu, tidak melihat jenis genotip yang menginfeksi.² Adanya regimen obat baru untuk terapi hepatitis C, yaitu VHC NS3/4A protease inhibitor (PI) (boceprevir dan telaprevir) meningkatkan persentase keberhasilan terapi. Akan tetapi, penggunaan obat baru ini pada koinfeksi hepatitis C dan HIV masih dalam penelitian, dan harus mempertimbangkan interaksinya dengan obat ARV yang digunakan.

Sebanyak lebih dari 20 obat antiretrovirus yang terbagi dalam 6 kelas dapat menjadi pilihan kombinasi. Enam kelas tersebut adalah *nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors* (NRTIs), *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors* (NNRTIs), *protease inhibitors* (PIs), *fusion inhibitors* (FIs), *CCR5 antagonists*, dan *integrase strand transfer inhibitors* (INSTIs). Secara umum, kombinasi pengobatan terdiri atas 2 NRTI dengan 1 NNRTI/ PI (didahului pemberian ritonavir)/ INSTI/ CCR5 antagonis.

Isu utama dalam pengobatan pasien koinfeksi HIV-VHC adalah interaksi obat yang diperkirakan dapat mengurangi efikasi pengobatan untuk salah satu pihak dan efek samping yang dapat ditimbulkan melalui interaksi obat. Beberapa studi yang dilakukan menunjukkan pemberian obat antivirus untuk virus hepatitis C tidak mengurangi efikasi dari ARV, berdasarkan titer jumlah virus. Pemberian pegylated interferon dan ribavirin pada beberapa studi bahkan terbukti membantu menurunkan jumlah virus RNA HIV sebesar 1 log.²

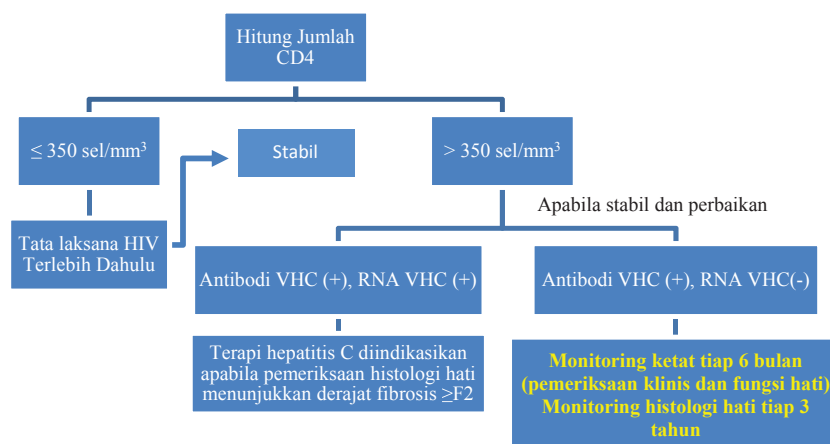
Efek samping yang perlu diperhatikan pada terapi untuk koinfeksi HIV-VHC adalah pemberian ribavirin meningkatkan fosforilasi didanosin, sehingga konsentrasi obat meningkat.² Sebanyak 16% pasien dilaporkan mengalami toksisitas mitokondria dalam bentuk asidosis laktat atau pankreatitis pada studi RIBAVIC.² Selain itu, dekompensasi hati juga dilaporkan terjadi pada studi APRICOT.² Karena interaksi di atas, pada saat memulai terapi untuk VHC, diperlukan penggantian terapi dari didanosin menjadi obat antivirus lainnya. Selain itu ribavirin bersama dengan zidovudin dapat menyebabkan eksaserbasi anemia yang dipicu oleh ribavirin, sehingga penggunaan keduanya bersamaan dihindari.^{24, 52} Pengawasan ketat wajib dilakukan pada pasien dengan sirosis.² Adanya sirosis dekompensata menjadi tanda untuk menghentikan terapi VHC. Pasien dengan sirosis hati dekompensata (Child Pugh Score B atau C) tidak menjadi indikasi terapi pegylated interferon dan ribavirin, dan transplantasi hati dapat dipikirkan.²⁴ Selain tanda sirosis, pengukuran laktat berkala juga perlu dilakukan terkait efek samping.²

Terapi untuk HIV dimulai ketika hitung jumlah CD4 kurang dari atau sama dengan 350 sel/mm³.^{60, 61} Namun, beberapa studi terbaru menyebutkan penggunaan ARV dapat dimulai tanpa melihat hasil hitung jumlah CD4 pada pasien dengan koinfeksi HIV dan VHC, dengan adanya studi yang menyatakan penggunaan ARV pada jumlah CD4 di atas 500 sel/mm³ menunjukkan aktivitas nekroinflamasi yang lebih perlahan pada jaringan hati.^{2, 60} Hal lain yang memengaruhi waktu

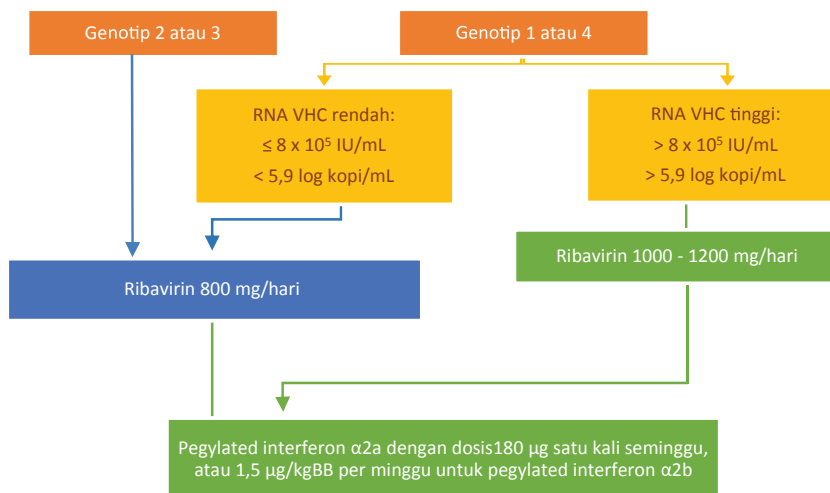
memulai terapi adalah adanya penelitian lain menunjukkan efikasi terapi VHC yang berkurang pada pasien dengan CD4 kurang dari 500 sel/mm³.² Hal ini diperkirakan karena fungsi imun yang masih baik dan belum dimulainya ARV, sehingga mengurangi insidensi terjadinya hepatotoksitas.² Pada kondisi dimana terapi HIV dan VHC dimulai bersama-sama, dianjurkan penggunaan ARV terlebih dahulu, menggunakan regimen yang tidak menyebabkan terjadinya hepatotoksik. Terapi VHC dimulai setelah 1-2 bulan setelah dimulainya terapi ARV.

II.2.a. Inisiasi Terapi

Inisiasi terapi didasarkan atas pemeriksaan klinis dan laboratorium. Inisiasi terapi pada pasien koinfeksi HIV-VHC didasarkan pada hitung jumlah CD4 (gambar 2.4). Terapi antar genotip VHC dimulai dengan syarat yang berbeda pada koinfeksi HIV-VHC (gambar 2.5).



Gambar 2.4. Inisiasi terapi VHC pada pasien koinfeksi HIV-VHC
Kondisi stabil didefinisikan sebagai teratasinya infeksi oportunistik, peningkatan nilai CD4, dan teraturnya penggunaan ARV



Gambar 2.5. Inisiasi terapi VHC antar genotip pada koinfeksi HIV-VHC

II.2.a.1. Kondisi yang Tidak Membutuhkan Terapi

Pasien yang tidak membutuhkan terapi untuk HIV maupun hepatitis C adalah pasien dengan karakteristik sebagai berikut:

- Hitung CD4 > 350 sel/mm³ dan tidak memiliki indikasi lain untuk terapi ARV
- Antibodi VHC positif, tetapi tidak ada tanda replikasi RNA VHC

Pasien yang tidak membutuhkan terapi tetap memerlukan monitoring yang ketat setiap 6 bulan (pemeriksaan klinis dan fungsi hati) dan setiap 3 tahun untuk melihat histologi lesi hati.

II.2.a.2. Kondisi yang Membutuhkan Terapi Hepatitis C saja

Pasien yang membutuhkan terapi hepatitis C saja pada koinfeksi HIV-VHC adalah pasien dengan karakteristik sebagai berikut:

- Hitung CD4 > 350 sel/mm³ dan tidak memiliki indikasi lain untuk terapi ARV
- Hepatitis C akut atau kronik

Terapi dapat dimulai lebih awal pada pasien koinfeksi apabila didapati kondisi di mana progresivitas penyakit hepar berjalan cepat dibandingkan dengan pasien dengan monoinfeksi hepatitis C, ataupun pasien dengan risiko tinggi mengalami hepatotoksitas setelah inisiasi ARV. Terapi dapat dimulai tanpa melihat jumlah virus hepatitis C pada genotip 2 dan 3. Sementara itu, terapi untuk genotip 1 dapat dimulai pada kondisi jumlah virus $\leq 8 \times 10^5$ IU/mL tanpa melihat hasil pemeriksaan histologi atau $> 8 \times 10^5$ IU/mL dan dengan derajat fibrosis F3-F4 sesuai klasifikasi Metavir. Pada genotip 4, tata laksana dilakukan pada jumlah virus $> 8 \times 10^5$ IU/mL dan dengan derajat fibrosis F3-F4 sesuai klasifikasi Metavir. Pasien dengan genotip 2 atau 3, jumlah virus $\leq 8 \times 10^5$ IU/mL, tidak ditemui sirosis, umur < 40 tahun, nilai ALT lebih dari 3 kali batas atas normal memiliki kemungkinan yang lebih baik untuk mencapai *Sustained Virological Response* (SVR).

Pada infeksi hepatitis C akut, terapi dilakukan untuk mencegah infeksi virus menjadi kronik. Terapi dimulai apabila dalam 3 bulan setelah awal munculnya tanda dan gejala klinik, RNA VHC tidak dapat dieliminasi secara spontan. Terapi terpilih untuk kondisi ini adalah pegylated interferon selama 6 bulan. Pada infeksi hepatitis C kronik, terapi terpilih adalah kombinasi pegylated interferon ($\alpha 2a$ atau $\alpha 2b$) dan ribavirin. Dosis yang digunakan untuk pegylated interferon $\alpha 2a$ adalah 180 μ g satu kali seminggu, atau 1,5 μ g/kgBB per minggu untuk pegylated interferon $\alpha 2b$. Dosis ribavirin yang direkomendasikan untuk pasien koinfeksi hepatitis C dan HIV berbeda-beda, tergantung kepada jenis genotip. Untuk genotip 1 dan 4, dosis yang dianjurkan adalah 1000-1200 mg/hari, sementara untuk genotip 2 dan 3, dosis ribavirin yang digunakan adalah 800 mg. Durasi terapi untuk semua genotip adalah 48 minggu. Alur terapi dapat dilihat pada gambar 2.4. Akan tetapi, terapi dihentikan apabila pada minggu ke 12, hasil pemeriksaan RNA VHC kuantitatif menunjukkan penurunan kurang dari 2 log. Kecilnya penurunan jumlah RNA VHC merujuk pada angka keberhasilan terapi yang kecil (1-2%), tidak bergantung kepada genotip.

II.2.a.3. Kondisi yang Membutuhkan Terapi HIV AIDS saja

Pasien koinfeksi yang membutuhkan terapi HIV AIDS saja adalah pasien dengan kategori sebagai berikut:

- Hitung CD4 ≤ 350 sel/mm³ disertai gejala klinis atau muatan virus $> 1 \times 10^5$ kopi/ml, dan

- Dijumpai antibodi VHC namun tidak ada replikasi RNA VHC, atau tata laksana VHC dikontraindikasikan.

Inisiasi ARV pada pasien koinfeksi HIV-VHC dilakukan mengikuti rekomendasi monoinfeksi HIV yang berlaku saat ini, yaitu terapi dimulai pada saat jumlah CD4 kurang dari 200 sel/mm³. Pemberian ARV pada CD4 di atas 200 sel/mm³ dilakukan apabila pasien menunjukkan gejala klinis atau muatan virus > 1 x 10⁵ kopi/ml.⁶² Penelitian yang dilakukan oleh *ART Cohort Collaboration* (ART-CC) terhadap 45.691 pasien dari 18 studi kohort menunjukkan progresivitas menuju AIDS dan/atau kematian lebih tinggi ketika pemberian ARV menunggu hingga 251-350 sel/mm³ dibandingkan ARV diberikan pada jumlah sel CD4 351-450 sel/mm³. Akan tetapi ketika hanya kematian, mortalitas di antara kedua kelompok tidak berbeda secara signifikan. Oleh karena itu terapi ARV tetap dapat dipikirkan pada jumlah CD4 200 – 350 sel/mm³ bila terdapat jumlah virus lebih dari 100.000 kopi/ml, penurunan dengan cepat jumlah CD4, atau munculnya tanda dan gejala klinis, meskipun hasil penelitian menunjukkan penurunan angka mortalitas belum jelas.^{60, 62}

Terapi umum dalam tata laksana HIV AIDS adalah atas 2 NRTI dengan 1 NNRTI/ PI (didahului pemberian ritonavir)/ INSTI/ CCR5 antagonis. Beberapa faktor yang harus diperhatikan dalam memulai terapi ARV antara lain:

- Kondisi komorbid pasien (penyakit kardiovaskuler, ketergantungan, gangguan fungsi ginjal dan hati, gangguan psikiatri, atau tuberkulosis)
- Kemungkinan terjadinya efek samping
- Interaksi obat
- Kehamilan
- Hasil pemeriksaan resistensi obat
- Muatan virus HIV awal
- Jenis kelamin dan nilai CD4 sebelum memulai terapi jika menggunakan nevirapin
- Preferensi pasien dan kenyamanan pasien

Kombinasi 2 NRTI yang disarankan adalah tenofovir dan emtricitabin. Kombinasi lainnya, fumarat dan emtricitabin menunjukkan efektivitas yang lebih rendah dibandingkan kelompok kombinasi pertama. Akan tetapi tenofovir tidak dapat digunakan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Selain itu, tenofovir juga memicu penurunan densitas tulang. Kombinasi evafirenz dengan tenofovir dan emtricitabin merupakan kombinasi terbanyak yang diteliti. Regimen ini tersedia dalam tablet dan dapat dikonsumsi 1 kali sehari. Regimen lain yang dapat digunakan adalah ritonavir-*boosted* atazanavir + tenofovir disoproxil fumarat + emtricitabin, ritonavir-*boosted* darunavir + tenofovir disoproxil fumarat + emtricitabin, atau raltegravir + tenofovir disoproxil fumarate + emtricitabin. Regimen lengkap dapat dilihat pada tabel 2.6, sementara dosis ARV untuk dewasa dan adolesens dapat dilihat pada tabel 2.7.

Tabel 2.6. Pilihan regimen antiretroviral lini pertama untuk dewasa dan adolesens.⁴³

ARV lini pertama untuk dewasa (termasuk wanita hamil dan menyusui, dan pasien koinfeksi TB dan HBV)	
Regimen yang disarankan	TDF + 3TC (atau FTC) + EFV
Regimen alternatif	AZT + 3TC + EFV (atau NVP)
Keadaan khusus ^b	Regimen mengandung ABC, d4T^a dan <i>boosted</i>-PI

ARV, antiretroviral; TDF, tenofovir; 3TC, lamivudin; FTC, emtricitabin; EFV, efavirenz; AZT, zidovudin; NVP, nevirapin; ABC, abacavir; d4T, stavudin; PI, protease inhibitor.

^aPenggunaan d4T sebagai alternatif lini pertama hendaknya dikurangi atau dipilih hanya apabila ARV lain tidak dapat digunakan. Durasi terapi d4T hendaknya dibatasi sesingkat mungkin dan dengan pemantauan yang ketat.

^bKeadaan khusus berarti keadaan di mana regimen yang disarankan atau regimen alternatif tidak dapat digunakan karena hal-hal berikut: risiko efek samping signifikan, interaksi antar obat, masalah pengambilan atau ketersediaan obat dan alasan lainnya.

Tabel 2.7. Dosis obat antiretroviral untuk dewasa dan adolesens.

Nama generik	Dosis
Nucleoside reverse-transcriptase inhibitor (NRTI)	
Emtricitabin (FTC)	1 x 200 mg
Lamivudin (3TC)	2 x 150 mg atau 1 x 300 mg
Stavudin (d4T)	2 x 30 mg
Zidovudin (AZT)	2 x 250-300 mg
Nucleotide reverse-transcriptase inhibitor (NtRTI)	
Tenofovir (TDF)	1 x 300 mg
Non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor (NNRTI)	
Efavirenz (EFV)	1 x 600 mg
Nevirapin (NVP)	1 x 200 mg selama 14 hari, dilanjutkan 2 x 200 mg
Protease inhibitor (PI)	
Lopinavir + ritonavir (LPV/r)	2 x 400 mg + 100 mg

Strategi terapi selain bergantung kepada jumlah CD4, juga bergantung kepada sudah dimulainya atau belum terapi ARV. Apabila pasien sudah terlebih dahulu memulai terapi ARV, memerlukan stabilisasi kondisi selama beberapa bulan sebelum terapi VHC dapat dimulai. Apabila terapi sudah dapat dimulai, ARV dapat diteruskan, namun penggunaan obat **ddl**, **ZDV** atau **d4T** perlu **diubah** sebelum memulai terapi ribavirin. Pemberian zidovudin bersama ribavirin meningkatkan risiko terjadinya anemia, sehingga zidovudin sebaiknya digantikan dengan NRTI lain pada saat pengobatan VHC dimulai.^{60, 62} Obat lain yang memiliki interaksi dengan ribavirin adalah didanosin (ddl), di mana pemberian keduanya bersamaan meningkatkan risiko asidosis laktat, pankreatitis, dan sirosis dekompensata. Kombinasi ini dikontraindikasikan.^{60, 62} Selain itu pada pasien dengan sirosis hati, terapi dengan didanosin juga dikontraindikasikan. Pemberian ARV yang cukup aman pada terapi Peg-IFN dan ribavirin adalah efavirenz. Akan tetapi pemberian efavirenz tidak boleh bersamaan dengan Peg-IFN karena akan memicu gangguan psikiatri. Interupsi ARV dapat dilakukan apabila pasien menghendaki pengobatan terapi hepatitis C dan nilai CD4 pasien tidak pernah kurang dari 200 sel/mm³. Pada kondisi ini, regimen terapi dikembalikan kepada regimen awal pada akhir terapi VHC atau bila nilai CD4 kurang dari 200 sel/mm³.

Apabila pasien belum memulai terapi ARV, terapi VHC disesuaikan dengan jumlah CD4. Apabila jumlah hitung CD4 lebih dari 350 sel/mm³, terapi VHC dilakukan terlebih dahulu.^{32, 61} Apabila hitung CD4 $\leq$ 350 sel/mm³, di mana terapi ARV diindikasikan, terapi ARV dimulai terlebih dahulu, baru kemudian dilanjutkan dengan terapi VHC setelah kondisi stabil.

Pada pasien yang menggunakan kombinasi Peg-IFN dan ribavirin, pemberian protease inhibitor (boceprevir dan telaprevir) harus diperhatikan, karena diperkirakan akan menurunkan kemungkinan terjadinya SVR positif pada akhir terapi infeksi virus hepatitis C. Penggunaan boceprevir dikontraindikasikan digunakan bersama-sama dengan ATV/r, DRV/r, LPV/r, maupun evafirenz, karena menurunkan konsentrasi ATV/r, DRV/r, LPV/r, dan evafirenz di dalam plasma, sehingga mengurangi efikasi obat.^{1, 52} Pemberian telaprevir juga tidak direkomendasikan pada penggunaan bersama-sama dengan DRV/r, FPV/R, maupun LPV/r untuk alasan yang sama. Penggunaan boceprevir tidak diperlukan apabila pasien memiliki genotip IL28B cc atau nilai RNA VHC yang rendah (kurang dari 4×10^5 IU/mL).⁵² Pasien dengan kedua faktor tersebut memiliki prognosis keberhasilan terapi VHC yang baik. Penggunaan boceprevir maupun telaprevir dapat direkomendasikan pada pasien dengan syarat:

- a. Pasien belum menggunakan ARV
- b. Pasien menggunakan raltegravir (RAL) + 2 NRTI
- c. Pasien yang menggunakan ATV/r dan 2 NRTI hanya dapat menggunakan telaprevir dengan dosis standar
- d. Pasien yang menggunakan EFV dan 2 NRTI hanya dapat menggunakan telaprevir dengan dosis yang ditingkatkan sebesar 1.125 mg per 7-9 jam.

II.2.b. Monitoring Terapi

Monitoring terapi koinfeksi HIV-VHC diperlukan untuk memantau keberhasilan terapi, efek samping dan interaksi obat yang dapat terjadi. Pemeriksaan yang dilakukan mencakup pemeriksaan darah rutin, CD4, *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH), RNA VHC kuantitatif maupun kualitatif.

II.2.b.1. Respons Virologis

Pemeriksaan untuk menilai respons virologis dilakukan menggunakan pemeriksaan RNA VHC kuantitatif pada awal terapi dan minggu ke 12 terapi. Pemeriksaan pada minggu ke 24 dan 48 setelah memulai terapi dan 24 minggu setelah terapi selesai dilakukan menggunakan pemeriksaan RNA VHC kualitatif. Beberapa istilah yang perlu dipahami dalam penilaian respons virologis antara lain:

- a. *Rapid Virological Response* (RVR)
Respons virologis cepat (RVR) merupakan hasil pemeriksaan RNA VHC pada minggu ke-4 setelah awal terapi. RVR bernilai positif apabila RNA VHC tidak terdeteksi. RVR juga digunakan untuk memprediksi respons terapi.
- b. *Early Virological Response* (EVR)
Respons virologis awal (EVR) merupakan hasil pemeriksaan RNA VHC pada minggu ke 24 setelah awal terapi. EVR bernilai positif apabila terjadi penurunan jumlah virus lebih dari 2 log dibandingkan hasil pemeriksaan RNA VHC awal sebelum terapi. EVR bernilai negatif apabila penurunan kurang dari 2 log.

c. *End of Treatment Response* (ETR)

Respons akhir terapi (ETR) merupakan hasil pemeriksaan RNA VHC pada akhir terapi. ETR bernilai positif apabila tidak ditemukan RNA VHC pada pemeriksaan.

d. *Sustained Virological Response* (SVR)

Respons virologis menetap (SVR) merupakan hasil pemeriksaan RNA VHC pada 24 minggu setelah akhir terapi. SVR bernilai positif apabila tidak ditemukan RNA VHC pada pemeriksaan.

Pemeriksaan RNA VHC pada koinfeksi HIV-VHC dilakukan dengan jadwal sebagai berikut:

a. Awal terapi

b. Minggu ke 4 terapi

c. Minggu ke 12 terapi

Pada pasien dengan penurunan jumlah virus lebih dari 2 log, tata laksana VHC dilanjutkan hingga minggu ke 48. Akan tetapi, pada penurunan kurang dari 2 log pada minggu ke 12, tata laksana dianjurkan untuk dihentikan, karena risiko kegagalan terapi cukup tinggi, dengan angka non-SVR mencapai 99-100%.

d. Minggu ke 24 terapi

Pasien dengan RNA VHC yang tetap ada hingga minggu ke-24 dianjurkan untuk menghentikan pengobatan, karena tingginya angka non-SVR mencapai 100%

e. Minggu ke 48 terapi

f. Minggu ke 24 setelah selesai terapi

Pemeriksaan RNA VHC pada minggu ke 24 setelah terapi menentukan kemungkinan terjadinya rekurensi. Pasien dengan RNA VHC negatif pada pemeriksaan RNA VHC di minggu ke 24 setelah terapi (SVR positif) memiliki tingkat rekurensi yang sangat rendah.

II.2.b.2. Tolerabilitas

Pemeriksaan untuk melihat efek samping terapi dilakukan pada minggu 1, 2, 4 dan selanjutnya setiap bulan selama terapi. Pemeriksaan yang dilakukan meliputi pemeriksaan darah lengkap, enzim transaminase dan kadar bilirubin serum. Pemeriksaan CD4 perlu dilakukan setiap bulan untuk menentukan waktu dimulainya ARV. Mayoritas pasien dengan pegylated interferon dan ribavirin menunjukkan efek samping terhadap pengobatan. Pemantauan yang ketat diperlukan untuk menentukan perlunya pengaturan dosis atau pemberhentian terapi untuk menghindari efek samping yang lebih berat.

Anemia

Efek samping anemia dilaporkan terjadi pada 30% pasien dengan pegylated interferon dan ribavirin. Lebih lanjut, kejadian anemia meningkat dengan penggunaan pegylated interferon dan ribavirin bersama dengan zidovudin, sehingga terapi dengan zidovudin dihindarkan bersama-sama dengan pegylated interferon dan ribavirin. Selain anemia, neutropenia juga dijumpai pada lebih dari 50% pasien dengan pegylated interferon dan ribavirin. Pengaturan dosis ribavirin dan pegylated interferon dilakukan seperti pada tabel 2.8.

Tabel 2.8. Pengaturan dosis ribavirin dan pegylated interferon

Parameter	Penurunan Dosis Ribavirin menjadi 600 mg	Penghentian Ribavirin	Penurunan dosis pegylated interferon bertahap (70%-50%-25%)	Penghentian pegylated interferon	Penghentian pegylated interferon dan ribavirin
Hitung neutrofil absolut			<750/mm ³	<500/mm ³	
Hitung trombosit			25-50.000/mm ³		<25.000/mm ³
Kadar hemoglobin: -tanpa penyakit kardiovaskuler	8,5-10 g/dL	<8,5 g/dL			
-penyakit kardiovaskuler	Penurunan ≥2g/dL dalam 4 minggu	<12 g/dL dalam 4 minggu setelah dosis diturunkan			

Pada kondisi di mana abnormalitas nilai tidak didapatkan kembali, dosis ribavirin ditingkatkan bertahap, yaitu 600 mg/hari menjadi 800 mg/hari. Pengembalian dosis ribavirin menjadi dosis semula tidak direkomendasikan. Pada pasien dengan intoleransi terhadap ribavirin, monoterapi menggunakan pegylated interferon dapat dilakukan.

Flu-like Syndrome

Efek samping lain yang banyak dijumpai adalah gejala *flu-like* dan mual. Pasien dengan gangguan *flu-like* dapat menggunakan parasetamol sebelum injeksi pegylated interferon. Penggunaan asam asetil salisilat, natrium diklofenak atau ibuprofen dikontraindikasikan relatif pada kondisi trombositopenia. Gangguan mual dapat diatasi dengan pemberian metoklopramid 3 x 10 mg.

Depresi

Pasien dengan riwayat depresi minor dapat memulai terapi antidepresan sebelum memulai terapi. Obat dan dosis yang digunakan adalah:

- SSRI (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*), dengan dosis awal 20 mg/hari
- Antidepresan seperti doxepin dengan dosis awal 50 mg/hari

Pemantauan dan penentuan pengobatan depresi memerlukan kerjasama dengan psikiater. Pada pasien dengan riwayat dirawat akibat depresi mayor, pemberian pegylated interferon dikontraindikasikan.

Gangguan fungsi tiroid

Gangguan fungsi tiroid dijumpai pada 7% pasien dengan terapi pegylated interferon. Akan tetapi gangguan ini tidak memerlukan pengaturan dosis atau pun penghentian terapi pegylated interferon. Apabila terjadi gangguan fungsi tiroid, tata laksana untuk gangguan fungsi tiroid dilakukan bersamaan dengan penatalaksanaan VHC.

Secara keseluruhan, monitoring terapi dilakukan untuk menilai efikasi dan tolerabilitas pasien koinfeksi HIV-VHC, dengan jadwal seperti pada tabel 2.9.

Tabel 2.9. Monitoring tata laksana VHC pada pasien koinfeksi HIV-VHC

		Sebelum terapi	1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	34	36	48	72
			(Minggu)													
Toleransi	DPL		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	CD4					✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	TSH						✓			✓			✓			
Efikasi	Muatan virus RNA VHC (Kuantitatif)	✓					✓									
	RNA VHC Kualitatif									✓					✓	✓

II.2.b.3. Interaksi Obat

ARV memiliki banyak interaksi dengan berbagai jenis obat. Akibat dari adanya intervensi ini, beberapa jenis obat perlu mengalami penyesuaian dosis atau tidak dapat digunakan bersamaan. Pada bagian ini, interaksi obat yang akan dibahas adalah interaksi antara ARV dengan obat hepatitis C dan terapi substitusi opioid. Interaksi obat dapat dilihat lebih jelas pada tabel 2.10.

Tabel 2.10. Interaksi antar obat pada terapi hepatitis C dan HIV

	Ribavirin	Boceprevir	Telaprevir	Peg-IFN
NRTI				
Tenofovir				
Zidovudin				
Stavudin				
Lamivudin				
Emtricitabin				
NNRTI				
Efavirenz				
Nevirapin				
PI				
Lopinavir				
Ritonavir				
Opioid				
Metadon	N/A			

 = kedua obat tidak boleh diberikan bersama (ada bukti klinis dan/atau tertulis di label)

 = kedua obat tidak boleh diberikan bersama (secara teoritis, belum ada bukti klinis/ tidak tertulis di label)

 = mungkin terjadi interaksi; perlu pemantauan ketat, pengaturan dosis atau

perubahan waktu pemberian obat (ada bukti klinis dan/atau tertulis di label)

■ = mungkin terjadi interaksi; perlu pemantauan ketat, pengaturan dosis atau perubahan waktu pemberian obat (secara teoritis, belum ada bukti klinis/tidak tertulis di label)

◆ = tidak ada interaksi klinis yang signifikan (ada bukti klinis)

◇ = tidak ada interaksi klinis yang signifikan (secara teoritis, belum ada bukti klinis)

N/A = belum ada data

Keterangan interaksi:

Ribavirin

- Tenofovir – Tidak ada perubahan pada farmakokinetik; namun dilaporkan kejadian gagal hati (Child-Pugh >6) pada koinfeksi HIV-VHC dengan sirosis dalam pengobatan kombinasi tenofovir dan ribavirin. Monitor ketat munculnya gejala dekompensasi hati dan pertimbangkan penurunan dosis ribavirin bila gejala memburuk.^{63, 64}
- Zidovudin – Risiko anemia dan neutropenia meningkat pada pemberian bersamaan (5% dan 15%) dibandingkan tanpa zidovudin (1% dan 5%). Interaksi dapat terjadi hingga 2 bulan setelah ribavirin distop karena waktu paruh ribavirin yang panjang. Monitor ketat hasil pemeriksaan darah.⁶⁴
- Stavudin – Risiko *overlap* toksisitas mitokondria; insidens pankreatitis dan asidosis laktat mencapai 3% pada pemberian secara bersamaan. Tidak ada perubahan pada farmakokinetik.⁶⁴
- Lamivudin – Ribavirin dapat menekan fosforilasi lamivudine, namun tidak ada perubahan farmakokinetik atau efek samping yang signifikan.⁶⁴
- Emtricitabin – Risiko gagal hati dilaporkan lebih tinggi pada pemberian bersamaan dengan peg-IFN/RBV. Pantau munculnya gejala gagal hati dan anemia.⁶⁴

Boceprevir

- Tenofovir – Tenofovir akan meningkatkan *AUC* dan *Cmax* boceprevir sebanyak 8% dan 5%; boceprevir meningkatkan *Cmax* sebanyak 32% namun tidak ada perubahan pada klirens ginjal. Tidak ada rekomendasi perubahan dosis; koadministrasi dilaporkan aman.⁶⁷
- Zidovudin – Studi klinis menunjukkan penambahan boceprevir meningkatkan risiko anemia pada terapi peg-IFN/RBV. Monitor ketat tanda anemia pada pemberian boceprevir dan zidovudin.⁶⁸
- Efavirenz – EFV dapat menekan *Cmax*, *AUC* dan *Cmin* boceprevir sebesar 8%, 19% dan 44% sehingga mengurangi efek terapeutik boceprevir. Di lain hal, *Cmax* dan *AUC* efavirenz meningkat 11% dan 20%.^{67, 69}
- Nevirapin – Serupa dengan efavirenz, konsentrasi boceprevir dapat menurun dan nevirapine dapat meningkat pada pemberian bersamaan, akibat efek masing-masing obat terhadap CYP3A4.⁶⁹
- Lopinavir – Pemberian lopinavir/ritonavir akan mengurangi *AUC*, *Cmax* dan *Cmin* boceprevir sebanyak 45%, 50% dan 57%. *AUC*, *Cmax* dan *Cmin* lopinavir juga berkurang 34%, 30% dan 43%.^{68, 69}

- Ritonavir – Pemberian ritonavir saja (tanpa lopinavir) bersama boceprevir akan mengurangi *Cmax* dan *AUC* boceprevir sebesar 27% dan 19%.⁶⁷
- Metadon – Boceprevir dapat mengurangi *AUC* dan *C-max* metadon sebesar 16% dan 10%, namun studi menyarankan tidak perlu dilakukan pengaturan dosis metadon saat memulai boceprevir. Waspada efek samping pemanjangan interval QT akibat metadon.⁷⁰

Telaprevir

- Tenofovir – Lama kerja tenofovir meningkat 30% pada pemberian bersama telaprevir. Monitor ketat fungsi ginjal; atur dosis atau stop tenofovir bila muncul gangguan ginjal.^{71, 72}
- Zidovudin – Efek telaprevir pada UDP-glukoroniltransferase dapat meningkatkan konsentrasi plasma zidovudin dan meningkatkan risiko anemia terkait zidovudin. Monitor hemoglobin.⁷³
- Efavirenz – *Cmax*, *AUC* dan *Cmin* akan berkurang 9%, 26% dan 47% untuk telaprevir dan 16%, 7% dan 2% untuk efavirenz. SCP Eropa merekomendasikan dosis telaprevir dijadikan 1125 mg setiap 8 jam bila diberikan bersama efavirenz.^{71, 75}
- Nevirapin – Konsentrasi telaprevir dapat berkurang akibat nevirapine namun belum ada bukti klinis.⁷⁴
- Lopinavir – *Cmax*, *AUC* dan *Cmin* telaprevir berkurang 53%, 54% and 52% sehingga koadministrasi tidak disarankan. Tidak ada perubahan signifikan untuk lopinavir.^{71, 74}
- Ritonavir – Pemberian ritonavir saja (tanpa lopinavir) bersama telaprevir terbukti mengurangi *Cmax* dan *Cmin* telaprevir sebanyak 15% dan 32%.⁷⁶
- Metadon – Koadministrasi dengan telaprevir dapat mengurangi lama kerja metadon sebanyak 30-40% namun tidak ada anjuran pengaturan dosis. Pemantauan EKG *baseline* dan rutin harus dilakukan pada pemberian metadon karena telah dilaporkan kejadian pemanjangan interval QT dan *torsades de pointes*.^{74, 77}

Peg-Interferon

- Tenofovir – Telah dilaporkan kejadian gagal hati pada koinfeksi HIV-VHC dengan sirosis dalam pengobatan kombinasi tenofovir dan peg-IFN. Monitor gejala gagal hati dan anemia.⁷⁸
- Zidovudin – Terdapat risiko signifikan terjadinya anemia sehingga pemberian zidovudin bersama peg-IFN/RBV tidak dianjurkan.⁷⁸
- Stavudin – Insidens pankreatitis dan asidosis laktat mencapai 3% pada pemberian secara bersamaan dengan peg-IFN/RBV.⁷⁸
- Lamivudin – Tidak ada interaksi farmakokinetik namun telah dilaporkan kejadian gagal hati pada koinfeksi HIV-VHC dengan sirosis dalam pengobatan kombinasi lamivudin dan peg-IFN. Monitor gejala gagal hati dan anemia.⁷⁸
- Emtricitabin – Risiko gagal hati dilaporkan lebih tinggi pada pemberian bersamaan dengan peg-IFN/RBV. Pantau munculnya gejala gagal hati dan anemia.⁷⁸
- Metadon – Pemberian peg-IFN alfa-2a (180 mcg per minggu selama 4 minggu) pada pasien VHC dalam *methadone maintenance therapy* terbukti meningkatkan kadar metadon 10-15%. Tidak diketahui adanya signifikansi klinis. Pantau EKG rutin untuk deteksi adanya toksisitas metadon.⁷⁸

Rangkuman
Semua pasien VHC dengan risiko (LSL, penasun, WPS, WBP) dianjurkan mendapatkan konseling dan pemeriksaan HIV
Seluruh pasien dengan HIV AIDS dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan anti VHC
Pemeriksaan infeksi HIV meliputi tes antibodi HIV, hitung sel CD4, tes hitung RNA HIV, dan pemeriksaan darah perifer lengkap, SGOT/SGPT, Ureum, Urinalisis, Gula Darah Puasa, dan Profil Lipid.
Setiap pasien koinfeksi HIV-VHC harus diskriminasi adanya paparan lama hepatitis B dan hepatitis A. Vaksinasi hepatitis A dan B diberikan apabila tidak ditemukan adanya infeksi lama
Pemeriksaan infeksi VHC meliputi pemeriksaan serologi dan pemeriksaan molekuler
Pemeriksaan serologi infeksi VHC, anti-VHC, dapat digunakan untuk penapisan infeksi virus hepatitis C
Pemeriksaan molekuler terdiri atas pemeriksaan RNA VHC kuantitatif dan kualitatif.
Penentuan infeksi VHC akut maupun kronik dilakukan melalui pemeriksaan anti VHC dan RNA VHC
Genotip 1 merupakan genotip VHC terbanyak pada pasien koinfeksi HIV-VHC maupun monoinfeksi
Pasien dengan genotip 1 dan 4 memiliki angka SVR yang lebih rendah dibandingkan genotip lainnya
Pemeriksaan biopsi hati diindikasikan pada pasien genotip 1 atau 4 dengan muatan virus VHC yang tinggi ($> 8 \times 10^5$ IU/mL) dan komorbid (konsumsi alkohol yang berlebihan, koinfeksi dengan VHB atau VHD, dan kecurigaan hepatotoksitas)
Pemeriksaan biopsi hati merupakan baku emas untuk menentukan derajat fibrosis hati
Pemeriksaan non-invasif yang dapat digunakan untuk menentukan derajat fibrosis hati antara lain ARFI, ET, APRI maupun pemeriksaan ini belum dapat menggantikan biopsi hati sepenuhnya
Evaluasi komorbid meliputi gangguan psikiatri dan konsumsi alkohol harus dilakukan sebelum memulai terapi hepatitis C
Inisiasi terapi pada pasien koinfeksi HIV-VHC dilakukan atas dasar pemeriksaan klinis dan laboratorium
Pasien koinfeksi HIV-VHC dengan nilai $CD4 \leq 350$ sel/mm³ perlu mendapatkan terapi ARV hingga kondisi stabil sebelum mendapatkan terapi untuk hepatitis C
Kondisi stabil: peningkatan nilai CD4, teratasinya infeksi oportunistik, konsumsi ARV yang teratur
Terapi hepatitis C pada pasien dengan HIV-VHC dapat dimulai apabila nilai $CD4 > 350$ sel/mm³
Regimen terapi hepatitis C pada pasien dengan HIV-VHC meliputi pegylated interferon $\alpha 2a$ atau $\alpha 2b$ dan ribavirin selama 12 bulan. Dosis pegylated interferon $\alpha 2a$ adalah 180 μg 1 kali seminggu, sementara dosis $\alpha 2b$ adalah 1,5 μg/kgBB per minggu. Dosis ribavirin tergantung kepada genotip, di mana genotip 2 dan 3 mendapatkan dosis 800 mg/hari, dan genotip 1 dan 4 tergantung kepada nilai RNA VHC. Pasien dengan genotip 1 dan 4 dengan RNA VHC rendah ($\leq 8 \times 10^5$ IU/mL) mendapatkan dosis 800 mg/hari, sementara pasien dengan RNA VHC tinggi

mendapatkan dosis 1000-1200 mg/hari
• Terapi umum dalam tata laksana HIV AIDS adalah 2 NRTI dengan 1 NNRTI/PI (didahului pemberian ritonavir)/INSTI/CCR5 antagonis
• Kombinasi ARV yang disarankan adalah tenofovir dan emtricitabin (NRTI) atau lamivudine ditambah dengan efavirens
• Pemberian protease inhibitor dapat diberikan apabila pasien belum menggunakan ARV atau menggunakan raltegravir dan 2 NRTI. Telaprevir memerlukan penyesuaian dosis dan boceprevir dikontraindikasikan pada pasien yang menggunakan ATV/r dan EFV
• Pasien perlu diperiksa darah rutin, CD4, TSH, RNA VHC kuantitatif atau kualitatif untuk monitoring selama mendapatkan terapi untuk HIV dan VHC
• Pasien dengan penurunan jumlah muatan virus VHC kurang dari 2 log pada minggu ke 12 terapi dianjurkan untuk menghentikan terapi untuk VHC, karena risiko kegagalan yang sangat tinggi yaitu 99-100%
• Pemantauan efek samping seperti anemia, flu-like syndrome, depresi, maupun gangguan fungsi tiroid perlu dilakukan selama pasien mendapatkan terapi VHC
• ARV memiliki banyak interaksi dengan berbagai jenis obat, termasuk obat hepatitis C dan terapi substitusi opioid

BAB III

PENCEGAHAN

Pencegahan yang akan dibahas pada bab ini adalah pencegahan infeksi virus hepatitis C pada pasien yang telah terinfeksi HIV. Pencegahan didasarkan atas pola transmisi infeksi baik virus hepatitis C maupun HIV. Seperti yang telah disebutkan di atas, transmisi infeksi VHC dan HIV memiliki moda transmisi utama yang sama, yaitu parenteral dan vertikal. Angka kejadian koinfeksi HIV-VHC yang tinggi terlihat pada pasien penasun, yaitu sekitar 50-90%. Kontak seksual pada monoinfeksi VHC memiliki risiko penularan VHC yang lebih kecil dibandingkan pada pasien dengan koinfeksi HIV-VHC. Transmisi ini semakin meningkat pada pasien koinfeksi HIV-VHC yang berhubungan seksual dengan sesamapria.

Berdasarkan moda transmisi di atas, maka beberapa tindakan pencegahan pada berbagai level perlu dilakukan pada pasien dengan HIV untuk mencegah terjadinya transmisi infeksi virus hepatitis C, yaitu:

a. Pencegahan Primer

Pencegahan primer dimaksudkan untuk mencegah pasien dengan HIV agar tidak tertular virus hepatitis C. Pada tahap ini, pencegahan yang perlu dilakukan serupa dengan pencegahan terhadap penularan monoinfeksi HIV, karena moda transmisi yang sama dan infeksi HIV meningkatkan risiko transmisi VHC. Selain itu, pada tahap ini, vaksinasi hepatitis A dan B juga perlu dilakukan. Dengan demikian, yang termasuk ke dalam pencegahan primer antara lain:

- Konseling dan edukasi mengenai transmisi infeksi (lihat Bab IV)
- Skrining VHC pada kelompok berisiko (lihat Bab IV)
- Vaksinasi virus hepatitis A dan B

b. Pencegahan Sekunder

Pencegahan sekunder dimaksudkan untuk mencegah penularan pasien dengan koinfeksi HIV-VHC maupun mencegah terjadinya perburukan kondisi. Program ini kelanjutan dari program pencegahan sekunder. Program ini meliputi:

- Konseling dan edukasi mengenai transmisi infeksi (lihat Bab IV)
- Tata laksana dini sesuai dengan waktu inisiasi terapi (gambar 2.1.)

Rangkuman
• Pasien HIV perlu mendapat pengetahuan mengenai pencegahan penularan/tertularnya virus hepatitis C, karena tingginya angka koinfeksi HIV VHC akibat kesamaan moda transmisi
• Pencegahan terhadap hepatitis C pada pasien HIV melingkupi pencegahan primer dan sekunder
• Pencegahan primer ditujukan untuk mencegah pasien dengan HIV tidak tertular virus hepatitis C, seperti melalui konseling dan edukasi mengenai transmisi infeksi dan skrining VHC pada kelompok berisiko
• Vaksinasi virus hepatitis A dan B juga termasuk di dalam pencegahan primer
• Pencegahan sekunder ditujukan untuk mencegah penularan pasien koinfeksi HIV-VHC dan mencegah perburukan kondisi. Pencegahan sekunder mencakup konseling dan edukasi mengenai transmisi infeksi dan tata laksana dini sesuai dengan waktu inisiasi terapi

BAB IV KONSELING

Konseling dan tes pada HIV kini semakin ditekankan sebagai strategi pencegahan pada populasi, baik di negara berkembang ataupun negara sumber daya terbatas. WHO mengestimasi setengah dari individu HIV positif di dunia tidak mengetahui status HIV-nya, menekankan pentingnya konseling dan tes secara dini. CDC juga melaporkan konseling dan tes HIV merupakan program dengan alokasi biaya paling besar dalam upaya penanggulangan HIV nasional di AS, sejak tahun 1992 hingga kini. Tujuan utama dalam program konseling dan tes HIV adalah:^{43, 79}

1. Memberikan kesempatan pada setiap individu untuk mengetahui status HIV mereka dan, bila terinfeksi, memperoleh pelayanan medis dan psikososial yang sesuai.
2. Melakukan konseling agar individu dapat melakukan perubahan perilaku untuk menghindari infeksi atau, bila terinfeksi, mencegah penularan ke orang lain.

Metode konseling dan tes HIV yang kini direkomendasikan adalah Konseling Tes atas Inisiatif Petugas Kesehatan (KTIP). Berbeda dengan Konseling Tes HIV (KTHIV), pada KTIP tenaga kesehatan berperan aktif dalam menawarkan konseling dan tes HIV kepada klien (Tabel 4.1). KTIP hendaknya dilakukan pada segala jenis layanan kesehatan, termasuk layanan kesehatan primer (Puskesmas), rawat jalan maupun inap, klinik bedah, klinik antenatal dan kesehatan ibu-anak (KIA), klinik TB serta IMS.

Konseling juga penting sebagai pencegahan sekunder pada pasien HIV; konseling pada pasangan serodiskor dan terbukti mengurangi frekuensi hubungan seksual tidak aman serta meningkatkan penggunaan kondom dibandingkan pasangan tanpa konseling.^{79, 80}

Tabel 4.1. Perbandingan metode KTIP dan KTHIV.⁸⁰

Konseling Tes atas Inisiatif Petugas Kesehatan (KTIP)	Konseling Tes HIV (KTHIV)
Konseling dan tes disarankan dan dilakukan oleh tenaga medis, sebagai bagian dari pelayanan medis.	Klien yang memilih untuk menjalani konseling dan tes.
Pelayanan diberikan secara rahasia dan didokumentasikan dalam rekam medis.	Klien dapat memilih apakah pelayanan diberikan secara rahasia atau anonim.
Fokus utama adalah identifikasi pasien terinfeksi HIV dan menghubungkan mereka dengan layanan kesehatan.	Fokus utama adalah mencegah infeksi HIV secara individual dengan identifikasi dan manajemen risiko.
<i>Consent</i> verbal harus diperoleh dan didokumentasikan dalam rekam medis.	Klien harus memberikan <i>consent</i> tertulis dengan tanda tangan atau cap jari.
Hasil tes pertama dilihat oleh tenaga medis untuk menentukan diagnosis dan tata laksana berikutnya.	Hasil tes pertama dilihat oleh klien dan konselor untuk menentukan keputusan secara personal.

Selain KTIP, WHO merekomendasikan adanya *community-based* konseling dan tes pada populasi kunci, yaitu: pengguna NAPZA suntik (IDU)/ penasun, pasangan dari IDU, lelaki berhubungan seksual dengan lelaki (LSL), *transgender*, wanita pekerja seks (WPS) dan warga binaan pemasyarakatan (WBP). Konseling dan tes pada populasi ini harus lebih ketat, lebih komprehensif dan direkomendasikan diulang setiap 6-12 bulan.⁴³

Pada hepatitis C, cara optimal untuk deteksi infeksi VHC adalah skrining adanya riwayat pajanan terhadap virus dan melakukan tes pada individu dengan faktor risiko (rekomendasi kelas I, level B). Skrining infeksi VHC disarankan pada populasi berikut:⁸¹

- Individu yang pernah menggunakan NAPZA suntik (IDU), termasuk yang pernah melakukan penyuntikan walaupun hanya sekali dan tidak menganggap diri mereka sebagai IDU.
- Individu dengan kondisi medis lain yang dikaitkan dengan peningkatan prevalensi hepatitis C:
 - HIV positif
 - Hemofilia yang mendapatkan transfusi faktor pembekuan berulang
 - Pernah menjalani hemodialisa
 - Mengalami peningkatan kadar enzim transferase yang tidak diketahui jelas penyebabnya
- Resipien transfusi darah atau transplantasi organ, termasuk dari donor yang baru setelahnya diketahui terinfeksi hepatitis C.
- Anak dari ibu hepatitis C positif.
- Petugas kesehatan yang tertusuk jarum atau terpajan cairan ke mukosa dari sumber hepatitis C positif.
- Pasangan seksual dari individu hepatitis C positif.

Pasien yang diketahui terinfeksi HIV dan/atau hepatitis C harus diberikan konseling mengenai risiko penyebaran infeksi kepada orang lain. Pajanan darah yang terinfeksi dan kontak seksual merupakan transmisi utama HIV dan hepatitis C, sehingga pasien harus diinformasikan agar selalu menghindari kontak darah sendiri dengan orang lain, terutama pada pengguna NAPZA suntik (*intravenous drug users*, IDU), serta melakukan beberapa perubahan perilaku untuk menekan transmisi HIV, hepatitis dan infeksi menular seksual lainnya (Tabel 4.2.).^{81, 82}

Tabel 4.2. Pesan perubahan perilaku yang dapat diberikan saat konseling pasien HIV.⁸²

Konseling perilaku pada pasien HIV positif	Keuntungan untuk pasien HIV positif
Perilaku hubungan seksual	
Gunakan kondom dan lubrikan bila Anda akan melakukan hubungan seksual (vaginal atau anal). Lakukan pemeriksaan rutin IMS atau infeksi virus hepatitis pada Anda dan pasangan Anda.	Kondom dapat melindungi Anda dari IMS dan infeksi virus hepatitis yang memerlukan pengobatan lebih lanjut. Pemeriksaan rutin memungkinkan deteksi dan pengobatan dini IMS dan infeksi virus lain.
Penggunaan obat-obatan terlarang	
Sebaiknya Anda berhenti menggunakan obat-obatan terlarang segera.	Berhenti menggunakan obat-obatan akan meningkatkan kesehatan Anda secara umum, serta mengurangi kemungkinan masalah psikis serta sosial di dalam lingkungan keluarga dan pekerjaan Anda. Anda dapat meminum ARV dengan lebih rutin dan terkontrol. Hal ini akan mengurangi interaksi berisiko antara obat-obatan tersebut dengan ARV.
Cara penggunaan obat-obatan terlarang	
Kalaupun Anda memutuskan ingin menggunakan obat-obatan terlarang, lakukan tanpa penyuntikan (misal dengan dihisap). Jika Anda tetap ingin menyuntik, gunakan jarum suntik steril untuk setiap penyuntikan dan jangan berbagi jarum suntik dengan orang lain.	Dengan tidak menyuntik, Anda mengurangi risiko terinfeksi virus hepatitis serta infeksi kulit dan jaringan lunak. Dengan tidak berbagi jarum suntik, Anda mengurangi risiko terinfeksi virus hepatitis.
Minum alkohol dan merokok	
Stop konsumsi alkohol	Menghentikan minum alkohol akan meningkatkan kesehatan Anda secara umum, mengurangi kemungkinan kecelakaan, masalah psikososial, meningkatkan kepatuhan minum obat dan menekan gejala mual-muntah akibat ARV. Menghentikan minum alkohol juga membantu tidur Anda dan menekan perasaan depresi.
Stop merokok	Merokok terbukti meningkatkan risiko untuk terjadinya karsinoma hepatoselular pada pasien dengan koinfeksi HIV-VHC.

Rangkuman
Konseling pada pasien HIV bertujuan untuk memberi informasi status HIV pasien dan bila terinfeksi memperoleh pelayanan medis dan psikososial yang sesuai dan mendorong pasien untuk melakukan perubahan perilaku untuk menghindari infeksi maupun mencegah penularan infeksi ke orang lain
Konseling dan tes HIV yang kini direkomendasikan adalah <i>provider-initiated testing and counseling</i> (PITC), di mana tenaga kesehatan berperan aktif dalam menawarkan konseling dan tes HIV kepada klien
PITC dianjurkan untuk dilakukan pada seluruh level layanan kesehatan
WHO merekomendasikan konseling dan tes HIV pada komunitas kunci, yaitu LSL, penasun, pasangan penasun, transgender, WPS, dan WBP. Konseling dan tes direkomendasikan diulang tiap 6-12 bulan
Skrining hepatitis C juga perlu dilakukan pada populasi kunci

DAFTAR PUSTAKA

1. Taylor LE, Swan T, Mayer KH. HIV coinfection with hepatitis C virus: evolving epidemiology and treatment paradigms. *Clin Infect Dis*. 2012;55:33-42.
2. Cowie B, Dore G, Sasadeusz J, editors. Co-infection: HIV & Viral Hepatitis, A Guide for Clinical Management. 4th ed. Darlinghurst: Australasian Society for HIV Medicine (ASHM); 2010.
3. Andreoni M, Giacometti A, Maida I, Meraviglia P, Ripamonti D, Sarmati L. HIV-HCV co-infection: epidemiology, pathogenesis and therapeutic implications. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(11):1473-83.
4. Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA*. 2002;288(2):199-206.
5. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L, Furrer H, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet*. 2000;356(9244):1800-5.
6. Deng LP, Gui XE, Zhang YX, Gao SC, Yang RR. Impact of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2009;15(8):996-1003.
7. National Center for HIV AIDS VH, STD, and TB Prevention. HIV and Viral Hepatitis. Centers for Disease Control and Prevention; 2013.
8. Ponamgi SP, Rahamathulla S, Kumar YN, Chandra M, Lakshmi N, Habibullah CM, et al. Prevalence of hepatitis C virus (HCV) coinfection in HIV infected individuals in south India and characterization of HCV genotypes. *Indian J Med Microbiol*. 2009;27(1):12-6.
9. Alter MJ, Hadler SC, Judson FN, Mares A, Alexander WJ, Hu PY, et al. Risk factors for acute non-A, non-B hepatitis in the United States and association with hepatitis C virus infection. *JAMA*. 1990;264(17):2231-5.

10. Gani RA, Budihusodo U, Waspodo A, Lesmana LA, Hasan I, Akbar N, et al. Seroepidemiology and risk factors of Hepatitis B and C virus infections among drug users in Jakarta, Indonesia. *Med J Indones*. 2002;11(1).
11. Tohme RA, Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? *Hepatology*. 2010;52(4):1497-505.
12. Zylberberg H, Thiers V, Lagorce D, Squadrito G, Leone F, Berthelot P, et al. Epidemiological and virological analysis of couples infected with hepatitis C virus. *Gut*. 1999;45(1):112-6.
13. Tahan V, Karaca C, Yildirim B, Bozbas A, Ozaras R, Demir K. Sexual transmission of HCV between spouses. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:821-4.
14. Kurniawati SA. Faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian hepatitis C pada pasangan seksual pasien koinfeksi *human immunodeficiency virus* dan *hepatitis C virus*. Tesis Program Pendidikan Dokter Spesialis-1: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2008.
15. van de Laar T, Pybus O, Bruisten S, Brown D, Nelson M, Bhagani S, et al. Evidence of a large, international network of HCV transmission in HIV-positive men who have sex with men. *Gastroenterology*. 2009;136(5):1609-17.
16. Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S, Principi N, Pizzocolo G, Caccamo ML, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Lombardy Study Group on Vertical HCV Transmission. *Lancet*. 1995;345(8945):289-91.
17. Minosse C, Calcaterra S, Abbate I, Selleri M, Zaniratti MS, Capobianchi MR. Possible compartmentalization of hepatitis C viral replication in the genital tract of HIV-1-coinfected women. *J Infect Dis*. 2006;194(11):1529-36.
18. Briat A, Dulioust E, Galimand J, Fontaine H, Chaix ML, Letur-Konirsch H, et al. Hepatitis C virus in the semen of men coinfectd with HIV-1: prevalence and origin. *Aids*. 2005;19(16):1827-35.
19. Matthews-Greer JM, Caldito GC, Adley SD, Willis R, Mire AC, Jamison RM, et al. Comparison of hepatitis C viral loads in patients with or without human immunodeficiency virus. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001;8(4):690-4.
20. Bonacini M, Govindarajan S, Blatt LM, Schmid P, Conrad A, Lindsay KL. Patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus demonstrate higher levels of hepatic HCV RNA. *J Viral Hepat*. 1999;6(3):203-8.
21. Dore GJ, Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Brau N, Sulkowski M, Lamoglia RS, et al. Baseline factors prognostic of sustained virological response in patients with HIV-hepatitis C virus co-infection. *Aids*. 2007;21(12):1555-9.
22. Cooper CL, Cameron DW. Effect of alcohol use and highly active antiretroviral therapy on plasma levels of hepatitis C virus (HCV) in patients coinfectd with HIV and HCV. *Clin Infect Dis*. 2005;41:105-9.
23. Danta M, Semmo N, Fabris P, Brown D, Pybus OG, Sabin CA, et al. Impact of HIV on host-virus interactions during early hepatitis C virus infection. *J Infect Dis*. 2008;197(11):1558-66.
24. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, American Association for the Study of Liver D. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009;49(4):1335-74.

25. Soto B, Sanchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, Garcia-Bengoechea M, Hernandez-Quero J, et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol.* 1997;26(1):1-5.
26. Brau N, Fox RK, Xiao P, Marks K, Naqvi Z, Taylor LE, et al. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a U.S.-Canadian multicenter study. *J Hepatol.* 2007;47(4):527-37.
27. Puoti M, Bruno R, Soriano V, Donato F, Gaeta GB, Quinzan GP, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *Aids.* 2004;18(17):2285-93.
28. Daar ES, Lynn H, Donfield S, Gomperts E, Hilgartner MW, Hoots WK, et al. Relation between HIV-1 and hepatitis C viral load in patients with hemophilia. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;26(5):466-72.
29. Ghany MG, Leissinger C, Lagier R, Sanchez-Pescador R, Lok AS. Effect of human immunodeficiency virus infection on hepatitis C virus infection in hemophiliacs. *Dig Dis Sci.* 1996;41(6):1265-72.
30. Peters L, Mocroft A, Soriano V, Rockstroh JK, Losso M, Valerio L. Hepatitis C virus co-infection does not influence the CD4 cell recovery in HIV-1-infected patients with maximum virologic suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;50(5):457-63.
31. Collins S, Swan T. Guide to Hepatitis C for People Living with HIV. USA: HIV i-Base and TAG; 2013.
32. World Health Organization. Management of Hepatitis C and HIV Coinfection - Clinical Protocol for the WHO European Region: WHO Europe; 2009.
33. Gürtler L. Difficulties and strategies of HIV diagnosis. *Lancet.* 1996;348(9021):176-9.
34. Stekler JD, Swenson PD, Coombs RW, Dragavon J, Thomas KK, Brennan CA, et al. HIV testing in a high-incidence population: is antibody testing alone good enough? *Clin Infect Dis.* 2009;49(3):444-53.
35. Jackson JB, Parsons JS, Nichols LS, Knoble N, Kennedy S, Piwowar EM. Detection of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) antibody by western blotting and HIV-1 DNA by PCR in patients with AIDS. *J Clin Microbiol.* 1997;35(5):1118-21.
36. Janssen RS, Satten GA, Stramer SL, Rawal BD, O'Brien TR, Weiblen BJ, et al. New testing strategy to detect early HIV-1 infection for use in incidence estimates and for clinical and prevention purposes. *JAMA.* 1998;280(1):42-8.
37. Lew J, Reichelderfer P, Fowler M, Bremer J, Carrol R, Cassol S, et al. Determinations of levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma: reassessment of parameters affecting assay outcome. *J Clin Microbiol.* 1998;36(6):1471-9.
38. Greenwald JL, Burstein GR, Pincus J, Branson B. A rapid review of rapid HIV antibody tests. *Curr Infect Dis Rep.* 2006;8(2):125-31.
39. Shrestha RK, Clark HA, Sansom SL, Song B, Buckendahl H, Calhoun CB, et al. Cost-effectiveness of finding new HIV diagnoses using rapid HIV testing in community-based organizations. *Public Health Rep.* 2008;123(Suppl 3):94.

40. Reimann KA, O'Gorman MR, Spritzler J, Wilkening CL, Sabath DE, Helm K, et al. Multisite comparison of CD4 and CD8 T-lymphocyte counting by single-versus multiple-platform methodologies: evaluation of Beckman Coulter flow-count fluorospheres and the tetraONE system. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2000;7(3):344-51.
41. O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, Esinhart J, Hill A, Benoit S, et al. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. *N Eng J Med.* 1996;334(7):426-31.
42. Douek DC, Brenchley JM, Betts MR, Ambrozak DR, Hill BJ, Okamoto Y, et al. HIV preferentially infects HIV-specific CD4+ T cells. *Nature.* 2002;417(6884):95-8.
43. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Kuala Lumpur: WHO; June 2013.
44. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Eng J Med.* 1998;339(1):33-9.
45. Soriano V, Sulkowski M, Bergin C, Hatzakis A, Cacoub P, Katlama C, et al. Care of patients with chronic hepatitis C and HIV co-infection: recommendations from the HIV-HCV International Panel. *Aids.* 2002;16(6):813-28.
46. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-García J, Lazzarin A, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Eng J Med.* 2004;351(5):438-50.
47. Katzenstein DA, Hammer SM, Hughes MD, Gundacker H, Jackson JB, Fiscus S, et al. The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIV-infected adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimeter. *N Eng J Med.* 1996;335(15):1091-8.
48. Witt DJ, Kemper M, Stead A, Ginocchio CC, Caliendo AM. Relationship of incremental specimen volumes and enhanced detection of human immunodeficiency virus type 1 RNA with nucleic acid amplification technology. *J Clin Microbiol.* 2000;38(1):85-9.
49. Mulder J, McKinney N, Christopherson C, Sninsky J, Greenfield L, Kwok S. Rapid and simple PCR assay for quantitation of human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma: application to acute retroviral infection. *J Clin Microbiol.* 1994;32(2):292-300.
50. Foulongne V, Montes B, Didelot-Rousseau M-N, Segondy M. Comparison of the LCx human immunodeficiency virus (HIV) RNA quantitative, RealTime HIV, and COBAS AmpliPrep-COBAS TaqMan assays for quantitation of HIV type 1 RNA in plasma. *J Clin Microbiol.* 2006;44(8):2963-6.
51. Revets H, Marissens D, De Wit S, Lacor P, Clumeck N, Lauwers S, et al. Comparative evaluation of NASBA HIV-1 RNA QT, AMPLICOR-HIV monitor, and QUANTIPLEX HIV RNA assay, three methods for quantification of human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma. *J Clin Microbiol.* 1996;34(5):1058-64.
52. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. *AIDSinfo*; 2013.

53. Balakrishnan P, Solomon S, Kumarasamy N, Mayer KH. Low-cost monitoring of HIV infected individuals on highly active antiretroviral therapy (HAART) in developing countries. *Indian J Med Res.* 2005;121(4):345-55.
54. Yee HS, Chang MF, Pocha C, Lim J, Ross D, Morgan TR, et al. Update on the management and treatment of hepatitis C virus infection: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program Office. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(5):669-89; quiz 90.
55. Franciscus A. A Guide to: HIV/HCV Coinfection. San Francisco: HCV advocate; 2012.
56. Jung KS, Kim SU. Clinical applications of transient elastography. *Clin Mol Hepatol.* 2012;18(2):163-73.
57. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Sato T, Ohki T, Goto T, et al. Assessing liver tumor stiffness by transient elastography. *Hepatol Int.* 2007;1(3):394-7.
58. Echosens. Clinical Handbook Fibroscan. 2010:1-19. Available from : <http://asp-indus.secure-zone.net/v2/index.jsp?id=955/1196/3607&lng=en>
59. Maric D, Klasnja B, Filipovic D, Brkic S, Ruzic M, Bugarski V. Minimal hepatic encephalopathy in patients with decompensated liver cirrhosis. *Acta Clin Croat.* 2011;50(3):375-80.
60. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2011;55(2):245-64.
61. Omata M, Kanda T, Yu M, Yokosuka O, Lim S, Jafri W, et al. APASL consensus statements and management algorithms for hepatitis C virus infection. *Hepatol Int.* 2012.
62. Gad YZ, Zaher AA, Moussa NH, El-desoky AE, Al-Adarosy HA. Screening for minimal hepatic encephalopathy in asymptomatic drivers with liver cirrhosis. *Arab J Gastroenterol.* 2011;12(2):58-61.
63. Ramanathan S, Cheng A, Mittan A, Ebrahimi R, Kearney BP. Absence of clinically relevant pharmacokinetic interaction between ribavirin and tenofovir in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 2006;46(5):559-66.
64. Schering Corporation. Rebetol US Prescribing Information. November 2009. Available from : https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/r/rebetol/rebetol_pi.pdf.
65. Solas C, Pambrun E, Winnock M, Salmon D, Poizot-Martin I, Dominguez S, et al. Ribavirin and abacavir drug interaction in HIV-HCV coinfecting patients: fact or fiction? *Aids.* 2012;26(17):2193-9.
66. Amorosa VK, Slim J, Mounzer K, Bruno C, Hoffman-Terry M, Dorey-Stein Z, et al. The influence of abacavir and other antiretroviral agents on virologic response to hepatitis C virus therapy among antiretroviral-treated HIV-infected patients. *Antivir Ther.* 2010;15(1):91.
67. Kasserra C, Hughes E, Treitel M, Gupta S, O'Mara E, editors. Clinical pharmacology of boceprevir: Metabolism, excretion, and drug-drug interactions. Program and abstracts of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) Boston, MA; 2011.
68. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet.* 2010;376(9742):705-16.

69. Merck Sharp & Dohme Ltd. Victrelis Summary of Product Characteristics. March 2012. Available from : [http:// www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf).
70. Hulskotte EG, Feng HP, Bruce RD, Webster LR, Xuan F, Lin WH, et al. Pharmacokinetic interaction between HCV protease inhibitor boceprevir and methadone or buprenorphine in subjects on stable maintenance therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27:169-70.
71. Van Heeswijk R, Vandevoorde A, Boogaerts G, Vangeneugden T, De Paepe E, Polo R, et al., editors. Pharmacokinetic interactions between ARV agents and the investigational HCV protease inhibitor TVR in healthy volunteers. Program and abstracts of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) Boston, MA; 2011.
72. Van Heeswijk R, Gysen V, Boogaerts G, De Paepe E, Vangeneugden T, De Backer K, editors. The pharmacokinetic interaction between tenofovir disoproxil fumarate and the investigational HCV protease inhibitor telaprevir. 48th Annual ICCAC/IDSA 46th Annual Meeting, Washington DC; 2008.
73. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2009;360(18):1827-38.
74. Janssen-Cilag Ltd. Incivo Summary of Product Characteristics. March 2012. Available from :http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf.
75. Garg V, Chandorkar G, Yang Y, Adda N, McNair L, Alves K, editors. The effect of CYP3A inhibitors and inducers on the pharmacokinetics of telaprevir. 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of Hepatitis Therapy, Cambridge, MA; 2011.
76. Garg V, Luo X, McNair L, van Heeswijk R, Kauffman R. The effect of low-dose ritonavir on the pharmacokinetics of the investigational HCV protease inhibitor telaprevir in healthy volunteers. Group. 2011;5500:6000.
77. Van Heeswijk R, Vandevoorde A, Verboven P, Boogaerts G, De Paepe E, Van Solingen-Ristea R, et al. The pharmacokinetic interaction between methadone and the investigational HCV protease inhibitor telaprevir. *J Hepatol*. 2011;54:S491-S2.
78. Schering Corporation. PegIntron US Prescribing Information. January 2010. Available from :http://depts.washington.edu/hepstudy/presentations/uploads/67/hcv_rx_peg_2bmaster.pdf.
79. Weinhardt LS, Carey MP, Johnson BT, Bickham NL. Effects of HIV counseling and testing on sexual risk behavior: a meta-analytic review of published research, 1985-1997. *Am J Public Health*. 1999;89(9):1397-405.
80. Makhunga-Ramfolo N, Chidarikire T, Farirai T, Matji R. Provider-initiated counselling and testing (PICT): An overview. *SAJHIVMED*. 2011;12(2):6, 8, 10, 1.
81. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009;49(4):1335-74.
82. Gerbert B, Danley DW, Herzig K, Clanon K, Ciccarone D, Gilbert P, et al. Reframing" prevention with positives": incorporating counseling techniques that improve the health of HIV-positive patients. *AIDS Patient Care STDS*. 2006;20(1):19-29.

PETUNJUK KLINIS KOINFEKSI HIV DAN VIRUS HEPATITIS B

2014

BAB I

EPIDEMIOLOGI DAN PERJALANAN ALAMIAH KOINFEKSI HIV DAN VIRUS HEPATITIS B

I.1. Epidemiologi

I.1.a. Epidemiologi Infeksi Virus Hepatitis B pada HIV di Dunia

Koinfeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) dengan virus hepatitis B (VHB) menjadi masalah yang banyak dijumpai di dunia.¹ Terdapat sekitar 350 juta penderita (5-7% dari populasi di dunia) dengan monoinfeksi VHB dan setiap tahunnya sebanyak 600.000 (0,2%) yang berkembang menjadi karsinoma hepatoselular (KHS). Negara Asia Tenggara dan Afrika termasuk dalam negara dengan endemik tinggi infeksi virus hepatitis B, didapatkan sekitar 70%-90% dari total populasinya terinfeksi virus hepatitis B.² Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2007, menunjukkan prevalensi nasional hepatitis B klinis adalah sebesar 0,6%. Sebanyak 13 provinsi di Indonesia memiliki prevalensi di atas nasional dan tertinggi di provinsi Sulawesi Tengah dan Nusa Tenggara Timur.³ Sebanyak 70% pasien HIV terbukti mengalami infeksi hepatitis B akut maupun kronik dan didapatkan 5-10% pasien HIV terbukti mengalami infeksi hepatitis B kronik, yang dibuktikan dengan hasil pemeriksaan HBsAg yang positif selama lebih dari 6 bulan. Infeksi VHB merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien HIV di dunia.⁴ Angka bersihan spontan VHB pasien koinfeksi HIV-VHB lebih sedikit dibandingkan dengan monoinfeksi VHB. Berbeda dengan pasien monoinfeksi VHB, hanya 50% dari pasien VHB dengan HIV yang mengalami klirens spontan. Oleh karena itu, 5-10% pasien VHB dengan HIV akan mengalami infeksi kronik, atau 10 kali lebih tinggi dibandingkan populasi sehat

I.1.b. Epidemiologi Infeksi Virus Hepatitis B pada HIV di Indonesia

Berdasarkan laporan global UNAIDS tahun 2013, Indonesia menjadi salah satu negara dengan peningkatan angka kejadian infeksi HIV tertinggi di Asia. Data Riskesdas tahun 2012 menunjukkan estimasi prevalensi HIV di Indonesia sebesar 591.823. Diproyeksikan angka ini akan terus meningkat pada tahun 2025, dengan peningkatan terbesar pada populasi perempuan dan lelaki berhubungan seks dengan lelaki (LSL). Adanya kesamaan cara penyebaran infeksi HIV dengan virus hepatitis B (VHB) menyebabkan tingginya angka kejadian koinfeksi HIV-VHB. Data dari klinik UPT HIV Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo tahun 2004-2009 menunjukkan angka kejadian koinfeksi yang tinggi. Pada studi terhadap 3.613 pasien yang baru terdeteksi HIV, ditemukan HBsAg positif sebesar 11,7%. Selain itu, data di tempat yang sama didapatkan hepatitis B *occult* sebesar 25 (8,1%) dari 309 sampel HBsAg negatif.³

I.2. Transmisi Infeksi

Moda transmisi infeksi virus hepatitis B pada pasien dengan HIV adalah melalui kontak darah, baik melalui kontak seksual, injeksi jarum suntik maupun transmisi vertikal. Setiap negara dimungkinkan memiliki moda penularan yang berbeda. Studi yang dilakukan terhadap populasi di negara Asia dan Afrika menunjukkan infeksi VHB kronik pada populasi HIV melalui transmisi vertikal pada pajanan awal kehidupan.¹ Angka kejadian koinfeksi HIV-VHB melalui perinatal di negara Asia mencapai 90%, lebih tinggi dibandingkan dengan negara Amerika dan Eropa, di mana mayoritas transmisi HIV-VHB pada negara tersebut terjadi melalui infeksi seksual LSL. Di Indonesia, koinfeksi HIV-VHB ditemukan lebih banyak pada populasi LSL, mungkin disebabkan karena tingginya tingkat transmisi vertikal monoinfeksi hepatitis B, sehingga banyak bayi laki-laki yang telah terinfeksi hepatitis B sejak di dalam kandungan. Oleh karena itu, transmisi koinfeksi HIV-VHB melalui hubungan LSL menjadi lebih tinggi. Tidak ditemukan perbedaan cara transmisi antara populasi pasien dengan koinfeksi HIV-VHB dan monoinfeksi VHB.⁵

Tabel 1.1. Transmisi infeksi virus hepatitis B berdasarkan studi di negara Barat ³

Cara transmisi		Besar populasi
Kontak seksual	Heteroseksual	4-6%
	Lelaki berhubungan seks dengan lelaki (LSL)	9-17%
Transmisi vertikal	Penularan dari ibu ke anak pada kehamilan dan kelahiran (perinatal)	10-90%
Parenteral	Pengguna narkoba dengan jarum suntik	7-10%

I.3. Peran Koinfeksi

I.3.a. Peran HIV pada Perjalanan Alamiah VHB

Pada pasien hepatitis B kronik, adanya koinfeksi dengan HIV secara bermakna dapat mempengaruhi perjalanan alamiah virus hepatitis B. Pasien dengan infeksi HIV dan VHB kronik memiliki DNA VHB yang lebih tinggi dan kemungkinan klirens spontan VHB yang lebih rendah.¹ Adanya HIV berperan dalam meningkatkan resiko terjadinya sirosis hati pasien dengan hepatitis B kronik, sehingga pada akhirnya penyakit hati berperan sebagai penyebab terbesar kematian pasien dengan HIV, khususnya setelah ditemukannya terapi antiretroviral/*antiretroviral therapy* (ART).^{1, 6-8} Adanya HIV juga meningkatkan risiko pasien dengan infeksi hepatitis B kronik mengalami karsinoma hepatoselular.⁶⁻⁸ Pasien koinfeksi HIV-VHB memiliki risiko mortalitas akibat penyakit hati sebesar 2-3 kali lipat dibandingkan dengan pasien monoinfeksi HIV dan 17 kali lipat dibandingkan dengan pasien monoinfeksi VHB. Tingginya angka morbiditas dan mortalitas terkait penyakit hati pada pasien dengan koinfeksi HIV-VHB mungkin disebabkan oleh beberapa hal, yaitu:

- Peningkatan replikasi virus hepatitis B
Pada pasien koinfeksi HIV-VHB, virus hepatitis B dengan kondisi imunokompromais berat mungkin mempengaruhi secara langsung efek sitopatik tetapi jarang terjadi dan dapat menyebabkan suatu kondisi yang unik yaitu *fibrosing cholestatic hepatitis*. Kondisi tersebut berhubungan dengan tingginya kadar DNA VHB.
- Penurunan kejadian klirens spontan HBeAg
Pada pasien koinfeksi HIV-VHB mengalami penurunan kejadian klirens spontan lima kali lipat dibandingkan monoinfeksi VHB.
- Peningkatan risiko infeksi hepatitis B kronik
Setelah terinfeksi virus hepatitis B, pasien HIV mempunyai risiko enam kali lipat untuk terjadinya infeksi hepatitis B kronik. Berdasarkan studi retrospektif yang dilakukan oleh Bodsworth et al. dari 77 pasien yang terdiagnosa hepatitis B kronik, didapatkan 31 pasien yang sebelumnya telah terinfeksi HIV. Dari pasien HIV, 23% berkembang menjadi hepatitis B kronik dibandingkan dengan 4% dari pasien yang tidak terinfeksi HIV. Dengan catatan, nilai hitung rata-rata sel T CD4+ lebih rendah pada pasien terinfeksi HIV yang berkembang menjadi hepatitis B kronik dibandingkan dengan pasien HIV yang tidak berkembang menjadi hepatitis B kronik.⁹
- Peningkatan progresi penyakit hati
Etiologi mengenai peningkatan progresi penyakit hati pada pasien koinfeksi HIV-VHB masih belum jelas, mungkin berkaitan dengan faktor-faktor seperti *flare* terkait restorasi imun, toksisitas antiretroviral, peningkatan patogenisitas VHB, dan kemungkinan secara langsung efek HIV terhadap fibrosis.⁹

I.3.b. Peran VHB pada Perjalanan Alamiah HIV

Hingga saat ini, data yang dikumpulkan terkait peran VHB dalam perjalanan alamiah HIV masih kontroversial.^{1, 10} Beberapa studi menunjukkan adanya peranan VHB dalam perjalanan alamiah HIV yaitu meningkatkan replikasi virus HIV sehingga mempercepat HIV menjadi AIDS, meningkatkan hepatotoksik akibat terapi antiretroviral (ARV), menurunkan CD4 pada pasien dengan

sirosis dan hipersplenisme.¹¹ Namun, berdasarkan studi terbaru menunjukkan tidak ada data yang kuat bahwa VHB memiliki pengaruh dalam respons HIV terhadap ARV, perkembangan HIV menjadi AIDS dan menurunkan CD4.^{5-7, 12}

Rangkuman
• Sebanyak 70% pasien HIV terbukti mengalami infeksi hepatitis B akut maupun kronik • Infeksi VHB menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas pasien HIV di dunia • Pasien HIV dengan infeksi VHB akut memiliki risiko 10 kali lipat lebih tinggi untuk mengalami infeksi kronik dibandingkan dengan pasien dengan monoinfeksi VHB • Kesamaan cara penyebaran infeksi HIV dengan virus hepatitis B (VHB) menyebabkan tingginya angka kejadian koinfeksi HIV-VHB • Moda transmisi infeksi VHB pada pasien HIV adalah melalui kontak darah (kontak seksual dan injeksi jarum suntik) dan transmisi vertikal • Koinfeksi HIV-VHB ditemukan lebih banyak pada populasi LSL di Indonesia • HIV memiliki peran bermakna dalam perjalanan alamiah virus hepatitis B. Pasien koinfeksi HIV-VHB memiliki DNA VHB yang lebih tinggi dan kemungkinan bersihan spontan VHB yang lebih rendah serta meningkatkan risiko terjadinya sirosis hati dan karsinoma hepatoselular. • Peran hepatitis B dalam perjalanan alamiah HIV masih kontroversial

BAB II

DIAGNOSIS DAN TATALAKSANA

II.1. Diagnosis

II.1.a. Penilaian Risiko HIV dan Diagnosis HIV AIDS pada Pasien dengan VHB

Dapat dilihat pada bab sebelumnya.

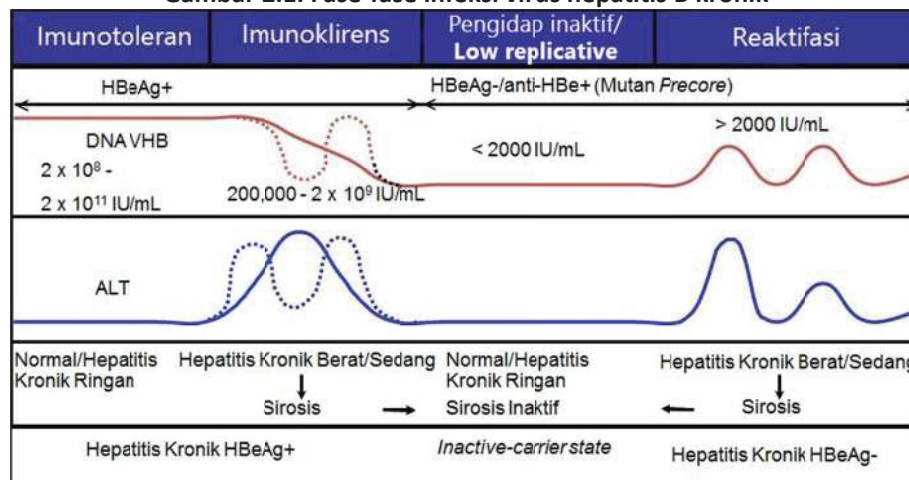
Koinfeksi lain

Skrining antibodi virus hepatitis C (VHC) dan hepatitis A (IgG antibodi hepatitis A) harus dilakukan pada setiap pasien dengan koinfeksi HIV dan hepatitis B. Bila tidak ditemukan adanya infeksi lama maka dapat diberikan vaksin virus hepatitis A (VHA). Vaksinasi terhadap virus hepatitis C hingga saat ini belum ditemukan.

II.1.b. Penilaian Risiko VHB dan Diagnosis Hepatitis B pada Pasien yang Terinfeksi HIV

Semua pasien dengan HIV dilakukan pemeriksaan HBsAg. Pasien dengan HBsAg positif harus dilakukan pemeriksaan HBeAg, hitung jumlah virus DNA VHB, pemeriksaan fungsi hati seperti enzim transaminase, waktu protrombin/ *Prothrombin time* (PT), dan trombosit. Pemeriksaan ini digunakan untuk menilai kondisi hati sebelum terapi dan juga menentukan waktu dimulainya terapi. Pasien dengan HBsAg negatif dianjurkan dilakukan pemeriksaan antibodi HBe dan antibodi HBs untuk menilai ada atau tidak adanya infeksi di masa lampau. Pasien dengan antibodi HBe memiliki risiko mengalami reaktivasi, khususnya pada keadaan immunosupresi.

Gambar 2.1. Fase-fase infeksi virus hepatitis B kronik



Pemahaman yang jelas mengenai perjalanan alamiah infeksi VHB kronik dan hasil interpretasi hasil pemeriksaan serologis VHB diperlukan sebelum memulai terapi. Terdapat empat fase pada infeksi VHB kronik, yaitu:

- Fase imunotoleran
Fase ini ditandai dengan kadar DNA VHB yang tinggi dengan kadar *alanin aminotransferase* (ALT) yang normal,
- Fase imunoklirens
Pada fase ini terjadi perlawanan terhadap virus oleh sistem imun, sehingga terjadi fluktuasi nilai ALT dan DNA VHB,
- Fase pengidap inaktif/ *Low replicative*
Fase ini ditandai dengan DNA VHB yang rendah ($< 2 \times 10^3$ IU/mL), nilai ALT normal dan kerusakan hati minimal,

- Fase reaktifasi
Pasien pada fase pengidap inaktif dapat mengalami fase reaktifasi, dimana DNA VHB kembali naik mencapai $>2 \times 10^3$ IU/mL dan inflamasi hati kembali terjadi.

II.1.C. Pemeriksaan Virus Hepatitis B (VHB)

A. Pemeriksaan Klinis Untuk Gejala Penyakit Hati Lanjut

Pemeriksaan klinis untuk gejala adanya penyakit hati sangat diperlukan. Ada atau tidak adanya sirosis menjadi kunci untuk strategi pengobatan pada pasien koinfeksi HIV-VHB. Gejala sirosis meliputi:

- Pembesaran dan perubahan struktur hati,
- Hipertensi portal (ensefalopati hepatic, perdarahan saluran cerna, dan splenomegali),
- Terjadinya pelebaran kapiler darah superfisial (*spider naevi*), kemerahan pada telapak tangan (*palmar erythema*),
- Ikterus, asites, dan edema.

B. Pemeriksaan Tes Serologi dan Molekuler Untuk Status VHB

Pada pasien dengan koinfeksi HIV-VHB, petugas pelayanan kesehatan harus mengerti dalam menginterpretasi hasil tes serologi dengan demikian akan lebih mudah dalam menentukan terapi yang akan dipilih (tabel 2.2).

Tabel 2.2. Interpretasi Tes Serologi

Penanda	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc Total	IgM Anti HBc	HBeAg	Anti-HBe	DNA VHB
Masa Inkubasi	-	-	-	-	-	-	-
Infeksi Akut	+	-	+	+	±	-	+
Infeksi Lampau	-	+	+	-	-	±	-
Infeksi Kronik	+	-	+	±	±	±	+
Imunisasi	-	+	-	-	-	-	-

C. Biopsi Hati

Biopsi hati merupakan pemeriksaan yang sangat penting dalam diagnosis dan tatalaksana pasien dengan infeksi virus hepatitis B. Biopsi hati juga berperan penting dalam tatalaksana infeksi virus hepatitis B pada koinfeksi HIV-VHB. Melalui pemeriksaan biopsi, derajat nekroinflamasi yang terjadi pada sel hati dan kekakuan hati dapat diukur. Penjelasan mengenai biopsi hati yang lebih mendalam dapat dilihat pada bab sebelumnya. Pemeriksaan jaringan hati menggunakan biopsi hati sulit digunakan untuk pemantauan keberhasilan terapi. Oleh karena hal tersebut, dikembangkan berbagai metode non-invasif yang telah disebutkan pada bab sebelumnya. Namun, terdapat perbedaan nilai AUC pemeriksaan *AST to Platelet Ratio Index* (APRI) dan Fibroscan antara koinfeksi HIV-VHB dengan koinfeksi HIV-VHB. Suatu studi meta analisis dilakukan terhadap 9 studi untuk menilai kemampuan skor APRI untuk menilai derajat fibrosis hati pada pasien dengan koinfeksi HIV-VHB. Studi menunjukkan nilai *Area Under the Curve* (AUC) untuk derajat fibrosis F3 dan F4 adalah 0,79 and 0,75. Nilai ambang batas 0,5 menunjukkan sensitifitas sebesar 84% dan spesifisitas sebesar 41%. Nilai ambang batas sebesar 1,5 menurunkan sensitifitas sebesar 49% dan meningkatkan spesifisitas sebesar 84%. Nilai *Area Under an ROC Curve* (AUROC) kurang dari 80% menunjukkan penggunaan skor APRI belum dapat menggantikan teknik biopsi hati sepenuhnya.¹³

Meskipun metode di atas belum dapat menggantikan biopsi hati, elastografi transien (ET) banyak digunakan dalam diagnosis dan pemantauan derajat fibrosis hati pada pasien hepatitis B

maupun C karena memiliki sensitifitas, spesifisitas, maupun *Area Under the Curve* (AUC) yang cukup baik. Selain itu, pemeriksaan ini bersifat non-invasif dan tidak memerlukan waktu yang lama, sehingga lebih mudah digunakan untuk memantau derajat fibrosis hati pada pasien hepatitis B maupun C yang mendapatkan tatalaksana antivirus. Mekanisme pemeriksaan ET dapat dilihat pada bab sebelumnya membahas koinfeksi HIV dan VHB.

Selain pada pasien dengan monoinfeksi hepatitis B dan hepatitis C, penggunaan ET juga dapat diterapkan pada pasien koinfeksi HIV dan VHB. Studi yang dilakukan terhadap 62 pasien koinfeksi HIV dan VHB dilakukan untuk membandingkan kemampuan diagnostik ET dengan biopsi hati sebagai standar baku emas. Hasil penelitian menunjukkan nilai AUC yang baik untuk setiap derajat fibrosis hati, di mana nilai AUROC untuk $F \geq 2$ sebesar 0,85, $F \geq 3$ sebesar 0,92, dan $F4$ sebesar 0,96. Nilai optimal untuk setiap derajat fibrosis ($\geq F2$, $\geq F3$, dan $F4$) berturut-turut sebesar 5,9; 7,6; dan 9,3. Sensitifitas untuk setiap derajat fibrosis menggunakan ET juga baik, dengan nilai untuk setiap derajat fibrosis berturut-turut adalah 81%, 85%, dan 92%.¹⁴

Selain pemeriksaan di atas, diperlukan pemeriksaan lain untuk menilai progresivitas kerusakan hati. Diperlukan pemeriksaan fisik dan laboratorium yang menyeluruh untuk menilai ada atau tidaknya sirosis, selain pemeriksaan biopsi. Penghitungan skor Child Pugh dapat dilihat pada bab sebelumnya.

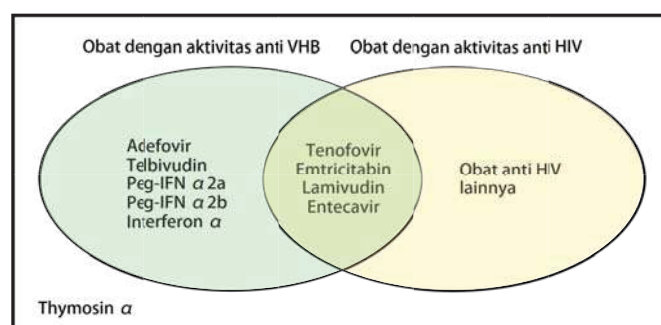
D. Evaluasi Komorbid

Dapat dilihat pada bab sebelumnya.

II.2. Tatalaksana Pasien Koinfeksi Hepatitis B dan HIV

Tujuan tatalaksana pada pasien koinfeksi HIV-VHB adalah menurunkan progresivitas berkembangnya sirosis, mencegah dekompensasi hati, mencegah terjadinya karsinoma hepatoselular. Target terapi koinfeksi HIV-VHB adalah menekan secara efisien dan persisten replikasi VHB dan menghentikan progresivitas penyakit, baik komplikasi maupun kematian yang terkait penyakit hati.^{15, 16} Terapi antivirus untuk infeksi virus hepatitis B kronik pada pasien dengan koinfeksi HIV dan VHB dilakukan terus menerus seumur hidup.¹⁶ Hal ini disebabkan karena pasien dengan koinfeksi HIV dan VHB hanya memiliki kemungkinan kecil untuk mengalami serokonversi HBsAg dan munculnya antibodi HBs.¹⁶

Beberapa obat memiliki aktivitas anti HIV dan VHB. Hal ini dapat dilihat pada skema berikut:



Pemberian entecavir pada pasien HIV dengan infeksi VHB kronik yang tidak mendapatkan ARV dapat memicu mutasi M184V yang akhirnya menyebabkan resistensi terhadap lamivudin dan emtricitabin.⁶ Pada pasien dengan terapi VHB dan HIV diindikasikan, pilihan pengobatan VHB adalah dengan menggunakan tenofovir dengan kombinasi lamivudin atau emtricitabin.^{6-8, 15, 16} Apabila terjadi resistensi lamivudin, regimen terapi anti-HIV harus ditambah dengan tenofovir, atau mengganti salah satu NRTI dengan tenofovir.^{15, 17} Pemberian tenofovir pada koinfeksi VHB dan HIV memiliki hasil yang cukup baik, dengan supresi VHB DNA $>90\%$, hilangnya HBeAg pada 46% kasus, dan hilangnya HBsAg sebesar 12% pada kasus HBsAg positif setelah terapi selama 5 tahun.⁸

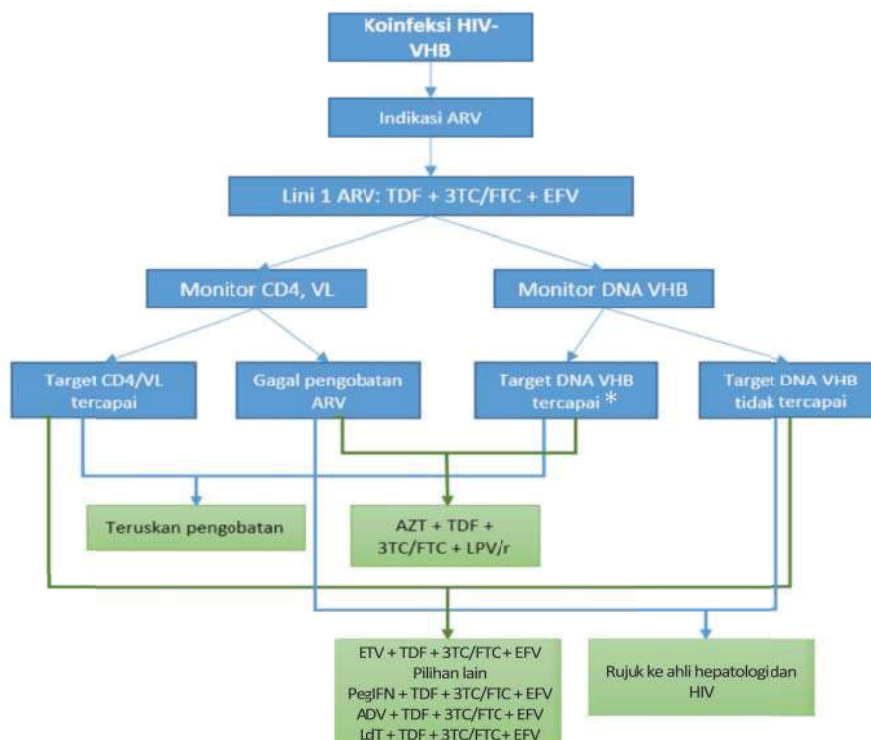
Penggunaan obat ini tidak boleh dihentikan, karena obat-obat tersebut merupakan ARV yang juga memiliki efek antivirus terhadap VHB, sehingga penghentian obat tersebut memicu terjadinya kerusakan hepatoselular akibat reaktivasi.⁶ Apabila oleh karena sesuatu sehingga tenofovir tidak dapat digunakan, alternatif terapi yang direkomendasi adalah menggunakan entecavir ditambah dengan antiretroviral yang aktif menekan replikasi VHB atau monoterapi peg-IFN atau adefovir dikombinasi dengan lamivudin atau emtricitabin atau telbivudin ditambah dengan antiretroviral yang juga aktif menekan replikasi VHB.⁶

Penggunaan telbivudin pada terapi koinfeksi HBV dan HIV termasuk di dalam rekomendasi yang dianjurkan oleh (American Association for the Study of Liver Diseases) AASLD, (European Association of Sinological Librarians) EASL, namun penelitian *in vitro* yang dilakukan oleh Lin et al. menunjukkan rendahnya aktifitas telbivudin terhadap HIV, sehingga memungkinkan penggunaan obat ini pada pasien HIV dengan risiko yang rendah akan munculnya resistensi HIV. Akan tetapi Low, et al. melaporkan hal sebaliknya, dimana terdapat pasien dengan nilai RNA HIV yang rendah setelah terapi kombinasi adefovir dan telbivudin. Nilai ini melonjak segera setelah penghentian telbivudin, sehingga dipikirkan mungkin telbivudin memiliki peran dalam terapi HIV.¹⁸

Penelitian lain dilakukan oleh Milazzo et al. terhadap 3 pasien koinfeksi HIV-VHB yang mendapatkan monoterapi telbivudin selama 6 bulan. Hasil penelitian menunjukkan kemampuan telbivudin yang cukup baik terhadap virus hepatitis B dan tidak adanya aktivitas terhadap HIV maupun resistensi genotipik terhadap obat ARV yang terjadi.¹⁹

Pasien dapat berada dalam kondisi dengan nilai DNA VHB dan anti-HBc positif serta derajat nekroinflamasi yang tinggi, namun HBsAg tidak terdeteksi. Kondisi ini disebut *occult* VHB. Oleh karena itu, diperlukan pemeriksaan HBsAg dan anti-HBC, dan hitung muatan virus DNA VHB pada seluruh pasien dengan HIV. Pasien dengan seluruh hasil pemeriksaan negatif, dianjurkan untuk mendapatkan vaksinasi hepatitis B, dengan kondisi nilai CD4 lebih dari 200 sel/mm³.

Panduan susunan tatalaksana dapat dilihat pada gambar dan tabel di bawah ini:²⁰



*Saat ini belum dilaporkan kegagalan terapi hepatitis B dengan tenofovir. TDF = tenofovir, EFV = efavirenz, PegIFN = pegylated interferon, ADV = adefovir, LPV/r = lopinavir/ritonavir, 3TC = lamivudin, FTC = emtricitabine, ETV = entecavir, LdT = telbivudine, AZT = zidovudin

Tabel 2.5. Dosis obat antiretroviral untuk remaja dan dewasa.

Nama generik	Dosis
<i>Nucleoside reverse-transcriptase inhibitor (NRTI)</i>	
Emtricitabin (FTC)	1 x 200 mg
Lamivudin (3TC)	2 x 150 mg atau 1 x 300 mg
<i>Nucleotide reverse-transcriptase inhibitor (NtRTI)</i>	
Tenofovir (TDF)	1 x 300 mg
Adefovir (ADV)	1 x 10 mg
<i>Non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor (NNRTI)</i>	
Efavirenz (EFV)	1 x 600 mg

Target terapi dalam pengobatan koinfeksi HIV-VHB adalah kadar DNA VHB kurang dari 60 IU/mL (<300 kopi/mL) setelah pengobatan selama 24 minggu dan selama monitor selang 6 bulan DNA VHB tidak terdeteksi.

2.3. Interaksi Obat

Berikut adalah tabel yang menunjukkan berbagai interaksi obat NRTI (*nucleoside reverse transcriptase inhibitors*) dengan obat lainnya :

Tabel 2.6. Interaksi antar obat hepatitis B dan HIV

	Adefovir	Telbivudin	Peg-interferon alfa
Obat Hepatitis B			
Adefovir	-		
Telbivudin		-	
PEG-interferon alfa			-
HIV NRTI			
Tenofovir			
Zidovudin		N/A	
Stavudin		N/A	
Lamivudin			
Abacavir		N/A	
Emtricitabin		N/A	
HIV NNRTI			
Efavirenz		N/A	
Nevirapin		N/A	

HIV PI			
Lopinavir		N/A	
Ritonavir			
Opioid			
Metadon	N/A	N/A	

-  = kedua obat tidak boleh diberikan bersama (ada bukti klinis dan/atau tertulis di label)
 = kedua obat tidak boleh diberikan bersama (secara teoritis, belum ada bukti klinis/tidak tertulis di label)
 = mungkin terjadi interaksi; perlu pemantauan ketat, pengaturan dosis atau perubahan waktu pemberian obat (ada bukti klinis dan/atau tertulis di label)
 = mungkin terjadi interaksi; perlu pemantauan ketat, pengaturan dosis atau perubahan waktu pemberian obat (secara teoritis, belum ada bukti klinis/tidak tertulis di label)
 = tidak ada interaksi klinis yang signifikan (ada bukti klinis)
 = tidak ada interaksi klinis yang signifikan (secara teoritis, belum ada bukti klinis)
 N/A = belum ada data

Keterangan interaksi:

Adefovir

- Telbivudin:** Pemberian adefovir (10 mg/hari) tidak mengubah farmakokinetik plasma *steady-state* telbivudin (600 mg/hari), dan sebaliknya. Koadministrasi kedua obat ditoleransi dengan baik.²⁴
Peg-IFN: Studi farmakokinetik PEG-interferon alfa menunjukkan variabilitas yang tinggi pada pemberian bersamaan dengan adefovir; hasil studi inkonklusif. Jalur eliminasi kedua obat memang berbeda namun disarankan monitor efek samping yang lebih ketat pada koadministrasi adefovir dan PEG-IFN alfa.²⁵
Tenofovir: Tidak ada perubahan farmakokinetik yang signifikan pada koadministrasi adefovir dan tenofovir. Namun, keduanya tidak direkomendasikan untuk diberikan bersama.^{25,26}
Lamivudin: Tidak ada interaksi signifikan pada koadministrasi adefovir 10 mg dan lamivudin 100 mg.²⁵
Nevirapin: Tidak ada interaksi signifikan pada koadministrasi adefovir 10 mg dan nevirapin.²⁵
Efavirenz: Tidak ada interaksi signifikan pada koadministrasi adefovir 10 mg dan efavirenz.²⁵
Ritonavir: Tidak ada perbedaan konsentrasi ritonavir yang bermakna signifikan antara grup terapi dengan dan tanpa adefovir. AUC adefovir tidak berbeda signifikan antara grup terapi dengan dan tanpa ritonavir.²⁷

Telbivudin

- Peg-IFN:** Uji klinis menunjukkan adanya peningkatan risiko neuropati perifer pada koadministrasi telbivudin dan peg-IFN; kedua obat ini dikontraindikasikan untuk diberikan bersamaan.^{28,29}
Adefovir: Farmakokinetik *steady-state* telbivudin tidak berubah pada koadministrasi dengan adefovir, dan sebaliknya.^{24,28}

- Lamivudin: Studi fase II menunjukkan respon terapi pada kombinasi telbivudin dan lamivudine lebih rendah dibandingkan monoterapi telbivudin. Tidak ada perubahan farmakokinetik yang signifikan pada kedua obat, namun keduanya dikontraindikasikan untuk diberikan bersamaan.^{24,28}
- Tenofovir: Farmakokinetik *steady-state* telbivudin tidak berubah pada koadministrasi dengan tenofovir, dan sebaliknya.^{28,30}

Peg-Interferon alfa

- Adefovir: Studi farmakokinetik PEG-interferon alfa menunjukkan variabilitas yang tinggi pada pemberian bersamaan dengan adefovir; hasil studi inkonklusif. Jalur eliminasi kedua obat memang berbeda namun disarankan monitor efek samping yang lebih ketat pada koadministrasi adefovir dan PEG-IFN alfa.²⁵
- Telbivudin: Uji klinis menunjukkan adanya peningkatan risiko neuropati perifer pada koadministrasi telbivudin dan peg-IFN; kedua obat ini dikontraindikasikan untuk diberikan bersamaan.^{28,29}
- Tenofovir: Telah dilaporkan kejadian gagalhati pada koinfeksi VHC-HIV dengan sirosis dalam pengobatan kombinasi tenofovir dan peg-IFN. Monitor gejala gagal hati dan anemia.³⁰
- Zidovudin: Terdapat risiko signifikan terjadinya anemia sehingga pemberian zidovudine bersama peg-IFN/RBV tidak dianjurkan.³⁰
- Stavudin: Insidens pankreatitis dan asidosis laktat mencapai 3% pada pemberian secara bersamaan dengan peg-IFN/RBV.³⁰
- Lamivudin: Tidak ada interaksi farmakokinetik namun telah dilaporkan kejadian gagal hati pada koinfeksi HIV-VHC dengan sirosis dalam pengobatan kombinasi lamivudin dan peg-IFN. Monitor gejala gagal hati dan anemia.³⁰
- Abacavir: Beberapa studi melaporkan respon terapi peg-IFN/RBV berkurang pada pemberian bersama abacavir, namun masih kontradiktif dengan hasil studi lain.³⁰
- Emtricitabin: Risiko gagal hati dilaporkan lebih tinggi pada pemberian bersamaan dengan peg-IFN/RBV. Pantau munculnya gejala gagal hati dan anemia.³⁰
- Metadon: Pemberian peg-IFN alfa-2a (180 mcg per minggu selama 4 minggu) pada pasien VHC dalam methadone maintenance therapy terbukti meningkatkan kadar metadon 10-15%. Tidak diketahui adanya signifikansi klinis. Pantau EKG rutin untuk deteksi adanya toksisitas metadon.³⁰

II.4. Kontraindikasi Obat

Kontraindikasi dari masing-masing obat untuk pengobatan koinfeksi HIV dan VHB adalah: ⁹

1. Kontraindikasi penggunaan IFN maupun Peg-IFN :
 - Kontraindikasi absolut :
 - Hamil dan menyusui
 - Penyakit hati terdekompensasi (meningkatkan risiko thrombopenia, kematian karena gagal hati atau sepsis);
 - Penyakit psikiatri tidak terkontrol
 - Leukopenia signifikan atau thrombositopenia (<50.000);
 - Penyakit arteri koroner tidak stabil, diabetes atau hipertensi; atau
 - Gangguan kejang tidak terkontrol
 - Kontraindikasi relatif :
 - Penyakit autoimun
 - Riwayat depresi atau penyakit psikiatri
2. Kontraindikasi adefovir (ADV) adalah hamil dan nefrotoksitas. Tidak ada data mengenai interaksi ADV dengan obat yang lain.

3. Kontraindikasi lamivudin (3TC) adalah hipersensitifitas dan terdapat interaksi lamivudin dengan cotrimoxazole, strontium-89 chloride, sulphametoxazole, trimethoprim. Lamivudin dikontraindikasikan untuk digabung dengan pemberian emtricitabine dikarenakan keduanya meningkatkan risiko untuk terjadinya *immune reconstitution syndrome*.
4. Kontraindikasi emtricitabin + tenofovir adalah penggunaan untuk profilaksis pada individu dengan HIV-1 positif atau dengan status yang tidak diketahui. Indikasi kombinasi emtricitabin dan tenofovir adalah hanya untuk pasien terinfeksi HIV dengan kombinasi regimen antiretroviral lainnya.
5. Kontraindikasi entecavir adalah hipersensitifitas.²¹ Namun perlu diperhatikan efek sampingnya yang dapat menyebabkan kematian yaitu asidosis laktat dan hepatomegali berat dengan steatosis. Pada pasien koinfeksi HIV-VHB yang tidak diterapi dengan antiretroviral, penggunaan entecavir masih tidak direkomendasikan karena berpotensi menyebabkan resistensi.

II.5. Pemantauan dan Evaluasi pada Pasien Koinfeksi HIV-VHB

II.5.a. Pemantauan hepatitis B

Tujuan dari pemantauan pasien selama terapi adalah untuk menilai keamanan penggunaan obat, ketaatan minum obat, dan respon terapi. Respon terapi hepatitis B yang baik ditandai dengan:

- Serum ALT yang tetap normal
- Kadar DNA VHB yang terus menurun (setidaknya menurun <1 log DNA VHB setelah 3 bulan terapi dan jumlah virus <200 IU/mL dalam waktu jangka panjang)

Pemantauan terapi dilakukan dengan jadwal sebagai berikut

	Sebelum Terapi	Bulan Pertama	Bulan Kedua	Bulan Ketiga	Setiap 3 bulan	Setiap 6 bulan
Serum ALT	✓	✓	✓	✓	✓	
Kadar DNA VHB	✓			✓		✓

Respons terapi hepatitis B pada pasien koinfeksi HIV-VHB serupa dengan monoinfeksi VHB, yang meliputi:

a. Complete Virological Response

Definisi *complete virologic response* adalah kadar DNA VHB kurang dari 60 IU/mL (<300 kopi/mL) setelah pengobatan selama 24 minggu. Untuk pasien dengan *complete virologic response*, terapi dilanjutkan dengan obat yang sama dan tetap dilakukan monitor selang 6 bulan.

b. Partial Virological Response

Definisi *partial virologic response* adalah kadar DNA VHB kurang dari 2000 IU/mL (<4 log₁₀ kopi/mL) setelah pengobatan selama 24 minggu. Pada pasien dengan respon parsial yang telah diterapi dengan obat yang *low genetic barrier* (contoh: lamivudine), ditambahkan obat kedua yang tidak *cross-resistant* untuk mencegah munculnya resistensi dan lonjakan virus. Pasien dengan respon parsial yang telah diterapi dengan obat yang *high genetic barrier* (contoh: entecavir) harus monitor ulang selang tiga bulan dan teruskan terapi selama 48 minggu. Pada pasien dengan respon parsial yang telah diterapi dengan DAA dan *high barrier* relatif (contoh: adefovir), harus monitor ulang selang tiga bulan, pengobatan dilanjutkan 48 minggu, jika setelah 48 minggu tetap hasilnya tidak adekuat maka harus mengganti terapi. Namun, jika setelah 48 minggu responnya menjadi komplik maka pengobatan diteruskan.

c. Inadequate Virological Response

Definisi *inadequate virologic response* adalah kadar DNA VHB lebih dari atau sama dengan 2000 IU/mL ($\geq 4 \log_{10}$ kopi/mL) setelah pengobatan selama 24 minggu. Pasien dengan respon yang tidak adekuat memerlukan penggantian terapi, jika masih tersedia dapat diberikan obat kedua yang tidak *cross-resistant*. Setelah penggantian terapi, monitor tetap dilanjutkan selang 3 bulan.

II.5.b. Monitor ARV

Hitung CD4 sebaiknya dimonitor tiap 3-6 bulan dan jumlah virus HIV (jika tersedia) dimonitor tiap 6 bulan.

II.5.c. Monitor Ketaatan Pasien dalam Mengonsumsi Obat

Pasien harus diberitahu oleh petugas pelayanan kesehatan mengenai efek samping dan toksisitas dari obat ARV sehingga pasien tidak menghentikan sendiri pengobatannya.

II.6. Hepatotoksisitas akibat ARV

Toksitas hati dapat terjadi pada pasien yang menerima NRTI, yang dapat menyebabkan mikrosteatosis berat dengan asidosis laktat. Kondisi ini berpotensi parah dengan tingkat kematian yang tinggi maka dalam keadaan tersebut disarankan mengganti dengan ARV yang lain.

Komplikasi terkait hati dapat terjadi akibat *flare* aktivitas VHB, diskontinuasi ARV, atau toksisitas ARV yang dapat mempengaruhi terapi HIV. Beberapa di antaranya adalah:²⁶

- FTC, 3TC, dan TDF juga memiliki aktivitas antiviral terhadap VHB. Diskontinuasi obat-obat ini dapat menyebabkan kerusakan hepatoselular yang berat akibat reaktivasi VHB.
- Entecavir aktif terhadap HIV. Penggunaan entecavir sebagai terapi VHB pada pasien koinfeksi tanpa ARV dapat menyebabkan mutasi seleksi pada M184V, menghasilkan resistensi terhadap 3TC dan FTC.⁶ Entecavir hendaknya hanya digunakan pada pasien dalam regimen ARV dengan virus tersupresi pada kasus koinfeksi HIV/VHB.
- Apabila 3TC digunakan sebagai obat tunggal pada koinfeksi, resistensi VHB terhadap 3TC ditemukan pada 40% kasus terapi 3TC setelah 2 tahun dan 90% setelah 4 tahun. 3TC dan FTC harus digunakan dalam kombinasi dengan anti-HBV lainnya.
- Rekonstitusi imun setelah inisiasi terapi HIV dan/atau HBV dapat menyebabkan peningkatan transaminase, karena VHB merupakan penyakit dipengaruhi oleh sistem imun.
- Beberapa ARV dapat menyebabkan peningkatan transaminase dan derajat serta progresinya lebih tinggi pada koinfeksi VHB. Pada koinfeksi, peningkatan transaminase dapat dikaitkan dengan serokonversi HBeAg akibat rekonstitusi imun, sehingga penyebab peningkatan ini harus dipastikan sebelum memutuskan untuk menghentikan terapi. Serokonversi harus dinilai dari kadar HBeAg, anti-Hbe dan DNA VHB.

II.7. Skrining Karsinoma Hepatoselular

Infeksi virus hepatitis B sangat berhubungan dengan berkembangnya menjadi kanker hati bahkan tanpa adanya sirosis. Rekomendasi dari PPHI menunjukkan pentingnya dilakukan skrining untuk karsinoma hepatoselular setiap 6-12 bulan dengan modalitas pemeriksaan alfa-fetoprotein (AFP) dan USG pada kelompok berisiko, termasuk pasien dengan hepatitis B kronik yang berusia lebih dari 30 tahun.²²

Rangkuman
Setiap pasien VHB dianjurkan untuk melakukan penilaian risiko dan diagnosis HIV mengingat adanya kesamaan moda transmisi
Skrining antibodi VHC dan hepatitis A harus dilakukan pada setiap pasien koinfeksi HIV-VHB.
Vaksinasi virus hepatitis A diberikan kepada pasien koinfeksi HIV-VHB yang tidak menunjukkan adanya infeksi lama virus hepatitis A untuk mencegah infeksi VHA
Semua pasien HIV perlu memeriksakan status infeksi VHB dengan pemeriksaan HBsAg
Pasien koinfeksi HIV-VHB perlu melakukan pemeriksaan HBeAg dan hitung jumlah virus DNA VHB untuk menentukan fase infeksi virus hepatitis B dan juga melakukan pemeriksaan fungsi hati untuk menilai kondisi hati sebelum terapi
Pemeriksaan serologi hepatitis B yang menyeluruh perlu dimengerti oleh seluruh petugas pelayanan kesehatan untuk menentukan status infeksi VHB pasien
Tata laksana pasien koinfeksi HIV-VHB memiliki tujuan untuk menurunkan progresifitas berkembangnya sirosis, mencegah dekompensasi hati, dan mencegah terjadinya karsinoma hepatoselular
Target terapi koinfeksi HIV-VHB adalah menekan secara efisiensi dan persisten replikasi VHB dan menghentikan progresifitas penyakit, baik komplikasi maupun kematian yang terkait penyakit hati
Terapi VHB pada pasien koinfeksi HIV-VHB dilakukan terus menerus seumur hidup karena kemungkinan kecil mengalami serokonversi HBsAg dan munculnya antibodi HBs
Target terapi dalam pengobatan koinfeksi HIV-VHB adalah kadar DNA VHB kurang dari 60 IU/mL setelah pengobatan selama 24 minggu dan selama monitor selang 6 bulan DNA VHB tidak terdeteksi
Pasien koinfeksi HIV-VHB dengan indikasi ARV mendapatkan terapi lini pertama untuk ARV berupa tenofovir + lamivudin/emtricitabine + efavirenz. Selain sebagai ARV, tenofovir juga menjadi terapi antivirus untuk hepatitis B. Hingga kini belum dilaporkan kegagalan terapi hepatitis B menggunakan tenofovir
Pasien koinfeksi HIV-VHB dengan indikasi ARV yang mendapatkan terapi lini pertama dan mencapai target DNA VHB (<60 IU/mL setelah pengobatan selama 24 minggu) namun target CD4/VL HIV tidak tercapai mendapatkan perubahan lini terapi menjadi zidovudine + tenofovir + lamivudine/emtricitabine + lopinavir yang didahului dengan pemberian ritonavir
Pada pasien HIV-VHB yang tidak mencapai target DNA VHB namun target CD4/VL HIV tercapai mendapatkan perubahan regimen terapi berupa entecavir + tenofovir + lamivudine/emtricitabine + efavirenz. Pilihan lain adalah dengan mengganti entecavir dengan pegylated interferon atau adefovir atau telbivudin
Apabila pada pasien HIV-VHB kedua target pengobatan hepatitis B dan HIV tidak tercapai, pasien segera dirujuk ke ahli hepatologi dan HIV
Perhatian khusus diperlukan dalam pemberian obat ARV, mengingat banyaknya interaksi dan kontraindikasi obat ARV dengan obat lainnya
Pemantauan dan evaluasi pasien koinfeksi HIV-VHB meliputi pemantauan terapi hepatitis B dan HIV
Pemantauan terapi hepatitis B meliputi efek samping penggunaan obat, ketaatan minum obat dan respons terapi. Skrining terhadap KHS juga perlu dilakukan setiap 6-12 bulan
Pemantauan terapi HIV meliputi peningkatan nilai hitung CD4, ketaatan pasien mengonsumsi obat, dan efek samping obat yang mungkin terjadi seperti hepatotoksitas

BAB III

PENCEGAHAN

Pasien dengan HBsAg yang positif perlu mendapatkan penyuluhan mengenai alur transmisi virus hepatitis B, karena VHB lebih infeksius dibandingkan HIV. Selain pasien, pasangan seksual, anggota keluarga yang tinggal serumah, anak-anak yang memiliki kontak erat dengan pasien, dan pemakai jarum suntik secara bersamaan dengan pasien perlu mendapatkan skrining VHB dan vaksinasi.^{6, 16}

Vaksinasi dilakukan pada pasien HIV yang tidak memiliki antibodi HBs, hasil pemeriksaan HBsAg negatif, dan tidak memiliki *occult* VHB. Meskipun demikian, hasil vaksinasi pada pasien HIV menunjukkan hasil yang kurang dibandingkan dengan pasien tanpa HIV, di mana pembentukan antibodi HBs yang protektif setelah vaksinasi hanya mencapai 18-71%, dibandingkan dengan 90% pada pasien yang tidak terinfeksi HIV.¹⁶ Selain itu, HIV juga dihubungkan dengan kecepatan penurunan titer antibodi HBs yang lebih cepat. Pemberian dosis vaksinasi 2 kali lipat dari dosis normal dihubungkan dengan peningkatan efektivitas dibandingkan dosis normal (20 mcg), yaitu 47% vs 34%.¹⁶ Pemberian vaksinasi memberikan efek terbaik pada pasien dengan hitung CD4 lebih dari 350 sel/mm³, namun pemberian vaksinasi tidak perlu menunggu hitung CD4 hingga mencapai batas tersebut, karena beberapa individu terbukti tetap dapat membentuk antibodi meskipun hitung CD4 rendah.¹⁶ Titer antibodi diperiksa 1-2 bulan setelah seri vaksinasi, dengan titer terbaik adalah ≥ 10 IU/L. Vaksinasi ulang dapat dilakukan apabila target tidak tercapai, dan revaksinasi dilakukan dengan dosis 2 kali lipat dari dosis normal.¹⁶

Edukasi Pasien

- Menjelaskan kepada pasien bahwa pasien harus berhenti mengonsumsi alkohol
- Menginstruksikan kepada pasien agar tidak menggunakan sikat gigi, gunting kuku, jarum suntik, dan alat-alat lainnya yang berisiko terjadi penularan untuk dipakai bersama-sama dengan orang lain maupun keluarga
- Keluarga terdekat pasien dianjurkan untuk vaksinasi hepatitis B
- Bagi pasien wanita hamil dianjurkan untuk melakukan konsultasi kepada dokter ahli hepatologi agar dapat menurunkan risiko penularan terhadap janin
- Menginstruksikan kepada pasien maupun dokter ahli di bidang lain untuk tidak menghentikan pengobatan hepatitis B tanpa melakukan konsultasi terlebih dahulu kepada dokter ahli hepatologi karena dapat memicu eksaserbasi akut (*flare*).²³

Rangkuman
• Pasien dengan HBsAg positif perlu mendapatkan penyuluhan mengenai alur transmisi virus hepatitis B
• Pasangan seksual, anggota yang tinggal serumah, dan anak dengan kontak erat dengan pasien dengan HBsAg positif, serta pemakai jarum suntik bersamaan dengan pasien perlu mendapatkan skrining VHB dan vaksinasi VHB
• Vaksinasi VHB pada pasien HIV yang tidak memiliki infeksi VHB dianjurkan untuk dilakukan, meskipun efek protektif berkurang dibandingkan dengan pasien tanpa HIV

DAFTAR PUSTAKA

1. Luetkemeyer A. Hepatitis B and HIV Coinfection: University of California; 2010 [updated October 2010; cited 2014 10 February]. Available from: <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-05-03-04>.
2. Zuckerman AJ. Hepatitis Viruses. Baron S, editor. Galveston: The University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996.
3. Scientific Committee on AIDS and STI (SCAS) Hongkong. Recommendation on the management of human immunodeficiency virus and hepatitis B infection. In: Health Do, editor. Hongkong: Center for health protection; 2008.
4. Wandeler G, Gsponer T, Bihl F, Bernasconi E, Cavassini M, Kovari H, et al. Hepatitis B virus infection is associated with impaired immunological recovery during antiretroviral therapy in the Swiss HIV cohort study. *J Infect Dis*. 2013;208(9):1454-8.
5. Lacombe K, Rockstroh J. HIV and viral hepatitis coinfections: advances and challenges. *Gut*. 2012;61:47-58.
6. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. 2013. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
7. European Association For The Study Of The L. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2012;57(1):167-85.
8. Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, Chan HLY, Chien RN, Liu CJ, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int*. 2012;531-561.
9. Cowie B, Dore G, Sasadeusz J, editors. Co-infection: HIV & Viral Hepatitis, A Guide for Clinical Management. 4th ed. Darlinghurst: Australasian Society for HIV Medicine (ASHM); 2010.
10. Arbune M, Georgescu C. Characteristics of Hepatitis B and Disease Evolution in HIV-Positive Paediatric Patients in Romania. *Balkan Med J*. 2013;30:263-7.
11. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected pregnant women and prevention of perinatal. *AIDSinfo*; 2013.
12. Fix OK, Locarnini SA, Peters MG. Virology and clinical management of hepatitis B and HIV coinfection. 2007;11:20-7.
13. Jin W, Lin Z, Xin Y, Jiang X, Dong Q, Xuan S. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis B-related fibrosis: a leading meta-analysis. *BMC gastroenterology*. 2012;12:14.
14. Miallhes P, Pradat P, Chevallier M, Lacombe K, Bailly F, Cotte L, et al. Proficiency of transient elastography compared to liver biopsy for the assessment of fibrosis in HIV/HBV-coinfected patients. *J Viral Hepat*. 2011;18(1):61-9.
15. Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia. Konsensus Nasional Penatalaksanaan Hepatitis B di Indonesia. Jakarta: Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia; 2012.
16. Luetkemeyer A. Hepatitis B and HIV Coinfection: University of California; 2010 [updated October 2010; cited 2014 10 February]. Available from: <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-05-03-04>.

17. Born P, Rosch T, Triptrap A, Frimberger E, Allescher HD, Ott R, et al. Long-term results of percutaneous transhepatic biliary drainage for benign and malignant bile duct strictures. *Scand J Gastroenterol*. 1998;33(5):544-9.
18. Lin K, Karwowska S, Lam E, Limoli K, Evans TG, Avila C. Telbivudine Exhibits No Inhibitory Activity against HIV-1 Clinical Isolates In Vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;2670-3.
19. Milazzo L, Caramma I, Lai A, Violin M, De Maddalena C, Cesari M, et al. Telbivudine in the treatment of chronic hepatitis B: experience in HIV type-1-infected patients naive for antiretroviral therapy. *Antivir Ther*. 2009;14(6):869-72.
20. Keefe EB, Zeuzem S, Koff RS, Dieterich DT, Esteban-Mur R, Gane EJ, et al. Report of an international workshop: Roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(8):890-7.
21. National Institutes of Health HHS. Daily med current medication information Bethesda: Squibb & Sons; 2014. Available from: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=046e61c9-9298-4b2e-b76e-b26b81fec20>.
22. Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia. Konsensus Nasional Penatalaksanaan Hepatitis B di Indonesia. Akbar N, editor. Jakarta: PPHI; 2012.
23. Fox R. Hepatitis B Infection. In: Services USDoHaH, editor. United States of America: HRSA; 2011.
24. Zhou XJ, Fielman B, Lloyd D. Pharmacokinetics of telbivudine in healthy subjects and absence of drug interaction with lamivudine or adefovir dipivoxil. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2309-15.
25. Gilead Sciences Inc. Hepsera: Summary of Product Characteristics and US Prescribing Information. Oktober 2009. Available from: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/12438/SPC/Hepsera+10+mg+tablets/>.
26. Kearney B, Ramanathan S, Cheng A. Systemic and renal pharmacokinetics of adefovir and tenofovir upon coadministration. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 935-940.
27. Fletcher C, Acosta E, Cheng H. Competing drug-drug interactions among multidrug antiretroviral regimens used in the treatment of HIV infected subjects: ACTG 884. *AIDS* 2000; 14: 2495-2501.
28. Novartis Pharmaceuticals. Tyzeka: US Prescribing Information. Desember 2011. Available from: <https://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/tyzeka.pdf>.
29. Roche Products Ltd. Pegasys: Summary of Product and Characteristics. Desember 2011. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf.
30. Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. Sebivo: Summary of Product Characteristics. Agustus 2010. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000713/WC500049337.pdf.
31. Genetech USA Inc. Copegus: US Prescribing Information. June 2010. Available from: http://www.gene.com/download/pdf/copegus_prescribing.pdf.

