



KONSENSUS NASIONAL
PENATALAKSANAAN
HEPATITIS C
DI INDONESIA



PERHIMPUNAN PENELITI HATI INDONESIA
2017

KONSENSUS NASIONAL PENATALAKSANAAN HEPATITIS C DI INDONESIA

**Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia
(PPHI)**

2017

Konsensus Nasional Penatalaksanaan Hepatitis C di Indonesia

xii + 124 Halaman

15 x 23 cm

ISBN 978-602-18991-5-1

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang:

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

Diterbitkan oleh:

Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia

2017

TIM PENYUSUN
KONSENSUS NASIONAL PENATALAKSANAAN
HEPATITIS C DI INDONESIA 2017

Penyusun:

dr. Irsan Hasan, SpPD, KGEH

Dr. dr. Rino Alvani Gani, SpPD, KGEH

Dr. dr. Andri Sanityoso Sulaiman, SpPD, KGEH

Dr. dr. Cosmas Rinaldi Aditya Lesmana, SpPD, KGEH, FACP, FACG

dr. Juferdy Kurniawan, SpPD, KGEH

dr. Chyntia Olivia Maurine Jasirwan, SpPD, Ph.D

dr. Kemal Fariz Kalista, SpPD

dr. Lianda Siregar, SpPD, KGEH

Prof. dr. David Handojo Moeljono, SpPD, Ph.D

dr. Ali Djumhana, SpPD, KGEH

dr. Poernomo Boedi Setiawan, SpPD, KGEH

Dr. dr. Hery Djagat Purnomo, SpPD, KGEH

dr. Bradley Jimmy Waleleng, SpPD, KGEH

Editor:

Dr. dr. Andri Sanityoso Sulaiman, SpPD, KGEH

Dibantu oleh:

dr. Lutfie

dr. Putra Nur Hidayat

dr. Pitt Akbar

SAMBUTAN KETUA PPHI



Hepatitis C merupakan masalah kesehatan yang serius di Indonesia dengan angka prevalensi dan komplikasi yang cukup tinggi. Diagnosis dan tatalaksana pasien 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 C, baik dari segi pasien sendiri seperti kepatuhan berobat, mahal biaya, dan panjangnya durasi pengobatan; maupun dari segi tenaga kesehatan berupa masih tidak meratanya pengetahuan mengenai hepatitis C bagi para dokter terutama dokter umum di daerah.

Menyikapi perkembangan pesat kemajuan terapi hepatitis C menggunakan agen direct acting antiviral (DAA) dengan segala keunggulannya, Pengurus Besar Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia (PPHI) merasa perlu membentuk tim kerja yang bertugas untuk menyusun Konsensus Penatalaksanaan Hepatitis C dan melakukan penyesuaian isi konsensus, dimana Konsensus Penatalaksanaan Hepatitis C tahun 2014 sudah tidak memadai lagi isinya. Untuk itu disusunlah suatu Konsensus Penatalaksanaan Hepatitis C yang terbaru, yang lengkap mengenai Hepatitis C dan tatalaksana pengobatannya. Konsensus ini disusun dengan dasar data-data terbaru dan telah disepakati oleh seluruh perwakilan cabang PPHI.

Pada kesempatan ini, saya atas nama Pengurus Besar PPHI ingin mengucapkan terima kasih dan selamat kepada semua pihak yang terlibat dalam proses penyelesaian konsensus ini. Besar harapan kami konsensus ini dapat bermanfaat bagi seluruh dokter, tenaga medis lain, dan instansi yang terkait dalam penanganan kasus hepatitis C di Indonesia.

dr. Irsan Hasan, SpPD, KGEH

Ketua PB Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia

METODE PENYUSUNAN KONSENSUS

Konsensus Nasional Penatalaksanaan Hepatitis C di Indonesia ini disusun berdasarkan telaah literatur terbaru. Data-data ini mulai dikumpulkan sejak bulan Mei tahun 2016. Data yang dipilih adalah data yang memiliki imbas yang cukup signifikan dalam tata laksana hepatitis C namun masih relevan untuk diterapkan di Indonesia. Setelah data disusun menjadi naskah awal, beberapa pertemuan telah dilakukan untuk menampung masukan dari berbagai pihak. Pertemuan-pertemuan tersebut adalah:

- Pertemuan Tim Penyusun di Jakarta pada tanggal 23 Juli 2016.
- Pembahasan draft konsensus dengan perwakilan cabang PPHI se-Indonesia di Semarang pada tanggal 25 September 2016.

Hasil akhir dari seluruh pertemuan tersebut disepakati menjadi Konsensus Nasional Penatalaksanaan Hepatitis C di Indonesia tahun 2017 dan diluncurkan pada bulan Januari tahun 2017.

Konsensus ini mencerminkan telaah independen panel tentang pengetahuan medis yang tersedia saat konsensus ditulis dan bukan merupakan pernyataan kebijakan Kementerian Kesehatan. Mohon diingat pula bahwa pengetahuan yang baru akan terus bermunculan di masa yang akan datang. Dengan demikian, tidak menutup kemungkinan akan adanya versi baru tidak dalam bentuk konsensus lengkap, melainkan secara khusus untuk update rekomendasi penggunaan DAA.

DAFTAR ISTILAH

AASLD	:	American Association for the Study of the Liver.
ALT	:	Alanine Amino Transferase.
ANC	:	Absolute Neutrophil Count.
APASL	:	Asian Pacific Association for the Study of the Liver.
APRI	:	Aspartate Aminotransferase Platelet Ratio Index.
AST	:	Aspartate Amino Transferase.
BT	:	Breakthrough.
CDC	:	Centers for Disease Control and Prevention.
CLIA	:	Chemi Luminescent Immuno Assay.
CTP	:	Child Turcotte Pugh.
DAA	:	Direct Acting Antiviral.
Ditjen P2P	:	Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit.
DNA	:	Deoxyribo Nucleic Acid.
DVR	:	Delayed Virological Response.
EASL	:	European Association for the Study of the Liver.
ELISA	:	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay.
EPO	:	Eritropoietin.
EOTR	:	End of Treatment Virological Response.
EVR	:	Early Virological Response.
G-CSF	:	Granulocyte Colony Stimulating Factor.
GFR	:	Glomerular Filtration Rate.
GGT	:	Gamma-Glutamyl Transpeptidase.
IL28B	:	Interleukin 28B.
ITT	:	Intention to Treat.
IUD	:	Intra Uterine Device.
Hb	:	Hemoglobin.

HBsAg	:	Hepatitis B Surface Antigen.
HIV	:	Human Immunodeficiency Virus.
HVL	:	High Viral Load.
KHS	:	Karsinoma Hepatoselular.
LVL	:	Low Viral Load.
NAFLD	:	Non Alcoholic Fatty Liver Disease.
NAT	:	Nucleic Acid Testing.
NR	:	Null Response.
OAT	:	Obat Anti Tuberkulosis.
PCR	:	Polymerase Chain Reaction.
Penasun	:	Pengguna narkoba suntik.
Peg-IFN	:	Pegylated Interferon.
PMI	:	Palang Merah Indonesia.
PR	:	Partial Response.
RAV	:	Resistant Associated Variants.
RBV	:	Ribavirin.
RDT	:	Rapid Diagnostic Test.
Riskesdas	:	Riset Kesehatan Dasar.
RNA	:	Ribo Nucleic Acid.
RVR	:	Rapid Virological Response.
SVR	:	Sustained Virological Response.
Th	:	T Helper.
TSH	:	Thyroid Stimulating Hormone.
USG	:	Ultrasonografi.
VHB	:	Virus Hepatitis B.
VHC	:	Virus Hepatitis C.
WHO	:	World Health Organization.

DAFTAR ISI

Halaman Judul.....	i
Lembar Pengesahan.....	ii
Tim Penyusun.....	iii
Sambutan Ketua PPHI.....	v
Metode Penyusunan Konsensus.....	vi
Daftar Istilah.....	vii
Daftar Isi.....	ix
Sistem Grading Kekuatan Rekomendasi.....	xii
1. Epidemiologi, Virologi, dan Perjalanan Penyakit Hepatitis C.....	1
1.1. Epidemiologi.....	1
1.2. Virus Hepatitis C.....	4
1.3. Penularan Virus Hepatitis C.....	6
1.4. Perjalanan Alamiah Infeksi Virus Hepatitis C.....	7
2. Diagnosis Hepatitis C dan Pengkajian Awal Pra-Terapi.....	9
2.1. Diagnosis.....	9
2.2. Pemeriksaan Laboratorium.....	10
2.3. Pengkajian Sebelum Pemberian Terapi.....	12
2.3.1. Mencari Penyebab Lain dari Penyakit Hati Kronik.....	12
2.3.2. Menilai Derajat Keparahan Penyakit Hati Kronik.....	13
2.3.3. Menilai Muatan Virus HCV RNA dan Genotipe Virus.....	15
2.3.4. Menilai Genetik Host.....	15
2.3.5. Alur Tatalaksana Pasien Hepatitis C.....	16
3. Tatalaksana Hepatitis C.....	18
3.1. Terminologi.....	18
3.2. Tujuan dan Indikasi Pemberian Terapi Antivirus.....	19

3.3. Kontraindikasi Terapi.....	21
3.4. Pilihan Terapi pada Infeksi Hepatitis C Kronik.....	27
3.4.1. Mekanisme Kerja Antivirus.....	28
3.4.1.1. Mekanisme Kerja Peg-IFN.....	28
3.4.1.2. Mekanisme Kerja Ribavirin.....	29
3.4.1.3. Mekanisme Kerja DAA.....	30
3.4.2. Pilihan Terapi Pada Infeksi Hepatitis C.....	33
3.4.2.1. <i>Dual therapy</i> Peg-IFN + Ribavirin.....	33
3.4.2.2. <i>Non dual therapy</i> Peg-IFN + Ribavirin.....	34
3.4.2.2.1. Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin.....	35
3.4.2.2.2. Simeprevir + Peg-IFN + Ribavirin.....	38
3.4.2.2.3. Sofosbuvir + Simeprevir.....	41
3.4.2.2.4. Sofosbuvir + Ribavirin.....	42
3.4.2.2.5. Sofosbuvir + Ledipasvir (\pm Ribavirin).....	46
3.4.2.2.6. Sofosbuvir + Daclatasvir (\pm Ribavirin).....	49
3.4.2.2.7. Grazoprevir + Elbasvir (\pm Ribavirin).....	52
3.4.2.2.8. Sofosbuvir + Velpatasvir (\pm Ribavirin).....	54
3.4.2.3. Pendekatan Terapi Pan-Genotipik Hepatitis C Kronik.....	65
3.4.3. Terapi pada Sirosis Hati Kompensata.....	65
3.4.4. Terapi pada Sirosis Hati Dekompensata.....	66
3.4.4.1. <i>Dual Therapy</i> Peg-IFN + Ribavirin.....	66
3.4.4.2. Terapi dengan Regimen DAA.....	66
3.5. Tatalaksana Hepatitis C Akut.....	71
3.6. Monitoring Keberhasilan Terapi.....	72
3.7. Penilaian Efek Samping dan Antisipasi Efek Samping Obat.....	73
3.8. Penyesuaian Dosis.....	77

3.9. Faktor yang berperan Terhadap Keberhasilan Terapi.....	78
3.9.1. Kepatuhan Pasien.....	78
3.9.2. Koreksi Ko-Faktor	79
3.9.2.1. Berat Badan.....	79
3.9.2.2. Metabolisme Lipid.....	79
3.9.2.3. Konsumsi Alkohol.....	79
3.9.2.4. Sindrom Metabolik.....	79
3.9.3. Terapi Suportif.....	80
3.9.3.1. Pemberian Hematopoietic Growth Factors.....	80
3.9.3.2. Pemberian Terapi Antidepresan.....	82
3.10. Monitoring Post Terapi pada Pasien yang Telah Berhasil Mencapai SVR.....	83
3.11. <i>Follow up</i> Pasien yang Belum Mendapat Terapi Maupun Gagal Terapi.....	84
4. Penatalaksanaan Hepatitis C pada Populasi Khusus	86
4.1. Pasien dengan Koinfeksi HIV-VHC.....	86
4.2. Pasien dengan Koinfeksi VHC-VHB.....	93
4.3. Pasien dengan Penyakit Gagal Ginjal Kronik	96
4.4. Pasien dalam Keadaan Hamil.....	100
4.5. Pasien Pasca Transplantasi Organ	101
4.5.1. Transplantasi Hati.....	101
4.5.1.1. Kandidat Transplantasi Hati.....	102
4.5.1.2. Reinfeksi Hepatitis C Pasca Transplantasi Hati	104
4.5.2. Transplantasi Organ lainnya	106
4.6. Pasien Koinfeksi VHC-TB	108
4.7. Pasien Pengguna Jarum Suntik (Penasun).....	108
4.8. Talasemia dan Hemofilia	110
Daftar Pustaka	111

SISTEM GRADING KEKUATAN REKOMENDASI

Tabel 1. Sistem grading rekomendasi, diadaptasi dari sistem GRADE

Kualitas Bukti		
Tinggi	Penelitian selanjutnya diperkirakan tidak mempengaruhi estimasi efek yang telah direkomendasikan saat ini.	A
Sedang	Penelitian selanjutnya dapat memiliki peranan penting dan mungkin mengubah rekomendasi saat ini.	B
Rendah	Penelitian selanjutnya memiliki dampak yang sangat penting dan sangat mungkin mengubah rekomendasi saat ini.	C
Rekomendasi		
Kuat	Rekomendasi telah mempertimbangkan kualitas bukti, <i>outcome</i> pasien, dan biaya.	1
Lemah	Terdapat variasi preferensi yang luas. Rekomendasi yang dibuat cukup lemah, membutuhkan biaya atau sumber daya yang tinggi.	2

BAB 1

EPIDEMIOLOGI, VIROLOGI DAN PERJALANAN PENYAKIT HEPATITIS C

1.1. Epidemiologi

Sejak ditemukan pada tahun 1989, virus hepatitis C (VHC) telah menjadi salah satu penyebab utama penyakit hati kronik di seluruh dunia. *World Health Organization (WHO)* memperkirakan prevalensi penderita hepatitis C kronik sebesar 1,6% dari total populasi dunia atau sekitar 115 juta jiwa dimana terdapat penambahan 3-4 juta kasus baru setiap tahunnya.^{1,2} Infeksi VHC menyebabkan kematian 350.000 jiwa setiap tahunnya terkait dengan berbagai komplikasi penyakit hati yang ditimbulkannya.²

Infeksi VHC endemik di seluruh dunia akan tetapi prevalensinya berbeda-beda di setiap negara. Wilayah Asia Tengah, Afrika Sub-Saharan Barat, Afrika Sub-Saharan Tengah, Eropa Timur, dan Afrika Utara / Timur Tengah memiliki prevalensi infeksi VHC yang paling tinggi yaitu >2,5%. Australasia, Afrika Sub-Saharan Selatan, dan Eropa Tengah memiliki prevalensi infeksi VHC 1,25-2,5% sedangkan wilayah lainnya memiliki prevalensi terendah yaitu <1,25%.³ (lihat tabel 2)

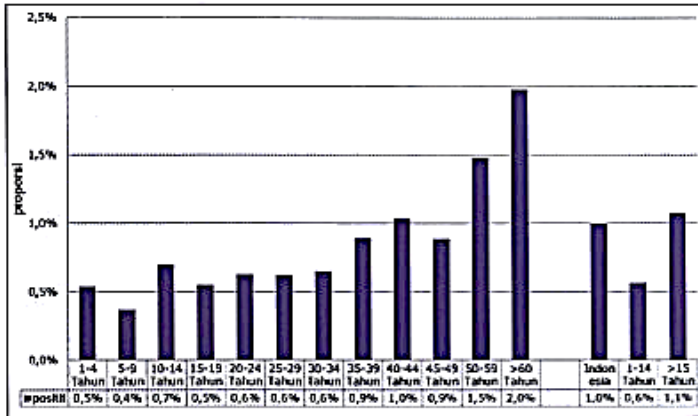
Tabel 2. Prevalensi hepatitis C terbaru WHO (2013)¹

Negara	Prevalensi (%)	Perkiraan Jumlah (Juta Jiwa)
Oseania	0,1	0,1
Caribbean	0,8	0,3
Eropa Barat	0,9	3,7
Amerika Latin Andean	0,9	0,5
Asia Tenggara	1,0	6,6
Amerika Latin Tengah	1,0	2,6
Amerika Utara	1,0	3,7
Afrika Sub-Saharan Timur	1,0	3,9
Asla Pasifik	1,1	2,0

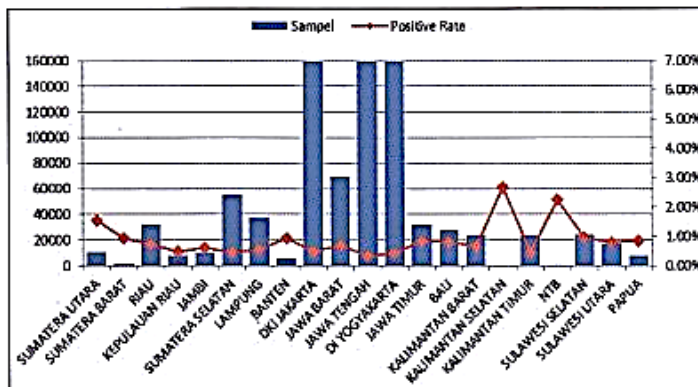
Negara	Prevalensi (%)	Perkiraan Jumlah (Juta Jiwa)
Asia Selatan	1,1	18,8
Asia Timur	1,2	16,6
Amerika Latin Selatan	1,2	0,8
Amerika Latin Tropik	1,2	2,5
Eropa Tengah	1,3	1,5
Afrika Sub-Saharan Selatan	1,3	1,0
Australasia	1,4	0,4
Afrika Utara/Timur Tengah	3,1	14,6
Eropa Timur	3,3	6,8
Afrika Sub-Saharan Tengah	4,2	4,3
Afrika Sub-Saharan Barat	5,3	19,3
Asia Tengah	5,4	4,5

Prevalensi hepatitis C di Indonesia berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2007 dari 12.715 laki-laki dan 14.821 perempuan didapatkan *anti-HCV* positif sebesar 1,7% dan 2,4%.⁴ Data dari Riskesdas 2013 menunjukkan adanya peningkatan prevalensi penderita hepatitis C dibandingkan dengan Riskesdas 2007, yaitu 2,1% menjadi 2,5%.⁵ Data terbaru pada tahun 2014 menunjukkan prevalensi *anti-HCV* positif sebesar 0,8-1% di Indonesia.^{1,5}

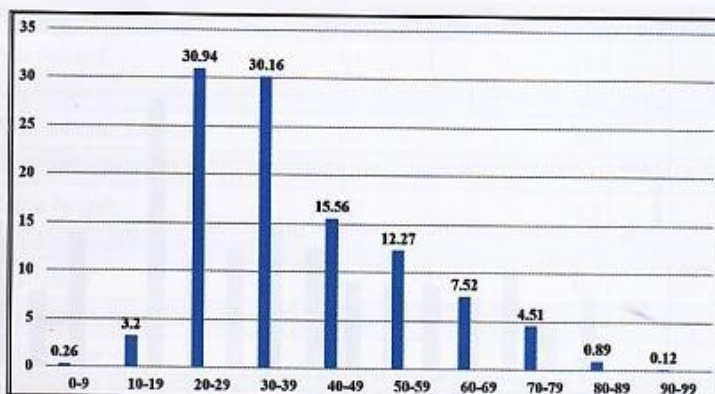
Data hasil surveilans hepatitis C oleh Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan (Ditjen P2P) pada tahun 2007-2012 yang dilaksanakan di 21 provinsi dengan 128 unit pengumpul data (50 rumah sakit, 51 laboratorium dan 27 unit transfusi darah PMI) dengan jumlah sampel 5.064.431 didapatkan *anti-HCV* positif pada 35.453 sampel (0,7%). Data juga menunjukkan jumlah kasus terbanyak didapatkan pada golongan umur 20-29 tahun (30,94%) dengan perbandingan laki-laki : perempuan adalah 83% : 17%. (lihat gambar 1, 2 dan 3)



Gambar 1. Persentase hasil pemeriksaan Anti-HCV berdasarkan kelompok umur di Indonesia.⁵ (Riskesdas 2013)



Gambar 2. Distribusi jumlah pemeriksaan dan kasus hepatitis C berdasarkan provinsi tahun 2012 (Hasil surveilans hepatitis C oleh Ditjen P2P)



Gambar 3. Proporsi kasus hepatitis C positif di semua unit pengumpul data berdasarkan golongan umur (Hasil surveilans hepatitis C oleh Ditjen P2P tahun 2007-2012)

1.2. Virus Hepatitis C

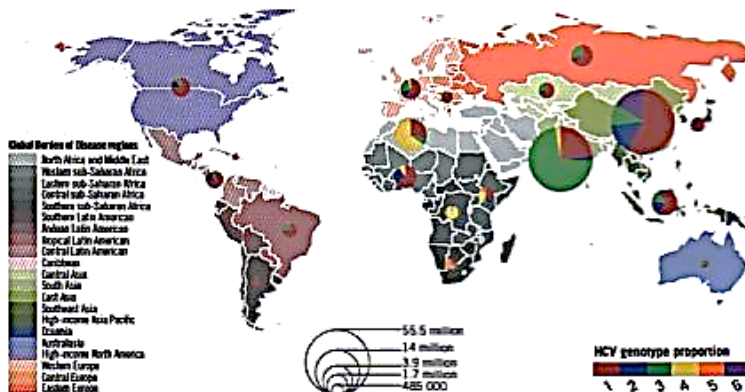
Virus hepatitis C adalah virus RNA dari keluarga Flaviviridae. Virus ini memiliki partikel untuk menyelimuti untaian RNA yang panjangnya 9.600 basa nukleotida. Genom VHC terdiri dari protein struktural (C, E1 dan E2) dan protein non-struktural (NS1, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A dan NS5B) yang terletak di dalam poliprotein 5'NTR dan 3'NTR. Protein non-struktural dan RNA virus hepatitis C telah terbukti ditemukan pada hati pasien yang terinfeksi hepatitis C sehingga membuktikan bahwa hati adalah tempat replikasi virus hepatitis C.⁶

Saat ini VHC telah berhasil diidentifikasi memiliki 7 genotipe dengan 67 sub tipe akan tetapi masih belum ada kesepakatan secara internasional sehingga tetap menggunakan pembagian 6 genotipe dengan 50 sub tipe untuk memudahkan diagnosis dan tatalaksana. Pemeriksaan genotipe berguna untuk menentukan durasi terapi dan memperkirakan respons terapi. Genotipe 1a dan 1b paling sering dijumpai, meliputi hampir 60% infeksi VHC, dominan di wilayah Eropa, Amerika Utara dan Jepang. Genotipe 2 lebih jarang dijumpai dan umumnya berhubungan dengan faktor risiko infeksi VHC⁻ dari transfusi darah. Genotipe 3 banyak dijumpai di wilayah Asia Tenggara sedangkan genotipe 4 banyak dijumpai

di Timur Tengah, Mesir, Afrika Utara dan Afrika Tengah. Genotipe 5 hanya dijumpai di wilayah Afrika Selatan sedangkan genotipe 6 tersebar merata di seluruh wilayah Asia. Genotipe 7 dijumpai di Kanada, Belgia dan kemungkinan di Afrika Tengah. Persentase data genotipe di beberapa negara Asia dapat dilihat pada tabel 3.⁷

Tabel 3. Prevalensi genotipe di beberapa negara Asia ^{7,8}

Negara	Genotipe (Persentase)
Cina	genotipe 1 (67,5%), genotipe 2 (14,4%), genotipe 3 (4,3%), genotipe 6 (13%) dan lainnya (0,7%)
Jepang	genotipe 1b (63%), genotipe 2a (25%) dan lainnya (12%)
Korea	genotipe 1 (50,3%), genotipe 2a (42,6%), genotipe 2b (2,4%) dan lainnya (4,7%)
India	genotipe 1 (31,2%), genotipe 2 (0,5%), genotipe 3 (61,8%), genotipe 4 (4,5%) dan genotipe 6 (1,9%)
Taiwan	genotipe 1 (48%), genotipe 2 (39,5%), genotipe 3a (1%), genotipe 4 (0,2%), genotipe 6 (0,5%) dan lainnya (10%)
Thailand	genotipe 1 (33,3%), genotipe 2c (4,4%), genotipe 3 (53,3%) dan genotipe 6 (8,9%)
Indonesia	genotipe 1a (6,7%), genotipe 1b (47,3%), genotipe 1c (18,7%), genotipe 2a (10%), genotipe 2e (5,3%), genotipe 2f (0,7%), genotipe 3a (0,7%), genotipe 3k (10,7%)



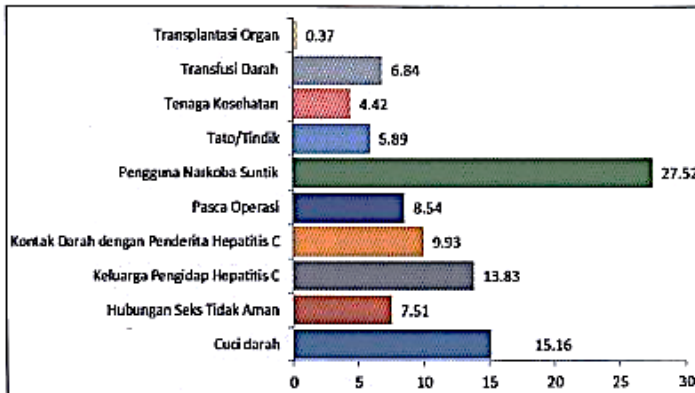
Gambar 4. Distribusi genotipe VHC berdasarkan WHO (2015). ^{3,9}

1.3. Penularan Virus Hepatitis C

Transmisi VHC terutama melalui paparan media darah dan cairan tubuh yang terkontaminasi virus hepatitis C.¹⁰ Risiko tertular VHC sangat tinggi pada pengguna narkoba suntik (penasun).¹⁰ Data di Amerika Serikat dan Australia menunjukkan bahwa transmisi virus hepatitis C dikalangan penasun mendominasi penularan VHC dalam kurun waktu 30 tahun terakhir yaitu sebesar 68%-80%.¹¹

Penularan VHC melalui praktik medis yang tidak steril juga cukup tinggi.¹¹ Pada tahun 2000, data WHO menunjukkan adanya 2 juta kasus infeksi hepatitis C baru akibat praktik medis yang tidak aman.¹² Pemberian transfusi produk darah terutama di negara berkembang juga berisiko tinggi tertular virus hepatitis C.¹² Berdasarkan *WHO's Global Database of Blood Safety* diperkirakan 43% produk darah di negara berkembang tidak mendapatkan penapisan virus hepatitis C yang adekuat. Risiko terinfeksi virus hepatitis C di kalangan tenaga medis akibat tertusuk jarum sebesar 3-10%.¹³

Prevalensi transmisi perinatal dari ibu yang tertular hepatitis C ke bayi adalah sebesar 5%.¹⁴ Transplantasi organ yang terinfeksi, perilaku seksual yang tidak aman terutama pada pasangan homoseksual, pembuatan tato juga dapat menjadi metode transmisi VHC meskipun dalam angka kejadian yang lebih rendah. Angka infeksi hepatitis C meningkat pada beberapa sub-populasi tertentu seperti narapidana, pengguna narkoba suntik, para gelandangan, pasien hemodialisis dan pasien yang mendapatkan transfusi produk darah rutin sebelum tahun 1992.¹² Data faktor risiko dari hasil surveilans oleh Direktorat Jenderal Pengendalian dan Penyehatan Lingkungan pada tahun 2007-2012 dapat dilihat dalam gambar 5.



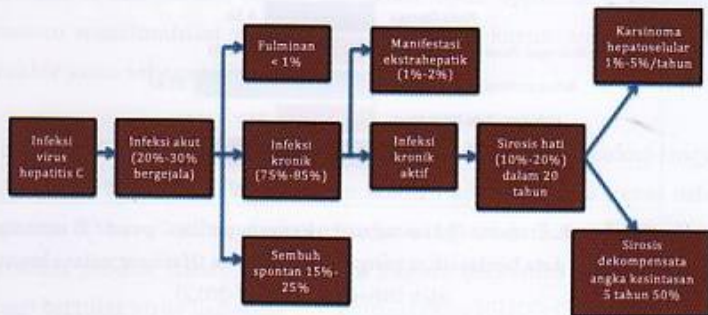
Gambar 5. Proporsi (%) faktor risiko kasus hepatitis C positif di semua unit pengumpul data berdasarkan pengakuan penderita (Hasil surveilans hepatitis C oleh Ditjen tahun 2007-2012)

1.4. Perjalanan Alamiiah Infeksi Virus Hepatitis C

Masa inkubasi VHC berkisar antara 14-180 hari (± 45 hari). Manifestasi klinis infeksi hepatitis C akut bervariasi mulai dari asimtomatik (80%) sampai bergejala (20%) baik ringan maupun berat. Gejala klinik yang sering dijumpai adalah malaise, letih, anoreksia, ikterik, hepatomegali dan peningkatan kadar enzim *alanine aminotransferase*. Apabila setelah 6 bulan pasca paparan, *anti-HCV* dan RNA VHC masih terdeteksi di dalam darah maka dapat didiagnosis sebagai hepatitis C kronik.¹⁵

Hampir 80% pasien hepatitis C akut akan menetap menjadi hepatitis C kronik. Faktor yang meningkatkan risiko kronisitas meliputi jenis kelamin laki-laki, usia >25 tahun saat mengalami infeksi, asimtomatik, etnis Afrika-Amerika, koinfeksi dengan HIV, kondisi immunosupresi, konsumsi alkohol berat, obesitas, keberadaan resistensi insulin dan diabetes melitus tipe 2.¹⁰ Progresifitas hepatitis C kronik berjalan lambat, 10-20% akan berkembang menjadi sirosis hati dalam kurun waktu 15-20 tahun dan setelah menjadi sirosis hati sebanyak 1-5% per tahun berkembang menjadi karsinoma hepatoselular (KHS). Angka mortalitas akibat komplikasi penyakit sirosis hati terkait infeksi hepatitis C kronik sekitar 4% per tahun. Manifestasi ekstrahepatik yang berhubungan

dengan keberadaan infeksi hepatitis C kronik adalah krioglobulinemia, lichen planus, porphyria cutaneus tarda, limfositik sialadenitis dan glomerulonefritis membranosa. Selain itu juga didapatkan adanya hubungan antara limfoma non-hodgkin dan infeksi hepatitis C kronik.¹⁶



Gambar 6. Perjalanan alamiah infeksi virus hepatitis C

BAB 2

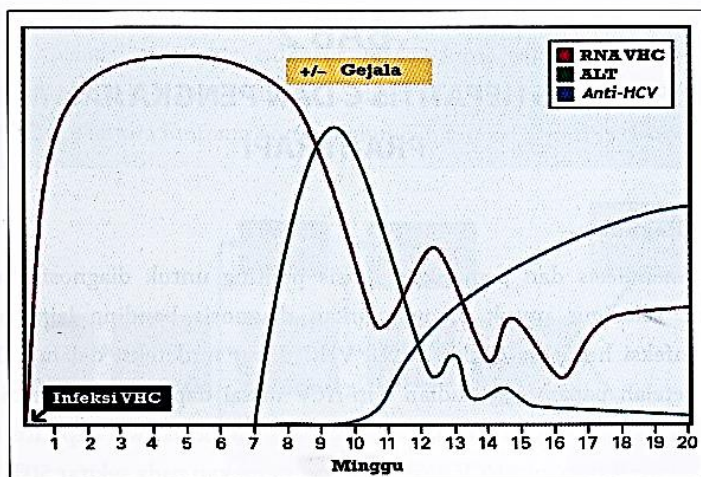
DIAGNOSIS HEPATITIS C DAN PENGKAJIAN AWAL PRA-TERAPI

2.1. Diagnosis

Anamnesis dan pemeriksaan fisis penting untuk diagnosis hepatitis C sekaligus untuk menyingkirkan diagnosis banding lainnya. Pada infeksi hepatitis C akut, RNA VHC dapat terdeteksi dalam 7-10 hari setelah paparan kemudian *anti-HCV* mulai dapat terdeteksi di dalam darah 2-8 minggu setelah paparan. Saat diagnosis awal hepatitis C akut, pemeriksaan *anti-HCV* positif hanya ditemukan pada sekitar 50% pasien.

Diagnosis hepatitis C akut dapat ditegakkan jika terjadi serokonversi *anti-HCV* pada pasien yang sebelumnya telah diketahui *anti-HCV* negatif, oleh karena tidak adanya penanda serologi yang dapat membuktikan infeksi akut VHC. Pada kasus pasien dengan gejala yang sesuai (*alanine aminotransferase* (ALT) >10x nilai batas atas normal, ikterik) tanpa adanya riwayat penyakit hati kronik atau penyebab lain hepatitis akut, dan/atau sumber penularan dapat diidentifikasi maka dapat dicurigai hepatitis C akut, meskipun 80% infeksi hepatitis C akut bersifat asimtomatik.¹⁷

Diagnosis hepatitis C kronik dapat ditegakkan apabila *anti-HCV* dan RNA VHC tetap terdeteksi > 6 bulan sejak terinfeksi dengan atau tanpa gejala-gejala penyakit hati kronik.¹⁷



Gambar 7. Perjalanan serologi hepatitis C.¹⁷

2.2. Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan serologi untuk mendeteksi *anti-HCV* dengan menggunakan teknik *enzyme linkage immunosorbent assay* (ELISA) atau *chemiluminescent immunoassay* (CLIA). Apabila dari pemeriksaan ELISA atau CLIA didapatkan hasil *anti-VHC* positif maka seseorang dapat dinyatakan terinfeksi virus hepatitis C dan dilanjutkan dengan pemeriksaan RNA VHC.¹⁷

Apabila terdapat keterbatasan akses pemeriksaan laboratorium, dapat dipertimbangkan pemeriksaan anti VHC menggunakan uji diagnostik cepat / *rapid diagnostic test* (RDT). Pemeriksaan tes serologis tunggal, baik RDT maupun tes *immunoassay*, dapat digunakan untuk skrining *anti-HCV*. Adapun RDT yang digunakan harus memenuhi standar performa yang baik, yaitu sensitivitas minimal 98% dan spesifisitas 97%, sesuai rekomendasi WHO. Skrining diutamakan untuk setiap populasi dengan kecurigaan klinis hepatitis viral kronik, populasi remaja dan dewasa dengan perilaku berisiko, atau merupakan bagian dari populasi dengan prevalensi tinggi. Pemeriksaan RDT tunggal dalam hal ini dapat menjembatani akses menuju konfirmasi penegakan diagnosis melalui pemeriksaan RNA VHC untuk kemudian dilanjutkan dengan terapi.¹⁸

Mengingat masa serokonversi *anti-HCV* 5-10 minggu setelah paparan sehingga pemeriksaan *anti-HCV* saja dapat menyebabkan terjadinya misdiagnosis pada sekitar 30% kasus hepatitis C akut. Selain itu, pada pasien dengan imunodefisiensi (pasien HIV, pasien hemodialisis dan penggunaan obat-obat immunosupresan) pemeriksaan *anti-HCV* dapat memberikan hasil negatif palsu. Pada kondisi tersebut atau apabila kecurigaan infeksi hepatitis C cukup besar maka diperlukan pemeriksaan lanjutan yaitu pemeriksaan RNA VHC.

Pemeriksaan RNA VHC dengan *real time-PCR* dapat mendeteksi keberadaan jumlah virus VHC sampai muatan <15 IU/mL. Pemeriksaan ini penting untuk menegakkan diagnosis maupun pemantauan terapi antivirus.¹⁷ Pada era DAA, kebutuhan kuantifikasi RNA menjadi berkurang, melainkan lebih diutamakan untuk deteksi dan pemantauan respons pengobatan. Dengan demikian, pemeriksaan RNA VHC kualitatif serta pemeriksaan antigen *core* VHC berpotensi untuk dipakai.¹⁸

Pada infeksi hepatitis C kronik didapatkan bukti *anti-HCV* dan RNA VHC positif disertai tanda-tanda hepatitis kronik. Interpretasi hasil *anti-HCV* dan RNA VHC dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Interpretasi hasil *anti-HCV* dan RNA VHC.¹⁷

<i>Anti-HCV</i>	RNA VHC	Interpretasi
Positif	Positif	Akut atau kronik bergantung pada gejala klinis
Positif	Negatif	Status infeksi tidak dapat ditentukan (mungkin dalam status <i>intermittent viremia</i>)
Negatif	Positif	Infeksi VHC akut awal; VHC kronik pada pasien dengan status immunosupresi; Pemeriksaan RNA VHC positif palsu
Negatif	Negatif	Tidak terinfeksi VHC

Untuk meminimalkan risiko penularan hepatitis C melalui donor darah, maka Palang Merah Indonesia (PMI) melakukan penapisan terhadap darah donor menggunakan *Nucleic Acid Testing* (NAT). Keunggulan utama NAT adalah kemampuannya mendeteksi keberadaan RNA VHC pada

masa *window period* (sejak terinfeksi sampai *anti-HCV* positif di dalam darah \approx 60 hari).

Rekomendasi

- 1) **Anamnesis dan pemeriksaan fisis penting untuk diagnosis hepatitis C dan menyingkirkan diagnosis banding. (A1)**
- 2) **Pemeriksaan *anti-HCV* dengan menggunakan teknik *enzyme immunoassay* atau *chemiluminescent immunoassay* (EIA atau CLIA) atau *rapid diagnostic test* merupakan pilihan utama alat diagnostik untuk mendeteksi infeksi hepatitis C. (A1 untuk EIA atau CLIA, B1 untuk RDT)**
- 3) **Pemeriksaan RNA VHC dengan teknik *real time-PCR* dan muatan virus RNA VHC dinyatakan dalam satuan IU/mL digunakan untuk konfirmasi diagnosis pada pasien dengan *anti-HCV* (+). (A1)**
- 4) **Apabila diduga suatu infeksi hepatitis C dan didapatkan *anti-HCV* (-), maka dilanjutkan dengan pemeriksaan RNA VHC untuk memastikan diagnosis. (A1)**
- 5) **Diagnosis hepatitis C kronik harus dibuktikan dengan keberadaan *anti-HCV* dan RNA VHC positif > 6 bulan dengan atau tanpa tanda-tanda penyakit hati kronik. (A1)**

2.3. Pengkajian Sebelum Pemberian Terapi

2.3.1. Mencari penyebab lain dari penyakit hati kronik

Sebelum memulai terapi antivirus perlu dilakukan beberapa pengkajian terlebih dahulu. Penilaian terhadap kemungkinan adanya koinfeksi dengan virus hepatitis B (VHB) dan HIV, mencari kemungkinan penyakit komorbid lain seperti penyakit hati alkohol, penyakit hati autoimun dan *non-alcohol fatty liver disease* (NAFLD). Pemeriksaan laboratorium harus dilakukan untuk menilai fungsi hati antara lain pemeriksaan kadar *alanine aminotransferase* (ALT), *aspartate aminotransferase* (AST),

gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), alkali fosfatase, bilirubin, waktu protrombin, albumin, globulin dan darah perifer lengkap.¹⁷

2.3.2. Menilai derajat keparahan penyakit hati kronik

Identifikasi derajat keparahan penyakit hati kronik atau sirosis hati penting untuk menilai prognosis, respon terapi dan kesintasan karsinoma hepatoselular. Pemeriksaan awal menggunakan ultrasonografi (USG) abdomen dilakukan untuk mengidentifikasinya. Biopsi hati merupakan baku emas untuk menilai derajat nekroinflamasi (*grading*) dan fibrosis (*staging*) hati. Menilai derajat fibrosis hati pada infeksi hepatitis C kronik penting dalam membuat keputusan untuk memulai terapi antivirus dan juga menentukan prognosis.¹⁹

Seiring dengan ditemukannya berbagai metode non-invasif yang mampu menilai derajat fibrosis hati, biopsi hati mulai ditinggalkan. Saat ini untuk menilai derajat fibrosis hati dapat menggunakan pemeriksaan *transient elastography* (fibroscan).²⁰ Alat ini dapat secara akurat membedakan antara tahap fibrosis ringan dengan sirosis, namun kurang baik dalam membedakan antara derajat fibrosis sedang dan berat. Keakuratan hasil pemeriksaan *transient elastography* dipengaruhi oleh faktor usia, obesitas aktivitas nekroinflamasi.²⁰

Beberapa pemeriksaan penanda fibrosis seperti *Aspartate Aminotransferase-Platelet Ratio index*/ APRI, FIBROSpect II, Hepascore, FibroMeter, FIB-4 dan FibroTest juga dapat digunakan untuk menilai derajat fibrosis. Penggunaan kombinasi antara *transient elastography* dengan penanda fibrosis dapat meningkatkan akurasi dalam menilai derajat fibrosis hati.²¹ Pemeriksaan non-invasif yang lazim dilakukan di Indonesia adalah USG, *transient elastography* (fibroscan) dan *Aspartate Aminotransferase-Platelet Ratio index*/APRI.²¹ Berikut

ini adalah formulasi perhitungan skor FIB-4 dan APRI:

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Usia (Tahun)} \times \text{AST (U/L)}}{\text{Hitung Platelet (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}} \times 100$$

$$\text{APRI} = \frac{\text{Kadar AST}}{\text{Batas Atas Nilai Normal AST}} \times 100$$

$$\text{APRI} = \frac{\text{Hitung Platelet (10}^9\text{/L)}}{\text{Hitung Platelet (10}^9\text{/L)}} \times 100$$

Penggunaan APRI untuk menilai fibrosis bermakna (METAVIR \geq F2) dan sirosis (METAVIR F4) memiliki nilai *cut-off* yang berbeda. Dengan menggunakan strategi ini, pasien dengan nilai APRI di atas *cut-off* tinggi diprioritaskan mendapatkan terapi karena mereka memiliki probabilitas yang besar mengalami sirosis. Sedangkan bagi pasien dengan nilai APRI di bawah *cut-off* rendah, terapi dapat ditunda karena mereka memiliki probabilitas rendah mengalami fibrosis bermakna sehingga perlu dilakukan evaluasi dan penilaian secara berkala. Pada pasien dengan nilai APRI diantara *cut-off* rendah dan tinggi, dianjurkan penilaian ulang setiap 1 atau 2 tahun. Pada praktiknya, *cut-off* rendah akan memberikan nilai sensitivitas yang lebih tinggi, sehingga lebih dianjurkan untuk dipakai. Skor APRI tidak hanya dipakai untuk menilai kebutuhan terapi, tetapi juga dapat digunakan sebagai *follow up* setelah terapi.

Tabel 5. Nilai *cut-off* untuk deteksi sirosis dan fibrosis signifikan¹³

	APRI (<i>cut-off</i> rendah)	APRI (<i>cut-off</i> tinggi)	FIB4 (<i>cut-off</i> rendah)	FIB4 (<i>cut-off</i> tinggi)	Fibroscan
Fibrosis signifikan (Metavir \geq F2)	0.5	1.5	1.45	3.25	7-8.5 kPa
Sirosis (Metavir F4)	1.0	2.0	-	-	11-14 kPa

Tabel 6. Sensitivitas & spesifisitas APRI, FIB-4 & Fibroskan untuk deteksi sirosis & fibrosis tahap lanjut¹³

		APRI (cut-off rendah)	APRI (cut-off tinggi)	FIB4 (cut-off rendah)	FIB4 (cut-off tinggi)	Fibroskan
Fibrosis signifikan (Metavir ≥F2)	Sensitivitas (95% CI)	82% (77-86)	39% (32-47)	89% (79-95)	59% (43-73)	79% (74-84)
	Spesifisitas (95% CI)	57% (49-65)	92% (89-94)	42% (25-61)	74% (56-87)	83% (77-88)
Sirosis (Metavir F4)	Sensitivitas (95% CI)	77% (73-81)	48% (41-56)			89% (84-92)
	Spesifisitas (95% CI)	78% (74-81)	94% (91-95)			91% (89-93)

2.3.3. Menilai muatan virus RNA VHC dan genotipe virus

Penilaian muatan virus RNA VHC wajib bagi semua pasien yang akan mendapatkan terapi antivirus. Pemeriksaan muatan virus RNA VHC harus menggunakan teknik *real time*-PCR dan dinyatakan dalam satuan IU/mL.

Pemeriksaan genotipe memiliki peranan untuk menentukan regimen terapi, durasi terapi dan memprediksi respons terapi. Pemeriksaan ini dapat dilakukan menggunakan berbagai teknik seperti *direct sequence analysis*, *reverse hybridization*, dan *genotype specific real-time* PCR. Saat ini pemeriksaan genotipe yang tersedia sudah mampu mengidentifikasi secara akurat 6 genotipe pada infeksi hepatitis C kronik.²²

2.3.4. Menilai genetik host

Interleukin 28B (IL28B) merupakan suatu polimorfisme gen yang terletak dekat dengan interferon lambda. Terdapat 3 sub tipe IL28B yaitu genotipe CC, genotipe CT dan genotipe TT. Alel mayor dari SNPs IL28B tidak hanya dihubungkan dengan respons yang lebih baik pada terapi dengan Peg/IFN/ribavirin namun juga dengan bersihan spontan VHC. Frekuensi alel IL28B juga bergantung pada genotipe VHC. Pada infeksi VHC

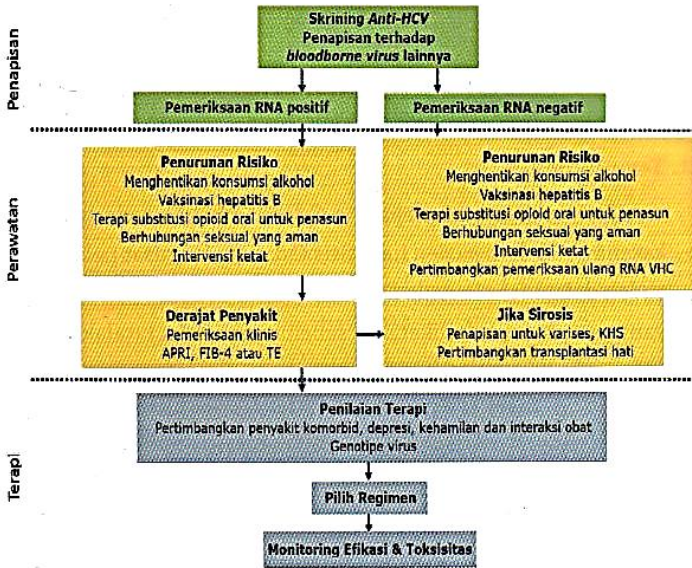
genotipe 1, frekuensi alel mayor lebih rendah daripada pasien yang terinfeksi genotipe 2 atau 3.

Pemeriksaan gen IL28B dapat memberikan informasi yang berguna dalam menentukan jenis terapi pada pasien hepatitis C genotipe 1. IL28B genotipe CC lebih mudah mencapai kondisi *Rapid Virological Response* (RVR) dan berhubungan dengan angka *Sustained Virological Response* (SVR) yang lebih tinggi. Selain itu polimorfisme gen ini juga dikaitkan dengan bersihan spontan pada infeksi hepatitis C akut. Pemeriksaan gen IL28B tidak mutlak diperlukan untuk memulai terapi antivirus.²³

Distribusi polimorfisme IL28B sangat bervariasi pada populasi dunia sehingga hal inilah yang menjelaskan adanya respon terapi yang berbeda-beda antara etnik dan populasi di seluruh dunia. Persentase IL28B genotipe CC di Asia Selatan mencapai 65-98% dan Asia Timur mencapai 90-100%. Studi yang dilakukan di RSCM (2013) menunjukkan data IL28B pada populasi Indonesia mayoritas memiliki genotipe CC (83,6%).²⁴

2.3.4. Alur Tatalaksana Pasien Hepatitis C

Terdapat sejumlah pertimbangan klinis yang penting dalam manajemen pasien dengan infeksi hepatitis C kronik. Hal-hal tersebut akan mempengaruhi pemilihan regimen tatalaksana dan pemantauan efek samping terkait. Alur tatalaksana pasien dirangkum pada gambar 8, dengan tujuan memandu klinisi dan pembuat kebijakan mengidentifikasi faktor-faktor yang mempengaruhi pilihan terapi.



Gambar 8. Alur tatalaksana pasien hepatitis C¹³

Rekomendasi

- 6) **Pemeriksaan laboratorium dan ultrasonografi abdomen penting dilakukan untuk menilai keberadaan penyakit hati kronik ataupun sirosis hati. (A1)**
- 7) **Penilaian derajat fibrosis hati ditentukan dengan penanda fibrosis non-invasif (APRI dan FIB-4) atau *transient elastography* atau biopsi hati. (A2)**
- 8) **Pemeriksaan genotipe VHC memiliki peranan untuk menentukan regimen terapi, durasi dan memprediksi respons terapi antivirus. (A1)**

BAB 3

TATALAKSANA HEPATITIS C

3.1. Terminologi

Penatalaksanaan hepatitis C lebih tertuju pada hepatitis C kronik karena seringkali pasien hepatitis C datang ke pusat pelayanan kesehatan sudah dalam fase kronik. Di bawah ini adalah tabel mengenai terminologi yang penting untuk diketahui sebelum memulai tatalaksana hepatitis C.

Tabel 7. Terminologi pada tatalaksana hepatitis C kronik

Terminologi	Singkatan	Definisi
<i>Low Viral Load</i>	LVL	RNA VHC < 400.000 IU/mL
<i>High Viral Load</i>	HVL	RNA VHC > 400.000 IU/mL
<i>Rapid Virological Response</i>	RVR	Muatan virus RNA VHC < 50 IU/mL atau tidak terdeteksi setelah pemberian terapi antivirus selama 4 minggu
<i>Early Virological Response</i>	EVR	Muatan virus RNA VHC masih terdeteksi pada minggu ke 4 terapi, akan tetapi tidak lagi terdeteksi pada minggu ke 12 sampai akhir terapi
<i>Delayed Virological Response</i>	DVR	Terdapat penurunan RNA VHC (IU/mL) lebih dari 2 log ₁₀ dari nilai awal akan tetapi RNA VHC masih terdeteksi setelah pemberian terapi antivirus selama 12 minggu, dan tidak lagi terdeteksi setelah pemberian terapi antivirus selama 24 minggu
<i>Null Response</i>	NR	Terdapat penurunan RNA VHC (IU/mL) kurang dari 2 log ₁₀ dari nilai awal setelah pemberian terapi antivirus selama 12 minggu
<i>Partial response</i>	PR	Terdapat penurunan RNA VHC (IU/mL) lebih dari 2 log ₁₀ dari nilai awal setelah pemberian terapi antivirus selama 12 minggu, akan tetapi RNA VHC masih tetap terdeteksi pada minggu ke-24 pemberian terapi

Terminologi	Singkatan	Definisi
<i>Breakthrough*</i>	BT	Kemunculan kembali RNA VHC setelah tidak terdeteksi atau terjadi peningkatan kembali RNA VHC 1 log ₁₀ dari nadir selama terapi antivirus diberikan
<i>End of treatment (virological) response</i>	EOTR	Tidak terdeteksinya RNA VHC pada akhir pemberian terapi antivirus
<i>Sustained virological response</i>	SVR 12	Muatan virus RNA VHC tetap tidak terdeteksi setelah 12 minggu setelah terapi antivirus berbasis DAA selesai
	SVR 24	Muatan virus RNA VHC tetap tidak terdeteksi setelah 24 minggu setelah pemberian <i>dual therapy</i> interferon selesai
<i>Relapse</i>		Pada akhir terapi antivirus RNA VHC tidak terdeteksi akan tetapi kembali terdeteksi setelah terapi antivirus dihentikan

3.2. Tujuan dan Indikasi Pemberian Terapi Antivirus

Tujuan pemberian antivirus adalah eradikasi virus hepatitis C dengan harapan mencegah munculnya komplikasi penyakit hati fibrosis, sirosis, karsinoma hepatoselular dan kematian. Target terapi antivirus adalah pencapaian SVR. Untuk memantau kemungkinan mencapai suatu SVR perlu dilakukan pemeriksaan RNA VHC.

Pemberian terapi antivirus diindikasikan pada seluruh pasien naive dan gagal terapi dengan penyakit hati kompensata dan dekompensata. Pemberian terapi antivirus pada pasien dengan sirosis hati kompensata ditujukan untuk mengurangi risiko komplikasi terjadinya sirosis hati dekompensata dan risiko terjadinya karsinoma hepatoselular. Pada pasien hepatitis C akut, dapat dipertimbangkan pemberian terapi antivirus.

Terapi perlu diprioritaskan pada pasien dengan fibrosis berat (METAVIR score F3-F4), koinfeksi HIV maupun VHB, kandidat transplantasi hati, rekurensi VHC pasca transplantasi. Terapi VHC diprioritaskan pula pada pasien dengan sindrom metabolik, manifestasi ekstrahepatik, bukti kerusakan organ, dan morbiditas psikososial signifikan. Di samping itu,

terlepas dari status fibrosis, pasien yang memiliki risiko tinggi menularkan virus juga menjadi target terapi, misalnya pada pengguna narkoba suntik, homoseksual dengan HIV, narapidana, pekerja seks komersial, wanita yang berpotensi hamil, serta pekerja pelayanan kesehatan.^{25,26}

Pada pasien dengan fibrosis sedang (METAVIR score F2), pemberian terapi antivirus dapat diberikan dengan mempertimbangkan manfaat dan risiko pengobatan. Terapi dapat ditunda apabila tidak ditemukan fibrosis atau hanya ditemukan fibrosis ringan (F0-F1). Di lain pihak, terapi tidak direkomendasikan pada pasien dengan komorbiditas berat selain penyakit hati yang dapat mempengaruhi kesintasan hidup.²⁶

Tabel 8. Indikasi Terapi Infeksi Hepatitis C Kronik^{25,26}

Prioritas Terapi	Kelompok Pasien
Terapi diindikasikan	Seluruh pasien naive dan gagal terapi dengan penyakit hati kompensata dan dekompensata
Terapi diprioritaskan	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrosis berat (METAVIR score F3-F4), • Koinfeksi HIV maupun VHB, • Kandidat transplantasi organ yang membutuhkan terapi immunosupresan, rekurensi VHC pasca transplantasi. • Sindrom metabolik, manifestasi ekstrahepatik, bukti kerusakan organ, dan morbiditas psikososial signifikan. • Risiko tinggi menularkan virus.
Terapi dipertimbangkan	Fibrosis sedang (METAVIR score F2)
Terapi dapat ditunda	Tidak ditemukan fibrosis atau hanya ditemukan fibrosis ringan (F0-F1)
Terapi tidak direkomendasikan	Komorbiditas berat selain penyakit hati yang dapat mempengaruhi kesintasan hidup

Dengan strategi *dual therapy* menggunakan Peg-IFN dan ribavirin, terapi pada pasien hepatitis C genotipe 1 menunjukkan bahwa SVR24 dapat dicapai pada 46% pengguna Peg-IFN α 2a dan 42% pada pengguna Peg-IFN α 2b.²⁷ SVR24 dapat dicapai pada 76% pasien genotipe 2 dan sebesar 82% pada pasien genotipe 3 baik dengan menggunakan Peg-IFN α 2a maupun Peg-IFN α 2b.²⁸ Pencapaian SVR24 di Asia adalah sebesar 70%

pada pasien dengan genotipe 1, 90% pada pasien dengan genotipe 2/3, 65% pada pasien dengan genotipe 4 dan 80% pada pasien dengan genotipe 6.²⁹ Pencapaian SVR24 di Indonesia adalah sebesar 81,5% pada pasien genotipe 1, 90% pada pasien dengan genotipe 2/3, dan 85,7% pada pasien dengan genotipe 4. Apabila kondisi RVR tercapai maka dapat diperkirakan 72,5%-100% SVR24 akan tercapai.³⁰

Terapi VHC menggunakan kombinasi regimen DAA dewasa ini, baik dengan atau tanpa Peg-IFN dan ribavirin, dapat mencapai SVR12 hingga melebihi 90% pada seluruh genotipe. Terapi DAA menghasilkan pencapaian SVR12 yang memuaskan pada pasien naïve dan riwayat pengobatan sebelumnya, baik pada pasien tanpa sirosis maupun pasien dengan sirosis hepatis.

Rekomendasi

- 9) Tujuan pemberian antivirus adalah eradikasi virus hepatitis C dengan harapan mencegah munculnya komplikasi penyakit hati, fibrosis, sirosis, karsinoma hepatoselular, dan kematian. (A1)**
- 10) Terapi antivirus diindikasikan bagi seluruh pasien hepatitis C kronik naïve dan gagal terapi dengan penyakit hati kompensata dan dekompensata, tanpa kontraindikasi. Pada pasien hepatitis C akut, dapat dipertimbangkan pemberian terapi antivirus. (A1)**

3.3. Kontraindikasi Terapi

Pada strategi *dual therapy* peg-IFN dan ribavirin, kontraindikasi absolut pemberian terapi interferon (IFN) pada pasien hepatitis C adalah depresi, psikotik, atau kejang yang tidak terkontrol dan sirosis hati dekompensata. Adapun kontraindikasi relatif meliputi indeks hematologi abnormal, gagal ginjal, dan sebagainya.¹⁷ (lihat tabel 9)

Tabel 9. Kontraindikasi penggunaan Peg-interferon alfa dan ribavirin²⁵

Kondisi	Interferon alfa	Ribavirin
Kontraindikasi absolut	<p>Depresi atau psikosis yang tidak terkontrol.</p> <p>Epilepsi yang tidak terkontrol.</p> <p>Penyakit autoimun yang tidak terkontrol.</p> <p>Sirosis dekompensata.</p> <p>Kehamilan atau penolakan kontrasepsi.</p> <p>Wanita menyusui.</p> <p>Penyakit penyerta berat, infeksi berat.</p> <p>Hipertensi yang tidak terkontrol.</p> <p>Gagal jantung yang tidak terkontrol.</p> <p>Diabetes melitus yang tidak terkontrol.</p> <p>Transplantasi organ solid, kecuali hati.</p> <p>Penyakit paru obstruktif kronik.</p> <p>Usia kurang dari 2 tahun.</p> <p>Hipersensitivitas terhadap interferon.</p> <p>Koadministrasi didanosin.</p>	<p>Kehamilan atau penolakan kontrasepsi.</p> <p>Wanita menyusui.</p> <p>Penyakit penyerta berat, termasuk infeksi berat.</p> <p>Gagal jantung yang tidak terkontrol.</p> <p>Penyakit paru obstruktif kronik.</p> <p>Hipersensitivitas terhadap ribavirin.</p> <p>Koadministrasi didanosin.</p>
Kontraindikasi relatif	<p>Indeks hematologi abnormal (Hb < 10 g/dL,</p> <p>Hitung neutrofil < $1,5 \times 10^9/L$,</p> <p>Hitung platelet < $90 \times 10^9/L$).</p> <p>Kreatinin serum > 1,5 mg/dl.</p> <p>Hemoglobinopati (anemia sel sabit atau thalassemia).</p> <p>Penyakit arteri koroner signifikan.</p> <p>Penyakit tiroid yang tidak diobati.</p> <p>Penyakit oftalmologis.</p> <p>Kolitis.</p> <p>Pankreatitis.</p>	<p>Indeks hematologi abnormal (Hb < 10 g/dL,</p> <p>Hitung neutrofil < $1,5 \times 10^9/L$,</p> <p>Hitung platelet < $90 \times 10^9/L$).</p> <p>Kreatinin serum > 1,5 mg/dl.</p> <p>Hemoglobinopati (anemia sel sabit atau thalassemia).</p> <p>Penyakit arteri koroner signifikan.</p>

Terdapat beberapa kontraindikasi atau perhatian khusus pada manajemen terapi berbasis DAA, terutama terkait fungsi hati dan ginjal. Dalam hal ini, setiap regimen yang berbasis sofosbuvir tidak direkomendasikan bila terdapat kondisi gagal ginjal dengan eGFR < 30 ml/menit/1,73m², sementara simeprevir dan elbasvir/grazoprevir dikontraindikasikan pada sirosis child Pugh B atau C.²⁵ Diperlukan kewaspadaan dan perhatian khusus pada penggunaan obat-obatan lain terkait dengan kemungkinan interaksi obat. (lihat tabel 10-13).

Tabel 10. Beberapa Interaksi Penting DAA ^{31,32}

Nama obat	Simeprevir	Daclatasvir	Sofosbuvir	Sofosbuvir/ Ledipasvir	Elbasvir/ Grazoprevir	Sofosbuvir/ Velpatasvir
Penghambat pompa proton						
Anti konvulsan						
Antifungal-azol						
Inhibitor kalsineurin						
Cisaprid						
Glukokortikoid						
Herbal (St. John's wort)						
Makrolid						
Rifampisin						
Sedatif						

Tabel 11. Interaksi DAA dan Obat Dislipidemia ³²

Nama Obat	Simeprevir	Daclatasvir	Sofosbuvir	Sofosbuvir/ Ledipasvir	Elbasvir/ Grazoprevir	Sofosbuvir/ Velpatasvir
Atorvastatin						
Bezafibrat						
Ezetimibe						
Fenofibrat						
Fluvastatin						
Gemfibrozil						
Lovastatin						
Pitavastatin						
Pravastatin						
Rosuvastatin						
Simvastatin						

Tabel 12. Interaksi DAA dan Obat Sistem Saraf Pusat³²

Nama Obat	Simeprevir	Daclatasvir	Sofosbuvir	Sofosbuvir/ Ledipasvir	Elbasvir/ Grazoprevir	Sofosbuvir/ Velpatasvir
Anti depresan						
Amitriptilin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Citalopram	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Duloxetine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Escitalopram	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fluoxetin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Paroxetin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Sertralin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Trazodon	■	◆	◆	◆	◆	◆
Trimipramin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Venlafaxin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Anti psikotik						
Amisulpirid	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Aripiprazol [†]	■	◆	◆	◆	■	◆
Chlorpromazin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Clozapin	■	◆	◆	◆	◆	◆
Flupentixol	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Haloperidol	■	◆	◆	◆	◆	◆
Olanzapin	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Quetiapin	■	◆	◆	◆	■	◆
Risperidon	■	◆	◆	◆	◆	◆

Tabel 13. Interaksi DAA dan Obat Kardiovaskular³²

Nama Obat		Simeprevir	Daclatasvir	Sofosbuvir	Sofosbuvir/ Ledipasvir	Elbasvir/ Grazoprevir	Sofosbuvir/ Velpatasvir
Anti aritmia	Amiodaron						
	Digoksin						
	Flecainid						
Antiplatelet Antikoagulan	Clopidogrel						
	Dabigatran						
	Warfarin						
	Ticagrelor						
Penyekat beta	Atenolol						
	Bisoprolol						
	Propranolol						
	Carvedilol						
Penyekat kanal kalsium	Amlodipin						
	Diltiazem						
	Nifedipin						
Agen anti hipertensi dan gagal jantung	Candesartan						
	Doxasozin						
	Enalapril						
Lain-lain	Sildenafil						
	Vardenafil						
	Tadalafil						
	Bosentan						

- = kedua obat tidak boleh diberikan bersama.
- = mungkin terjadi interaksi; perlu pemantauan ketat, pengaturan dosis atau perubahan waktu pemberian obat.
- = tidak ada interaksi klinis yang signifikan.

Rekomendasi

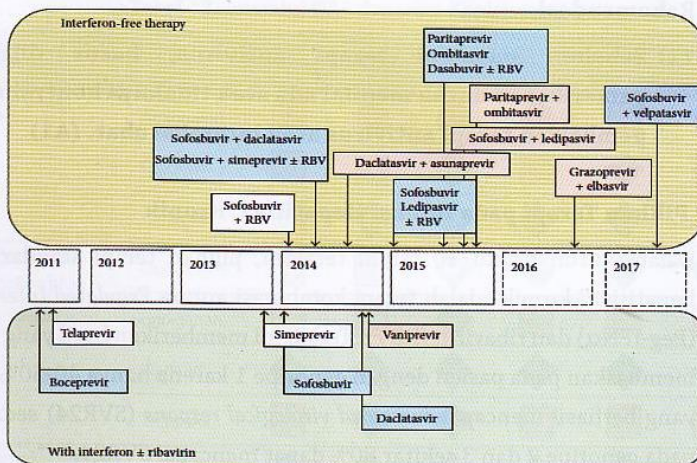
- 11) Sebelum memulai terapi antivirus, harus dilakukan pemeriksaan untuk menilai ada atau tidaknya kontraindikasi pemberian terapi antivirus atau interaksi obat. (A1)**

3.4. Pilihan Terapi pada Infeksi Hepatitis C Kronik

Dalam kurun waktu 10 tahun terakhir, pilihan terapi standar untuk hepatitis C kronik adalah terapi kombinasi antara *Pegylated Interferon- α* (Peg-IFN α) dan ribavirin (RBV). Terapi ini memberikan hasil yang kurang memuaskan pada pasien dengan genotipe 1 karena hanya 40-50% pasien yang berhasil mencapai *sustained virological respons* (SVR24) sedangkan pada genotipe 2 dan 3 sekitar 80% dapat mencapai SVR24.^{33,34}

Kemajuan yang dicapai pada terapi hepatitis C kronik adalah penemuan agen *direct acting antivirus* (DAA). DAA yang pertama kali dipakai di Indonesia adalah boceprevir, yang merupakan kelompok obat generasi pertama. Pada awalnya, boceprevir diberikan sebagai tambahan bagi kelompok pasien yang tidak merespons terapi peg-IFN dan ribavirin. Seiring dengan perkembangan DAA, muncul kelompok DAA generasi baru, yaitu simeprevir, sofosbuvir, ledipasvir, daclatasvir, elbasvir, dan grazoprevir. Obat-obat ini memiliki angka SVR12 yang lebih tinggi dibandingkan dengan terapi berbasis interferon, waktu pengobatan yang lebih singkat, tersedia dalam sediaan oral dan memiliki efek samping yang lebih sedikit.³⁵

DAA yang tersedia di Indonesia saat ini adalah sofosbuvir, ledipasvir/sofosbuvir, simeprevir, dan daclatasvir, sementara elbasvir/grazoprevir dan velpatasvir/sofosbuvir direncanakan untuk masuk ke Indonesia di masa yang akan datang. Pada konsensus ini akan dibahas mengenai panduan penggunaan *dual therapy IFN-based* (Peg-IFN/RBV maupun IFN/RBV), *IFN-based + DAA* (Peg-IFN/RBV + DAA), dan *interferon-free regimen*.



Gambar 9. Pilihan Terapi DAA.³⁵

3.4.1. Mekanisme Kerja Antivirus

Untuk lebih memahami cara kerja dari obat antivirus yang digunakan pada pengobatan hepatitis C kronik akan dibahas secara singkat mekanisme kerja dari masing-masing obat.

3.4.1.1. Mekanisme Kerja Pegylated Interferon (Peg-IFN)

Interferon merupakan protein yang dihasilkan oleh tubuh dan bersifat sebagai imunomodulator. Mekanisme kerja interferon adalah menghambat berbagai tahap replikasi virus meliputi saat virus masuk dalam sel tubuh, *uncoating*, sintesis mRNA dan sintesis protein. Pegylated ditambahkan dalam formula obat untuk membuat interferon bertahan lebih lama di dalam tubuh. Manfaat lainnya meliputi penurunan toksisitas, meningkatkan stabilitas obat, perlindungan terhadap proteolisis dan memperbaiki daya larut. Pemberian Peg-IFN 1x/minggu juga membantu meningkatkan kepatuhan pasien dan memberikan kenyamanan bagi pasien. Terdapat beberapa tipe Peg-IFN, namun yang sering digunakan dalam pengobatan hepatitis C adalah Peg-IFN α 2a dan Peg-IFN α 2b.³⁶

Perbedaan antara Peg-IFN α 2a dan Peg-IFN α 2b selain strukturnya adalah waktu paruh absorpsi, waktu paruh eliminasi dan waktu konsentrasi maksimal ditemukan lebih lama pada Peg-IFN α 2b. Beberapa studi menunjukkan keunggulan Peg-IFN α 2a dibandingkan Peg-IFN α 2b meskipun ada juga studi yang menunjukkan tidak adanya perbedaan efektifitas keduanya dalam terapi hepatitis C kronik.³⁶ (lihat tabel 14)

Tabel 14. Beberapa studi yang membandingkan Peg-IFN α 2a dan Peg-IFN α 2b³⁷

Studi	Keterangan	Regimen Terapi (minggu)	Ribavirin (mg/hari)	Jumlah Sampel	SVR24 (%)	Parameter
Rumi et al (2008)	Studi MIST RCT	Peg-IFN α 2a 180 μ g Peg-IFN α 2b 1.5 μ g/kg	800-1200 800-1400	212 219	66 54	48 genotipe 1/4 32 genotipe 1/4
Ascione et al (2008)	RCT	Peg-IFN α 2a 180 μ g Peg-IFN α 2b 1.5 μ g/kg	1000-1200 1000-1200	160 160	68.7 54.4**	54.8 genotipe 1/4 39.8* genotipe 1/4
Craxi et al (2008)	Studi PROBE prospektif, observasional genotipe 1	Peg-IFN α 2a 180 μ g Peg-IFN α 2b 1.5 μ g/kg	Nd	663 354	36 29*	
Backus et al (2007)	Retrospektif Kohort	Peg-IFN α 2a 180 μ g Peg-IFN α 2b 1.5 μ g/kg	Nd	2091 3853	31 24***	25 genotipe 1 18*** genotipe 1
Witthoef et al (2008)	Studi PRACTICE Retrospektif, matched-pair	Peg-IFN α 2a 180 μ g Peg-IFN α 2b 1.5 μ g/kg	Nd	1784 1686	53.1 50.7	
Thuy dan Dat (2007)	Matched-pair	Peg-IFN α 2a 180 μ g Peg-IFN α 2b 1.5 μ g/kg	15 mg/ kg/hr 15/mg/ kg/hr	107 131	60.7 62.6	28.6 BB >75 kg 61.9*** BB >75 kg

Ket: * = p < 0.05; ** = p < 0.01; *** = p < 0.001; nd = not defined

3.4.1.2. Mekanisme Kerja Ribavirin

Mekanisme kerja ribavirin masih belum sepenuhnya dimengerti. Saat ini terdapat beberapa hipotesis mengenai mekanisme kerja ribavirin yaitu.³⁸

- Menghambat langsung replikasi VHC
- Menghambat enzim *inosine monophosphate dehydrogenase* pada tubuh pasien
- Menginduksi mutagenesis RNA virus

- Imunomodulasi melalui induksi sel respon imun T-helper-1 (Th1)
- Ribavirin cepat diabsorpsi (waktu paruh sekitar 2 jam) dan didistribusikan secara luas ke seluruh tubuh setelah pemberian oral, metabolisme utama terjadi di ginjal.

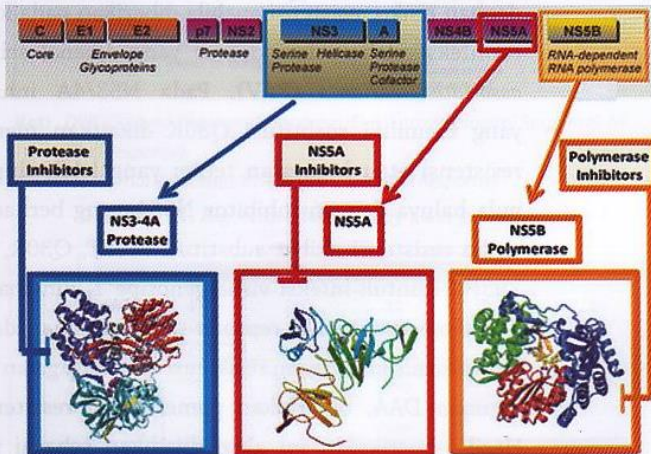
3.4.1.3. Mekanisme Kerja DAA

DAA merupakan tulang punggung utama dalam terapi hepatitis C saat ini. Setidaknya terdapat lebih dari 30 jenis pilihan DAA, dengan tiga mekanisme kerja utama.

Kelompok pertama merupakan NS3/4A *protease inhibitor* (berakhiran -previr). NS3 *serine protease* adalah suatu enzim yang mengkatalisasi proses post-transkripsi protein yang penting untuk replikasi virus hepatitis C dan NS4A adalah kofaktor dari NS3 untuk mempercepat proses tersebut. Kelompok obat ini secara langsung menghambat kerja enzim dan kofaktor tersebut sehingga akan menekan proses replikasi VHC.¹⁷ NS3/4A *protease inhibitor* ini terdiri atas dua generasi, yaitu boceprevir dan telaprevir sebagai generasi pertama dengan bentuk linear dan *barrier* genetik rendah; serta generasi ke dua yang memiliki bentuk makrosiklik, aktivitas pan-genotipik, dan *barrier* genetik menengah atau tinggi, yaitu faldaprevir, simeprevir, asunaprevir, vaniprevir, paritaprevir, grazoprevir, dan sovalprevir.³⁵

Kelompok ke dua merupakan NS5A *protein inhibitor* (berakhiran -asvir), terbagi atas dua generasi, yaitu generasi pertama dengan *barrier* genetik menengah yang terdiri atas daclatasvir, ledipasvir, dan ombitasvir; dan generasi ke dua dengan aktivitas pan-genotipik dan *barrier* genetik tinggi yang terdiri atas elbasvir, velpatasvir, dan odalasvir.³⁵

Kelompok ke tiga merupakan analog NS5B *polymerase inhibitor* (berakhiran–buvir), yaitu golongan nukleotida/inhibitor kompetitif dengan aktivitas genotipik luas dan *barrier* resistensi tinggi, misalnya sofosbuvir; serta non-nukleotida/inhibitor alosterik dengan *barrier* resistensi menengah, misalnya becalbuvir dan dasabuvir. Sofosbuvir merupakan prodrug nukleotida uridine inhibitor NS5B. Setelah diabsorpsi, sofosbuvir dimetabolisme di hepar, untuk kemudian dikonversi menjadi bentuk nukleosida trifosfat aktif. Struktur NS5B *polymerase* menyerupai karakteristik “tangan kanan” yang tersusun atas domain jari, telapak tangan, dan ibu jari, dengan setidaknya 5 situs potensial untuk pengikatan inhibisi alosterik, yaitu ibu jari (situs 1 dan 2), telapak tangan (situs 3,4, dan 5). Adapun situs yang dijadikan target inhibisi oleh becalbuvir dan dasabuvir ialah situs 1,3,dan 2.³⁵



Gambar 10. Mekanisme kerja direct acting antivirus³⁹

Tabel 15. Profil Farmakologis DAA³²

Nama Obat	Golongan Obat	Dosis	Ekskresi	Efek Samping
Simeprevir	NS3/4A inhibitor	150 mg	100% feses	Mual, ruam, gatal, dispnea, peningkatan bilirubin darah, fotosensitif
Grazoprevir	NS3/4A inhibitor	100 mg	1% urin 99% feses	<i>Fatigue</i> , sakit kepala, mual
Ledipasvir	NSSA inhibitor	90 mg	1% urin 99% feses	<i>Fatigue</i> , sakit kepala
Daclatasvir	NSSA inhibitor	60 mg	10% urin 90% feses	<i>Fatigue</i> , sakit kepala, mual, diare
Elbasvir	NSSA inhibitor	50 mg	1% urin 99% feses	<i>Fatigue</i> , sakit kepala, mual
Velpatasvir	NSSA inhibitor	100 mg	94% urin 0,4% feses	<i>Fatigue</i> , sakit kepala, mual, anemia
Sofosbuvir	NSSB inhibitor	400 mg	80% urin 15% feses	<i>Fatigue</i> , sakit kepala, demam

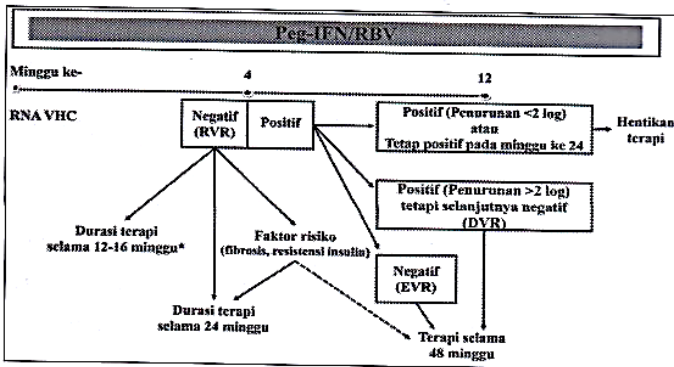
Terkait dengan barrier resistensinya, regimen DAA berhadapan dengan risiko resistensi apabila diberikan pada kelompok yang terinfeksi oleh varian khusus yang dikenal sebagai *resistant associated variants* (RAV). Pada NS3/4A inhibitor, varian yang memiliki substitusi Q80K dikaitkan memiliki potensi resistensi atau kegagalan terapi yang lebih tinggi. Demikian pula halnya dengan inhibitor NSSA yang berhadapan dengan risiko resistensi akibat substitusi M28T, Q30R, L31M/V, dan Y93H/N untuk infeksi virus genotipe 1, dimana RAV ini juga dapat mempengaruhi respons terapi. Dengan demikian, pada setiap kasus kecurigaan resistensi atau kegagalan terapi dengan regimen DAA, diperlukan pemeriksaan resistensi genotipik. Hasil pemeriksaan ini akan dijadikan sebagai pertimbangan untuk modifikasi terapi, baik melalui pemanjangan durasi, penambahan agen lain terutama ribavirin, maupun substitusi regimen.⁴⁰

3.4.2. Pilihan Terapi pada Infeksi Hepatitis C

Terapi hepatitis C saat ini dapat dilakukan dengan strategi pengobatan *dual therapy* (kombinasi Peg-IFN dan ribavirin) atau *non dual therapy* (kombinasi DAA dengan atau tanpa regimen Peg-IFN).

3.4.2.1. Dual Therapy Peg-IFN dan Ribavirin

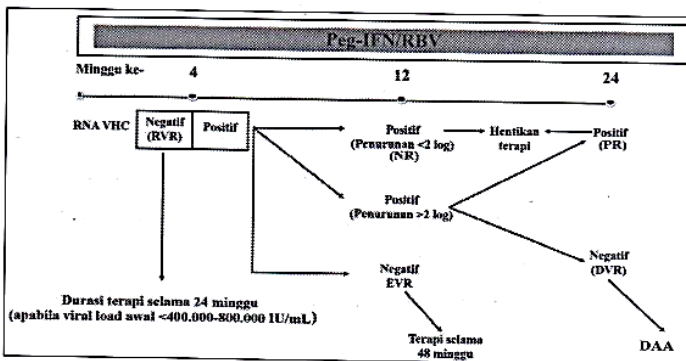
(Penjelasan detail dapat dilihat pada konsensus hepatitis C PPHI 2014, link: http://pphi-online.org/alpha/?page_id=92)



Ket: DVR (Delayed Virological Response); EVR (Early Virological Response); NR (Null Response);

PR (Partial Response); RVR (Rapid Virological Response)

Gambar 11. Algoritme *dual therapy* pada genotipe 1 dan 4



Ket → *: Kurang efektif karena tingkat menjadi relapser tinggi, khususnya pada genotipe 3 dengan muatan virus HCV RNA tinggi

---: Bila ada faktor risiko dianjurkan untuk diterapi selama 48 minggu

Gambar 12. Algoritme *dual therapy* pada genotipe 2, 3, 5 dan 6

Rekomendasi

- 12) Pemberian *dual therapy* (Peg-IFN/RBV) adalah terapi standar apabila belum tersedia DAA. (B1)
- 13) Pemberian *dual therapy* untuk infeksi *naïve* genotipe 1 dan 4 hanya untuk pasien dengan viral load yang rendah. (A1)
- 14) Pada pemberian *dual therapy* terhadap pasien *naïve* genotipe 1 dan 4, apabila tercapai RVR maka lama pengobatan dilanjutkan 48 minggu pada pasien dengan viral load tinggi dan 24 minggu pada pasien dengan viral load rendah. (B2)
- 15) Pada pemberian *dual therapy* terhadap pasien *naïve* genotipe 2, 3, 5, dan 6, apabila tercapai RVR maka lama pengobatan dilanjutkan 24 minggu atau 48 minggu bila terdapat faktor risiko (fibrosis, resistensi insulin). (B2)
- 16) Pada pemberian *dual therapy* terhadap pasien *naïve*, apabila tidak tercapai EVR dapat dipertimbangkan untuk pengobatan dengan regimen DAA, pengobatan diperpanjang 72 minggu, atau pengobatan dihentikan dengan memperhatikan berbagai faktor (IL28B, ketaatan pasien, obesitas, resistensi insulin, dll). (B2)
- 17) Untuk *dual therapy* genotipe 1, 4, 5, dan 6 dosis ribavirin yang diberikan 15 mg/kg berat badan. (A2)
- 18) Untuk *dual therapy* genotipe 2 dan 3, dosis ribavirin yang digunakan 800 mg/hari akan tetapi pada kondisi IMT > 25 dan pada kondisi seperti usia tua, sindrom metabolik, fibrosis berat, resistensi insulin dosis ribavirin yang diberikan menjadi 15 mg/kg/hari. (A2)

3.4.2.2. Non Dual Therapy Peg-IFN + Ribavirin (DAA)

Pengobatan infeksi hepatitis C dengan strategi *non dual therapy* saat ini mengedepankan penggunaan DAA, mengingat tingginya capaian SVR12 pasca terapi. DAA dapat dikombinasikan dengan Peg-IFN dan ribavirin (sofosbuvir dan simeprevir),

atau dikombinasikan dengan DAA lainnya tanpa menggunakan regimen interferon (sofosbuvir + simeprevir, sofosbuvir + ribavirin, sofosbuvir + daclatasvir, sofosbuvir + ledipasvir, elbasvir + grazoprevir), sofosbuvir + velpatasvir.

3.4.2.2.1. Sofosbuvir + Peg-IFN + Ribavirin

Kombinasi PegIFN, ribavirin (1000 atau 1200 mg pada pasien < 75 kg atau \geq 75 kg), dan sofosbuvir (400 mg) diteliti dalam beberapa studi pada genotipe 1 naive. Studi NEUTRINO fase 3 pada pasien naive menguji kombinasi pegIFN, ribavirin, dan sofosbuvir. Hasilnya didapat SVR12 pada 89% pasien (259/291), dimana terdiri dari 92% (207/225) pasien subtipe 1a dan 82% (54/66) subtipe 1b. Pasien dengan sirosis memiliki SVR12 yang lebih rendah dibanding pasien tanpa sirosis (80% vs 92%).⁴¹ Pada studi HCV TARGET 2.0, kombinasi PegIFN, ribavirin, dan sofosbuvir mencapai SVR4 85% (140/164) dimana 55% merupakan pasien naive. Didapat hasil SVR4 pada 90% pasien tanpa sirosis dan 70% pada pasien sirosis.⁴² Hasil dari studi TRIO menunjukkan SVR12 dicapai pada 81% pada pasien naive baik sirosis maupun tanpa sirosis.⁴³

Beberapa penelitian juga telah dilakukan mengenai kombinasi PegIFN, ribavirin (1000 atau 1200 mg pada pasien < 75 kg atau \geq 75 kg), dan sofosbuvir (400 mg) pada pasien genotipe 1 gagal terapi. Berdasarkan uji NEUTRINO, *Food and Drug Administration* (FDA) Amerika memprediksi SVR12 dicapai pada 78% pasien yang gagal dengan terapi PegIFN dan ribavirin.⁴⁴ Penelitian lain menunjukkan bahwa kombinasi ini mencapai SVR12 pada 74% pasien yang gagal dengan terapi PegIFN, ribavirin, dan *protease inhibitor*.⁴⁵ Sedangkan pada studi TRIO, pencapaian SVR12 kombinasi ini mencapai SVR12 pada 77% pasien yang

sudah mendapatkan terapi tanpa sirosis dan 62% dengan sirosis.⁴³

Untuk studi pada pasien genotipe 2, studi ELECTRON memperlihatkan bahwa kombinasi regimen ini menghasilkan SVR12 sebesar 100% untuk pasien naive. Pada studi LONESTAR-2 menunjukkan bahwa 96% pasien dengan genotipe 2 yang memiliki riwayat pengobatan sebelumnya mencapai SVR12 dengan regimen SOF, Peg-IFN dan RBV selama 12 minggu.⁴⁶

Sebagai terapi VHC genotipe 3, kombinasi terapi sofosbuvir, Peg-IFN, dan ribavirin selama 12 minggu memberikan hasil terapi yang memuaskan, dengan SVR12 rata-rata sebesar 93,3% (95%CI 83,4%, 99,0%). Pada kelompok pasien tanpa sirosis, SVR12 bahkan dapat mencapai 100%, atau menjadi 82% pada pasien sirosis.²⁵ Pada studi BOSON, et al., pemberian kombinasi terapi sofosbuvir, Peg-IFN, dan ribavirin selama 12 minggu memberikan SVR12 sebesar 93%, 95% pada kelompok non sirosis, namun menurun menjadi 88% pada kelompok sirosis.⁴⁷

Terapi dengan DAA berbasis interferon masih menjadi salah satu pilihan pada kelompok pasien infeksi genotipe 3 yang memiliki riwayat pengobatan dengan strategi *dual therapy* peg-IFN dan ribavirin. Studi LONESTAR-2 memperlihatkan bahwa kombinasi terapi sofosbuvir, Peg-IFN, dan ribavirin selama 12 minggu pada kelompok populasi ini memberikan hasil akhir SVR12 sebesar 83%, secara lebih terperinci 83% pada pasien tanpa sirosis dan 83% pada pasien sirosis.⁴⁶ Pada studi BOSON, et al., pemberian kombinasi terapi sofosbuvir, Peg-IFN, dan ribavirin selama 12 minggu memberikan SVR12 sebesar 91%, 95% pada kelompok non sirosis, namun menurun menjadi 88% pada

kelompok sirosis.⁴⁷ Dengan demikian, kombinasi terapi ini masih dapat dijadikan sebagai alternatif terapi untuk VHC genotipe 3 yang telah diterapi sebelumnya terutama pada kelompok pasien sirosis, dimana SVR12 pada terapi berbasis DAA murni umumnya belum memberikan hasil yang memuaskan.

Kombinasi Peg-IFN, ribavirin, dan sofosbuvir dapat diberikan pada pasien dengan infeksi VHC genotipe 4. Pada studi NEUTRINO fase III pasien *naive* infeksi VHC genotipe 4, didapat SVR12 96% yaitu 27 dari 28 total pasien.⁴¹

Sebuah data menunjukkan pada 77 pasien yang terinfeksi dengan VHC genotipe 5 dan 6 yang diobati dengan sofosbuvir/Peg-IFN/RBV, 100% mencapai SVR12 pada kelompok yang mendapatkan sofosbuvir/Peg-IFN/RBV.²⁵ Pada studi fase III NEUTRINO dengan regimen sofosbuvir ditambah dengan Peg-IFN dan RBV selama 12 minggu, didapatkan 1 pasien dengan genotipe 5 dan keenam pasien lainnya dengan genotipe 6 mencapai SVR12.⁴¹ Namun bukti untuk merekomendasikan suatu regimen pada pasien dengan genotipe 5 dan 6 masih terbatas.³⁵

Tabel 16. Studi regimen sofosbuvir + peg-IFN + ribavirin

Studi	Obat	Durasi	Genotipe	Naive/TE	SVR12
NEUTRINO ⁴¹	Sofosbuvir/ PegIFN/RBV	12 minggu	1	Naive	89% Sirosis 80% Non-sirosis 92%
TARGET 2.0 ²	Sofosbuvir/ PegIFN/RBV	4 minggu	1	Naive	Sirosis 70% Non-sirosis 90%
TRIO ⁴³	Sofosbuvir/ PegIFN/RBV	12 minggu	1	Naive	Sirosis 81% Non-sirosis 81%
Pol S, et al ⁴⁵	Sofosbuvir/ PegIFN/RBV	12 minggu	1	TE	74%
TRIO ⁴³	Sofosbuvir/ PegIFN/RBV	12 minggu	1	TE	Sirosis 62% Non-sirosis 77%

Studi	Obat	Durasi	Genotipe	Naive/TE	SVR12
ELECTRON ⁴⁶	Sofosbuvir/ PegIFN/RBV	12 minggu	2	Naive	100%
LONESTAR-2 ⁴⁶	Sofosbuvir/ PegIFN/RBV	12 minggu	2	TE	96%
WHO ²⁵	Sofosbuvir/ PegIFN/RBV	12 minggu	3	Naive	93,3% Sirosis 82% Non-sirosis 100%
BOSON ⁴⁷	Sofosbuvir/ PegIFN/RBV	12 minggu	3	Naive	93% Sirosis 88% Non-sirosis 95%
LONESTAR-2 ⁴⁶	Sofosbuvir/ PegIFN/RBV	12 minggu	3	TE	83% Sirosis 83% Non-sirosis 83%
BOSON ⁴⁷	Sofosbuvir/ PegIFN/RBV	12 minggu	3	TE	91% Sirosis 88% Non-sirosis 95%
NEUTRINO ⁴¹	Sofosbuvir/ PegIFN/RBV	12 minggu	4	Naive	96%
NEUTRINO ⁴¹	Sofosbuvir/ PegIFN/RBV	12 minggu	5 dan 6	Tidak ada data	100%
Kowdley et al ²⁵	Sofosbuvir/ PegIFN/RBV	12 minggu	5 dan 6	Tidak ada data	100%
Lawitz et al ²⁵	Sofosbuvir/ PegIFN/RBV	12 minggu	5 dan 6	Tidak ada data	100%

3.4.2.2.2. Simeprevir + Peg-IFN + Ribavirin

Kombinasi PegIFN, ribavirin (1000 atau 1200 mg pada pasien < 75 kg atau \geq 75 kg), dan simeprevir (150 mg) telah diuji pada studi QUEST-1 dan QUEST-2 fase III untuk pasien genotipe 1 *naive*.^{48,49} Hasil SVR12 secara keseluruhan pada QUEST-1 adalah 80% dan pada QUEST-2 adalah 81%. Setelah dilakukan *pooled analysis* pada kedua uji tersebut, didapat angka SVR12 pada pasien terinfeksi subgenotipe 1b adalah 85%. Hasil SVR12 pada pasien yang terinfeksi subgenotipe 1a adalah 84%, namun ketika ditemukan adanya substitusi Q80K sebelum terapi maka angka SVR12 hanya mencapai 58%. Berdasarkan skor METAVIR, angka SVR12 dicapai hingga 84% pada pasien F0-F2, 73% pada pasien F3, dan 60% pada pasien F4.

Pada pasien yang mengalami *relapse* setelah mendapat terapi PegIFN/ribavirin, kombinasi PegIFN, ribavirin, dan simeprevir mencapai SVR12 pada 86% pasien subgenotipe 1b dan 70% pasien subgenotipe 1a. Diantara pasien dengan infeksi subgenotipe 1a, SVR12 dicapai pada 78% pasien tanpa substitusi Q80K dan 47% pasien yang terdeteksi substitusi Q80K di awal terapi.⁵⁰ Pada studi ATTAIN fase III, SVR12 dicapai pada 70% pasien *partial responders* dan 44% pasien *null responders* terhadap terapi PegIFN/ribavirin.⁵¹

Simeprevir juga dapat mengganti posisi sofosbuvir pada kombinasi regimen terapi genotipe 4 yang mengandung interferon. Secara *in vitro*, simeprevir aktif menghambat genotipe 4. Data fase III menunjukkan bahwa dari 107 pasien terinfeksi VHC genotipe 4, kombinasi Peg-IFN, ribavirin, dan simeprevir efektif pada pasien *naive* dan *relapser* terapi mengandung interferon, namun tidak terlalu optimal pada pasien *partial responders* dan *null responders*. Hasil SVR12 yang dicapai adalah 83% pada pasien *naive*, 86% pada pasien *relapsers*, 60% pada pasien *partial responders*, dan 40% pada pasien *null responders*.⁵²

Kombinasi ini terdiri dari Peg-IFN dan ribavirin (1000 atau 1200 mg pada pasien <75 kg atau ≥75 kg) yang diberikan setiap minggu serta simeprevir (150 mg) yang diberikan setiap hari. Selama 12 minggu pertama, simeprevir diberikan bersama dengan Peg-IFN dan ribavirin. Selanjutnya hanya dilanjutkan dengan Peg-IFN dan ribavirin saja yang diberikan selama 12 minggu (durasi terapi total menjadi 24 minggu) pada pasien *naive* dan *relapsers* atau diberikan selama 36 minggu (durasi terapi total menjadi 48 minggu) pada *partial* dan *null responders*. Kadar RNA VHC harus dimonitor, dan terapi harus dihentikan apabila RNA

VHC mencapai ≥ 25 IU/mL pada minggu ke-4, 12, atau 24 terapi.

Tabel 17. Studi regimen simeprevir + peg-IFN + ribavirin

Studi	Obat	Durasi	Genotipe	Naive/TE	SVR12
QUEST-1 ⁴⁸	Simeprevir/ PegIFN/RBV	12 minggu dilanjutkan PegIFN/RBV 12 minggu	1	Naive	80%
QUEST-2 ⁴⁹	Simeprevir/ PegIFN/RBV	12 minggu dilanjutkan PegIFN/RBV 12 minggu	1	Naive	81%
Pooled analysis QUEST-1 dan QUEST-2	Simeprevir/ PegIFN/RBV	12 minggu dilanjutkan PegIFN/RBV 12 minggu (GT1b) 12 minggu dilanjutkan PegIFN/RBV 12 minggu (GT1a)	1	Naive	85% 84% (tanpa substitusi Q80K) 58% (ditemukan substitusi Q80K)
Forns X, et al ⁵⁰	Simeprevir/ PegIFN/RBV	24 minggu (GT1b) 24 minggu (GT1a)	1	TE	86% 70% 78% (tanpa substitusi Q80K) 47% (ditemukan substitusi Q80K)
ATTAIN ⁵¹	Simeprevir/ PegIFN/RBV	12 minggu (partial responders PegIFN/RBV) 12 minggu (null responders PegIFN/RBV)	1	TE	70% 44%
Moreno C, et al ⁵²	Simeprevir/ PegIFN/RBV	12 minggu	4	Naive+TE	83% (naive) 86% (relapsers) 60% (partial responders) 40% (null responders)

3.4.2.2.3. Sofosbuvir + Simeprevir

Penggunaan sofosbuvir (400 mg) dan simeprevir (150 mg) diteliti dalam uji fase IIB COSMOS untuk infeksi genotipe 1. Pada kohort kedua, 87 pasien naïve dan *null responders* PegIFN dan ribavirin METAVIR F3-F4 diterapi selama 12 atau 24 minggu, dengan atau tanpa ribavirin. Hasil yang didapat yaitu SVR12 pada 93% dan 93% pasien dengan atau tanpa ribavirin berturut-turut. Sedangkan pada terapi selama 24 minggu, SVR12 dicapai pada 93% dan 100% pasien dengan atau tanpa ribavirin.⁵³ Data dari studi TRIO menunjukkan SVR12 pada 88% pasien naïve tanpa sirosis dan 75% pasien naïve dengan sirosis, serta SVR12 pada 87% dan 76% pada pasien yang sudah mendapatkan terapi tanpa sirosis dan dengan sirosis, berturut-turut.⁴³

Studi COSMOS mengenai sofosbuvir dan simeprevir telah dilakukan, dan pada kohort pertama, 80 pasien *null responders* PegIFN dan ribavirin METAVIR F0-F2 diterapi selama 12 atau 24 minggu, dengan atau tanpa ribavirin. Hasil yang didapat yaitu SVR12 pada 96% dan 93% pasien dengan atau tanpa ribavirin berturut-turut. Sedangkan pada terapi selama 24 minggu, SVR12 dicapai pada 79% dan 93% pasien dengan atau tanpa ribavirin.⁵³ Studi TRIO menunjukkan hasil SVR12 pada 87% dan 76% pada pasien yang sudah mendapatkan terapi tanpa sirosis dan dengan sirosis, berturut-turut.⁴³

Regimen sofosbuvir/simeprevir juga dapat diaplikasikan pada pasien dengan infeksi VHC genotipe 4. Hasil ini berdasarkan studi COSMOS terhadap pasien dengan infeksi VHC genotipe 1 yang diekstrapolasikan pada genotipe 4. Kedua antivirus ini memiliki efektivitas yang baik terhadap genotipe 1 dan 4.⁵³

Tabel 18. Studi regimen sofosbuvir + simeprevir

Studi	Obat	Durasi	Genotipe	Naive/TE	SVR12
COSMOS ⁵³	Sofosbuvir/simeprevir/ RBV	12 minggu	1	Naive	93%
		12 minggu			93%
	Sofosbuvir/simeprevir	24 minggu			93%
	Sofosbuvir/simeprevir/ RBV	24 minggu			100%
	Sofosbuvir/simeprevir				
TRIO ⁴⁵	Sofosbuvir/simeprevir	12 minggu	1	Naive	Sirosis 75% Non-sirosis 88%
COSMOS ⁵³	Sofosbuvir/simeprevir/ RBV	12 minggu	1	TE	96%
		24 minggu			74%
		12 minggu			93%
	Sofosbuvir/simeprevir	24 minggu			94%
TRIO ⁴⁵	Sofosbuvir/simeprevir	12 minggu	1	TE	Sirosis 76% Non-sirosis 87%

3.4.2.2.4. Sofosbuvir + Ribavirin

Berbagai studi terkait penggunaan sofosbuvir dan ribavirin tidak berhasil menunjukkan pencapaian SVR yang memuaskan pada pemakaian sofosbuvir dan ribavirin untuk infeksi genotipe 1. Pada pasien naive, studi NIAID SPARE memperlihatkan SVR12 68% pasca terapi selama 24 minggu.⁵⁴ Hasil studi QUANTUM menunjukkan temuan serupa dengan SVR12 lebih rendah, yaitu 47%.⁵⁵ Studi ELECTRON oleh Gane, et al. selama 12 minggu memberikan SVR12 84% pada pasien naive, akan tetapi hanya sebesar 10% pada pasien dengan riwayat gagal terapi.⁵⁶ Dengan demikian, kombinasi terapi pada kelompok genotipe ini tidak direkomendasikan.

Dalam penatalaksanaan pasien naive dengan infeksi VHC genotipe 2, pemberian obat kombinasi sofosbuvir (400 mg/hari) dengan *weight-based* ribavirin [1000 mg (<75 kg) - 1200 mg (\geq 75 kg)] selama 12 minggu menghasilkan angka SVR12 yang tinggi. Regimen ini telah dievaluasi oleh beberapa studi antara lain ELECTRON, FISSION,

POSITRON, dan VALENCE.^{41,56-58} Pada studi FISSION dilakukan randomisasi pada pasien yang mendapatkan Peg-IFN dan RBV (800 mg) selama 24 minggu atau sofosbuvir ditambahkan dengan weight-based RBV [1000 mg (<75 kg) – 1200 mg (\geq 75 kg)] selama 12 minggu.⁵⁶ dari studi ini didapatkan angka SVR12 yang lebih tinggi (94%) pada pasien yang mendapatkan sofosbuvir dan RBV dibandingkan dengan yang mendapatkan Peg-IFN dan RBV (78%). Studi fase III di Jepang yang melibatkan 153 pasien dengan infeksi VHC genotipe 2 diterapi dengan kombinasi sofosbuvir dan RBV selama 12 minggu.⁵⁸ Pada subjek studi ini, 11% dengan sirosis hati dan 22% berumur diatas 65 tahun. Secara keseluruhan, 148 pasien (97%) mencapai SVR12. Sebanyak 88 (98%) pasien naive yang diterapi mencapai SVR12, termasuk seluruh pasien dengan sirosis pada studi ini.

Studi fase III di Jepang menunjukkan bahwa pada pasien genotipe 2 yang sudah pernah mendapatkan terapi sebelumnya, sebanyak 95% pasien mencapai SVR12 dengan pemberian regimen sofosbuvir dan RBV selama 12 minggu.⁵⁹ meskipun belum terdapat data yang memadai mengenai pemanjangan durasi terapi pada pasien naive dengan infeksi VHC genotipe 2, penambahan durasi terapi dapat meningkatkan angka SVR12 pada pasien yang sebelumnya pernah mendapatkan terapi disertai dengan sirosis yaitu 60% setelah 12 minggu terapi dan 78% setelah 16 minggu terapi.⁶⁰

Pasien naive dengan infeksi VHC genotipe 3 dapat diterapi dengan kombinasi sofosbuvir 400 mg dan ribavirin berdasarkan berat badan (1000 mg bila <75 kg atau 1200 mg bila \geq 75 kg) dengan durasi terapi selama 24 minggu. Studi VALENCE menunjukkan bahwa kombinasi ini memberikan

angka SVR12 sebesar 93%.⁵⁷ Temuan ini melebihi hasil studi-studi sebelumnya pada kombinasi serupa dengan durasi terapi yang lebih singkat, yaitu FISSION (63% dengan durasi 12 minggu).⁴¹ dan POSITRON (61% dengan durasi 12 minggu).⁵⁸, dan FUSION (30% setelah 12 minggu dan 62% setelah 16 minggu).⁵⁸ Pada studi BOSON, et al., pemberian kombinasi terapi sofosbuvir dan ribavirin selama 16 minggu memberikan SVR12 sebesar 88% (80% pada kelompok non sirosis, namun menurun menjadi 51% pada kelompok sirosis), sedangkan pemanjangan terapi menjadi 24 minggu meningkatkan SVR12 menjadi 95% (87% pada kelompok non sirosis, namun menurun menjadi 79% pada kelompok sirosis).⁴⁷

Pada pasien yang sudah pernah mendapatkan terapi PegIFN dan ribavirin, terapi yang direkomendasikan untuk infeksi genotipe 3 adalah kombinasi sofosbuvir dan ribavirin selama 24 minggu. Studi VALENCE menunjukkan SVR12 keseluruhan pada kelompok pasien dengan riwayat terapi ialah sebesar 77%, lebih baik dibanding studi pendahulunya, yaitu POSITRON (61% dengan durasi 12 minggu).⁵⁸ dan FUSION (30% setelah 12 minggu dan 62% setelah 16 minggu).⁵⁸ Hasil terapi ditemukan lebih baik pada pasien tanpa sirosis, yaitu 87% berbanding 62% pada pasien sirosis F4.⁵⁷ Pada studi BOSON, et al., pemberian kombinasi terapi sofosbuvir dan ribavirin selama 16 minggu memberikan SVR12 sebesar 64% (80% pada kelompok non sirosis, namun menurun menjadi 51% pada kelompok sirosis), sedangkan pemanjangan terapi menjadi 24 minggu meningkatkan SVR12 menjadi 80% (87% pada kelompok non sirosis, namun menurun menjadi 79% pada kelompok sirosis).⁴⁷

Penelitian pada pasien dengan infeksi VHC genotipe 4, SVR12 dicapai pada 79% pasien *naive* yang diterapi dengan sofosbuvir dan ribavirin selama 12 minggu dan 100% pasien *naive* yang diterapi dengan sofosbuvir dan ribavirin selama 24 minggu. Dosis ribavirin yang digunakan adalah 1000 mg untuk pasien < 75 kg dan 1200 mg untuk pasien ≥ 75 kg.⁶¹

Tabel 19. Studi regimen sofosbuvir + ribavirin

Studi	Obat	Durasi	Genotipe	Naive/TE	SVR12
NIAID SPARE ⁵⁴	Sofosbuvir/RBV	24 minggu	1	Naive	68% Sirosis 50% Non-sirosis 74%
QUANTUM ⁵⁵	Sofosbuvir/RBV	24 minggu	1	Naive	47%
ELECTRON ⁵⁶	Sofosbuvir/RBV	12 minggu	1	Naive TE	84% 10%
FISSION ⁴¹	Sofosbuvir/RBV	12 minggu	2	Naive	97%
POSITRON ⁵⁸	Sofosbuvir/RBV	12 minggu	2	Naive	93% Sirosis 92% Non-sirosis 94%
ELECTRON ⁵⁶	Sofosbuvir/RBV	12 minggu	2	Naive	100%
VALENCE ⁵⁷	Sofosbuvir/RBV	12 minggu	2	Naive	97%
Omata et al ⁵⁹	Sofosbuvir/RBV	12 minggu	2	Naive	98%
Omata et al ⁵⁹	Sofosbuvir/RBV	12 minggu	2	TE	95%
BOSON ⁴⁷	Sofosbuvir/RBV	16-24 minggu	3	Naive	88-95% Sirosis 51-79% Non-sirosis 80-87%
VALENCE ⁵⁷	Sofosbuvir/RBV	24 minggu	3	Naive	93% Sirosis 92% Non-sirosis 94%
FISSION ⁴¹	Sofosbuvir/RBV	12 minggu	3	Naive	63%
POSITRON ⁵⁸	Sofosbuvir/RBV	12 minggu	3	Naive	61% Sirosis: 21% Non sirosis: 68%
BOSON ⁴⁷	Sofosbuvir/RBV	16-24 minggu	3	TE	64-80% Sirosis 51-79% Non-sirosis 80-87%

Studi	Obat	Durasi	Genotipe	Naive/TE	SVR12
VALENCE ⁵⁷	Sofosbuvir/RBV	24 minggu	3	TE	77% Sirosis 62% Non-sirosis 87%
POSITRON ⁵⁸	Sofosbuvir/RBV	12 minggu	3	TE	61% Sirosis: 21% Non sirosis: 68%
FUSION ⁵⁸	Sofosbuvir/RBV	12-16 minggu	3	TE	30-62% Sirosis: 19-61% Non-sirosis: 37-63%
Ruane P, et al ⁶¹	Sofosbuvir/RBV	12 minggu 24 minggu	4	Naive	79% (naïve) 100% (naïve)

3.4.2.2.5 Sofosbuvir + Ledipasvir (\pm Ribavirin)

Ledipasvir adalah *NS5A inhibitor* dengan aktivitas antiviral terhadap VHC genotipe 1. Sedangkan sofosbuvir merupakan *nucleotide polymerase inhibitor* yang memiliki aktivitas antiviral terhadap VHC seluruh genotipe. Setelah uji fase 2,⁶² studi ION-1 dilakukan dengan jumlah sampel 865 orang. Dilakukan pemberian kombinasi dosis tetap ledipasvir (90 mg) dan sofosbuvir (400 mg) dengan atau tanpa ribavirin selama 12 atau 24 minggu kepada pasien naïve VHC genotipe 1.⁶³ Sejumlah 67% pasien terinfeksi genotipe 1a, 70% memiliki genotipe non-CC IL28B, dan 16% memiliki sirosis. Hanya 3 orang yang mengalami kegagalan virologis. Terapi 12 minggu kombinasi dosis tetap ledipasvir/sofosbuvir dengan atau tanpa ribavirin menghasilkan SVR12 97% dan 99% berturut-turut. Kemudian, terapi 24 minggu kombinasi dosis tetap ledipasvir/sofosbuvir dengan atau tanpa ribavirin menghasilkan SVR12 99% dan 98%. Dari seluruhnya, hanya 6 pasien yang mengalami efek samping yaitu selulitis, nyeri dada, gastroenteritis, fraktur lengan, nyeri dada non-kardiak, dan pneumonia.

Studi ION-3 dengan 647 sampel menguji pemberian kombinasi dosis tetap ledipasvir (90 mg) dan sofosbuvir (400 mg) dengan atau tanpa ribavirin selama 8 minggu, dan ledipasvir/sofosbuvir tanpa ribavirin selama 12 minggu pada pasien naïve VHC genotipe 1 tanpa sirosis.⁶⁴ Terapi kombinasi selama 8 minggu dengan atau tanpa ribavirin menghasilkan SVR12 93% dan 94% berturut-turut. Sedangkan terapi selama 12 minggu tanpa ribavirin menghasilkan SVR12 95%. Efek samping yang ditemukan kebanyakan dihubungkan dengan penggunaan ribavirin.⁶⁴ Studi di Jepang menunjukkan pemberian kombinasi ledipasvir/sofosbuvir selama 12 minggu dengan atau tanpa ribavirin menghasilkan SVR12 96,4% atau 100% berturut-turut, pada pasien naïve VHC genotipe 1.⁶⁵

Studi ION-2 dengan sampel 440 orang terinfeksi genotipe 1 yang tidak mencapai SVR12 setelah terapi PegIFN dan ribavirin dengan atau tanpa *protease inhibitor*, diberikan kombinasi ledipasvir (90 mg) dan sofosbuvir (400 mg) dengan atau tanpa ribavirin selama 12 atau 24 minggu. Sejumlah 52% pasien sudah mendapatkan terapi *protease inhibitor* sebelumnya. Dari total 440 pasien, 55,7% merupakan *relapsers* dan 44,3% merupakan *null responders*. Terapi dengan ledipasvir/sofosbuvir dengan atau tanpa ribavirin selama 12 minggu menghasilkan SVR12 pada 96% atau 94% pasien berturut-turut. Sedangkan terapi dengan ledipasvir/sofosbuvir dengan atau tanpa ribavirin selama 24 minggu menghasilkan SVR12 pada 99% atau 99% pasien. Sebelas orang mengalami *relapse* dengan 6 diantaranya memiliki NS5A RAV (*Resistant associated variants*) VHC pada awal terapi. Tidak ada efek samping berat ditemukan.⁶⁶ Pada pasien dengan sirosis dekompensata, ribavirin digunakan untuk mencapai SVR12.⁶⁷ Studi lain di Jepang juga menunjukkan terapi kombinasi ledipasvir/sofosbuvir

selama 12 minggu dengan atau tanpa ribavirin pada pasien yang sudah mendapatkan terapi sebelumnya menghasilkan SVR12 pada 100% atau 100% pasien berturut-turut.⁶⁵

Selain itu, pemberian ledipasvir (90 mg/hari) dengan sofosbuvir (400 mg/ hari) pada infeksi genotipe 2 selama 12 minggu juga berhubungan dengan angka SVR12 yang tinggi (96%) termasuk pada pasien dengan sirosis.⁶⁸ Regimen ini juga dapat digunakan pada pasien yang sebelumnya pernah mendapatkan terapi, dengan angka SVR12 yang tinggi, yaitu 96%.⁶⁸

Studi SYNERGY juga telah mengevaluasi pemberian ledipasvir/sofosbuvir selama 12 minggu sebagai terapi pasien dengan infeksi VHC genotipe 4. Diantara 21 pasien, 1 pasien mengundurkan diri. Kemudian 20 pasien akhir tersebut semuanya mencapai SVR12 sehingga didapatkan SVR12 95% pada analisis *intention to treat* (20/21) dan 100% apabila sesuai protokol (20/20). Dari seluruh pasien, 62% pasien adalah pasien *naive* dan 43% pasien memiliki fibrosis bermakna.⁶⁹ Penelitian oleh Abergel pada 22 pasien VHC genotipe 4, pasien *naive* (1 orang dengan sirosis) menunjukkan hasil SVR12 mencapai 95%.

Sebuah data menunjukkan pada 77 pasien yang terinfeksi dengan VHC genotipe 5 dan 6 yang diobati dengan ledipasvir / sofosbuvir, >95% pada kelompok dengan ledipasvir / sofosbuvir.²⁵ Informasi yang tersedia mengenai regimen DAA tanpa interferon terutama pada genotipe 5 masih sangat sedikit. Pada studi *in vitro*, ledipasvir bekerja aktif pada genotipe 5 dan 6.²⁵ Dalam sebuah preliminary report disebutkan bahwa 96% dari pasien *naive* dan riwayat pengobatan sebelumnya dengan infeksi VHC genotipe 6 mencapai SVR12 dengan regimen SOF dan LDV selama 12 minggu.⁷⁰

Tabel 20. Studi regimen sofosbuvir + ledipasvir (\pm ribavirin)

Studi	Obat	Durasi	Genotipe	Naive/TE	SVR12
ION-1 ⁶³	Ledipasvir/ sofosbuvir/RBV	12 minggu	1	Naive	97%
		24 minggu			99%
	Ledipasvir/ sofosbuvir	12 minggu			99%
		24 minggu			98%
ION-3 ⁶⁴	Ledipasvir/ sofosbuvir/RBV	8 minggu	1	Naive	93%
		8 minggu			94%
	Ledipasvir/ sofosbuvir	12 minggu			95%
Mikozami M ⁶⁵	Ledipasvir/ sofosbuvir/RBV	12 minggu	1	Naive	96,4%
	Ledipasvir/ sofosbuvir	12 minggu			100%
ION-2 ⁶⁶	Ledipasvir/ sofosbuvir/RBV	12 minggu	1	TE	96%
		24 minggu			99%
		12 minggu			94%
	Ledipasvir/ sofosbuvir	24 minggu			99%
Mikozami M, et al ⁶⁵	Ledipasvir/ sofosbuvir/RBV	12 minggu	1	TE	100%
	Ledipasvir/ sofosbuvir	12 minggu			100%
Gane et al ⁶⁸	Ledipasvir/ sofosbuvir	12 minggu	2	Naive	96%
Gane et al ⁶⁸	Ledipasvir/ sofosbuvir	12 minggu	2	TE	96%
SYNERGY ⁶⁷	Ledipasvir/ sofosbuvir	12 minggu	4	Naive + TE	100%
Gane et al ⁷⁰	Ledipasvir/ sofosbuvir	12 minggu	5 dan 6	Tidak ada data	\geq 95%
Abergele et al ⁷⁵	Ledipasvir/ sofosbuvir	12 minggu	5 dan 6	Tidak ada data	\geq 95%

3.4.2.2.6 Sofosbuvir + Daclatasvir (\pm Ribavirin)

Kombinasi sofosbuvir (400 mg) dan daclatasvir (60 mg) selama 12 minggu sudah dipublikasikan pada studi fase IIb pasien tanpa sirosis dengan infeksi genotipe 1. Dengan durasi 24 minggu, tercapai SVR12 pada 100% pasien naïve, baik dengan atau tanpa ribavirin. Sedangkan pada pasien yang gagal dengan terapi pegIFN, ribavirin, dengan telaprevir atau boceprevir, dicapai SVR12 100% dan 95%, tanpa atau dengan ribavirin. Dengan terapi selama 12

minggu, SVR12 dicapai pada 98% pasien naïve tanpa menggunakan ribavirin.⁷¹

Studi fase IIB kombinasi sofosbuvir (400 mg) dan daclatasvir (60 mg) menunjukkan bahwa pada pasien yang gagal dengan terapi pegIFN, ribavirin, dengan telaprevir atau boceprevir, dicapai SVR12 100% dan 95%, tanpa atau dengan ribavirin.⁷¹

Sofosbuvir dan daclatasvir juga menjadi alternatif regimen pada terapi genotipe 2, diberikan selama 24 minggu, dan berhubungan dengan angka SVR12 yang tinggi yaitu 96%.⁷²

Sebagai alternatif terapi infeksi genotipe 3, sofosbuvir juga dapat dikombinasikan dengan daclatasvir 60 mg per hari selama 12 minggu. Studi ALLY 3 pada 101 pasien naïve menunjukkan bahwa kombinasi terapi ini memberikan hasil SVR12 sebesar 90%, ditemukan lebih baik pada pasien tanpa sirosis (97% pada F0-F3) dibandingkan pasien sirosis (58% pada F4). Oleh karena itu, terapi direkomendasikan untuk diperpanjang hingga 24 minggu pada pasien sirosis, dengan atau tanpa ribavirin.⁷²

Sofosbuvir 400 mg dan daclatasvir 60 mg dapat diberikan selama 12 minggu pada pasien tanpa sirosis infeksi genotipe 3 yang memiliki riwayat pengobatan sebelumnya, dengan SVR12 sebesar 91,5%. Apabila pasien mengalami sirosis, dengan strategi terapi serupa hanya ditemukan SVR12 pada 62,2-73,7% pasien. Oleh karena itu, sofosbuvir dan daclatasvir perlu dikombinasikan dengan ribavirin sesuai berat badan, untuk diberikan selama 24 minggu. Penambahan ribavirin pada pasien tanpa sirosis dapat meningkatkan SVR12 hingga 100%, sedangkan pada pasien sirosis dapat meningkatkan SVR12 hingga 89,5%.²⁵

Secara *in vitro*, kombinasi sofosbuvir dan daclatasvir juga memiliki efektivitas yang baik terhadap genotipe 1 dan 4. Sehingga studi terhadap pasien dengan infeksi VHC genotipe 1 dapat diekstrapolasikan terhadap pasien dengan infeksi VHC genotipe 4.²⁶

Pada pasien dengan infeksi VHC genotipe 5 atau 6 dapat diberikan kombinasi sofosbuvir (400 mg) dan daclatasvir (60 mg) selama 12 minggu. Pada pasien dengan sirosis kompensata terapi dapat diberikan selama 24 minggu dengan sofosbuvir (400 mg) dan daclatasvir (60 mg). Terapi dapat diberikan selama 12 minggu dengan regimen sofosbuvir, daclatasvir, dan *weight-based* RBV.²⁶

Tabel 21. Studi regimen sofosbuvir + daclatasvir (\pm ribavirin)

Studi	Obat	Durasi	Genotipe	Naive/TE	SVR12
Sulkowski MS ²²	Sofosbuvir/ daclatasvir Sofosbuvir/ daclatasvir/RBV Sofosbuvir/ daclatasvir	12 minggu 24 minggu 24 minggu	1	Naive	98% 100% 100%
Sulkowski MS ²²	Sofosbuvir/ daclatasvir/RBV Sofosbuvir/ daclatasvir	24 minggu 24 minggu	1	TE	95% 100%
Sulkowski ⁷²	Daclatasvir/ sofosbuvir	24 minggu	2	Naive	96%
ALLY ³ NELSON	Sofosbuvir/ Daclatasvir	12 minggu	3	Naive	90% Sirosis 58% Non-sirosis 97%
WHO 2016 ²⁵	Sofosbuvir/ Daclatasvir Sofosbuvir/ Daclatasvir/ RBV	12-24 minggu	3	TE	Sirosis: 62,2-73,7% Non-sirosis: 91,5% Sirosis: 89,5% Non-sirosis: 100%

3.4.2.2.7. **Grazoprevir + Elbasvir (± Ribavirin)**

Pada studi C-SURFER, dilakukan pemberian grazoprevir (100 mg) dan elbasvir (50 mg) selama 12 minggu untuk pasien naïve, gagal terapi pada infeksi VHC genotipe 1, dan gagal ginjal kronik stadium 4-5. Dari 224 pasien, 80% merupakan pasien naïve, 52% terinfeksi genotipe 1a, dan 6% memiliki sirosis. Hasil yang didapatkan adalah SVR12 pada 99% pasien dengan jumlah *relapse* yaitu 1 orang.⁷³

Studi C-EDGE dengan 421 pasien, menguji pemberian kombinasi grazoprevir (100 mg) dan elbasvir (50 mg) selama 12 minggu untuk pasien naïve yang terinfeksi VHC genotipe 1, 4, dan 6 dengan atau tanpa sirosis. Hasilnya didapatkan SVR12 pada 92% pasien terinfeksi genotipe 1a dan 99% pada pasien yang terinfeksi genotipe 1b. Sedangkan berdasarkan keadaan sirosisnya, SVR12 dicapai pada 97% pasien sirosis dan 94% pasien tanpa sirosis. Kegagalan didapat pada 13 pasien (4%) yang terdiri dari 1 *breakthrough* dan 12 *relapse*. Tidak ada efek samping berat dan keamanannya hampir menyamai kelompok dengan plasebo.⁷⁴

Hasil ini mendukung penelitian sebelumnya yaitu studi C-WORTHY yang melibatkan pasien dengan monoinfeksi VHC dan koinfeksi VHC/HIV. Pada studi ini didapatkan hasil SVR12 pada 92% pasien genotipe 1a dan 95% pasien genotipe 1b *naïve* tanpa sirosis. Keberadaan NS5A RAV pada pasien dengan infeksi genotipe 1a sangat mengurangi SVR12 terapi grazoprevir/elbasvir.⁷⁵ Hasil SVR12 terapi grazoprevir/elbasvir selama 12 minggu berbeda signifikan yaitu 58% pada pasien terinfeksi genotipe 1a dengan NS5A RAV dan 99% pada pasien tanpa NS5A RAV, terlebih pada kelompok dengan kadar RNA VHC tinggi (≥ 800.000 IU/ml).^{32,76} Apabila diketahui adanya

NS5A RAV pada pasien yang terinfeksi genotipe 1a maka durasi terapi disarankan menjadi 16 minggu dan disertai ribavirin. Hal ini berdasarkan hasil uji fase 2 dan 3 terapi grazoprevir/elbasvir dan ribavirin selama 16 atau 18 minggu yang menunjukkan SVR12 mencapai 100% pada pasien yang terinfeksi genotipe 1 dengan NS5A RAV.⁷⁶

Pada studi fase 2 C-SALVAGE, grazoprevir (100 mg), elbasvir (50 mg), dan ribavirin diberikan pada pasien terinfeksi VHC genotipe 1 yang gagal dengan terapi PegIFN dan ribavirin serta *protease inhibitor* generasi awal. Hasilnya yaitu SVR12 pada 96,2% pasien dengan 3 orang mengalami *relapse* pada minggu ke-8 sesudah terapi. Ketiga pasien yang mengalami *relapse* memiliki RAV pada awal terapi yang terdeteksi kembali saat *relapse*.⁷⁷

Pada uji klinis fase 2/3, 66 pasien *naive* terinfeksi VHC genotipe 4 diberikan grazoprevir 100 mg dan elbasvir 50 mg selama 12 minggu dengan dan tanpa ribavirin. Secara keseluruhan dicapai SVR12 pada 97% pasien. Penambahan ribavirin juga terbukti efektif meningkatkan SVR12 pada pasien gagal terapi. Adanya RAV dan subgenotipe tidak mempengaruhi SVR12 pasien dengan infeksi genotipe 4.⁷⁸ Pada studi C-EDGE, 18 pasien terinfeksi VHC genotipe 4 *naive* diterapi dengan kombinasi grazoprevir/elbasvir selama 12 minggu dan seluruh pasien berhasil mencapai SVR12.⁷⁴

Tabel 22. Studi regimen elbasvir + grazoprevir

Studi	Obat	Durasi	Genotipe	Naive / TE	SVR12
C-SURFER ⁷³	Grazoprevir/ elbasvir	12 minggu	1	Naive+TE (pasien dengan gagal ginjal kronik)	99%
C-EDGE ⁷⁴	Grazoprevir/ elbasvir	12 minggu (GT1a) 12 minggu (GT1b)	1	Naive	92% 99% Sirosis 97% Non-sirosis 94%
C-WORTHY ⁷⁵	Grazoprevir/ elbasvir	12 minggu	1	Naive	GT1a 92% GT1b 95%
Thompson A, et al ⁷⁵	Grazoprevir/ elbasvir/RBV	16 minggu 18 minggu	1	Naive	GT1a 100% GT1a 100%
C-SALVAGE ⁷⁶	Grazoprevir/ elbasvir/RBV	12 minggu	1	TE	96,2%
Asselah, et al ⁷⁷	Grazoprevir/ elbasvir	12 minggu	4	Naive	97%
C-EDGE ⁷⁴	Grazoprevir/ elbasvir	12 minggu	4	Naive	100%

3.4.2.2.8. Sofosbuvir + Velpatasvir (± Ribavirin)

Pemberian kombinasi sofosbuvir (400 mg) dan velpatasvir (100 mg) selama 12 minggu telah disetujui FDA sebagai modalitas terapi pasien *naive* hepatitis C genotipe 1. Pada studi ASTRAL-1, pemberian sofosbuvir/velpatasvir selama 12 genotipe 1, 2, 4, 5, dan 6. Pada 328 pasien genotipe 1, sebanyak 323 pasien mencapai SVR12 dan tidak ditemukan perbedaan bermakna antar subgenotipe (98% 1a dan 99% 1b). Dari 121 pasien seluruh genotipe dengan sirosis, 120 pasien mencapai SVR12 (99%). Tidak ditemukan perbedaan bermakna mengenai efek samping serius jika dibandingkan dengan plasebo.⁷⁹

Pada studi ASTRAL-2, peneliti membandingkan pemberian 12 minggu sofosbuvir/velpatasvir dengan 12 minggu sofosbuvir/ribavirin pada 226 pasien *naive* atau gagal

terapi dengan atau tanpa sirosis. Hasil yang didapat menunjukkan sofosbuvir/velpatasvir lebih unggul dalam efikasi pencapaian SVR12 (99% dibandingkan 94%).⁸⁰ Studi ASTRAL-1 juga meneliti 104 pasien genotipe 2 *naive* dan gagal terapi dengan atau tanpa sirosis. Hasil yang didapat adalah pencapaian SVR12 pada semua pasien.⁷⁹ *Pooled analysis* dari studi ASTRAL-1 dan -2 memberikan hasil SVR12 100% pada pasien sirosis (29/29) dan 99% pada pasien *naive* (194/195). Keberadaan RAV pada penelitian ini tidak berhubungan dengan kegagalan virologis.

Pemberian sofosbuvir/velpatasvir untuk pasien genotipe 3 juga sudah disetujui FDA berdasarkan studi ASTRAL-3. Studi ini membandingkan sofosbuvir/velpatasvir 12 minggu dengan sofosbuvir/ribavirin 24 minggu pada 552 pasien *naive* dan gagal terapi dengan atau tanpa sirosis. Hasil SVR12 yang dicapai pada pasien *naive* tanpa sirosis adalah 98% (160/163), sedangkan pada pasien dengan sirosis dicapai SVR12 93% (40/43). Dari 250 pasien yang mendapat sofosbuvir/velpatasvir, sebanyak 43 pasien (16%) memiliki RAV NS5A di awal terapi, dimana 88% mencapai SVR12 dibandingkan dengan SVR12 97% pada pasien tanpa polimorfisme.⁸⁰

Studi ASTRAL-1 juga memasukkan 64 pasien dengan genotipe 4 *naive* tanpa sirosis. Hasil yang dicapai adalah SVR12 pada seluruh pasien (100%).⁷⁹ Kombinasi sofosbuvir/velpatasvir juga disetujui sebagai terapi genotipe 5 dan 6 berdasarkan studi ASTRAL-1 dimana 96% pasien genotipe 5 (23/24) dan 100% pasien genotipe 6 (38/38) berhasil mencapai SVR12.⁷⁹

Tabel 23. Studi regimen sofosbuvir + velpatasvir

Studi	Obat	Durasi	Genotipe	Naive / TE	SVR12
ASTRAL-1 ⁷⁹	Sofosbuvir/ velpatasvir	12 minggu	1	Naive + TE	1a 98% 1b 99% Sirosis 99%
ASTRAL-17 ⁹	Sofosbuvir/ velpatasvir	12 minggu	2	Naive + TE	100%
ASTRAL-2 ⁸⁰	Sofosbuvir/ velpatasvir	12 minggu	2	Naive + TE	99%
ASTRAL-3 ⁸⁰	Sofosbuvir/ velpatasvir	12 minggu	3	Naive	Sirosis 93% Non-sirosis 98%
ASTRAL-1 ⁷⁹	Sofosbuvir/ velpatasvir	12 minggu	4	Naive	Non-sirosis 100%
ASTRAL-1 ⁷⁹	Sofosbuvir/ velpatasvir	12 minggu	5	Naive + TE	Non-sirosis 96%
ASTRAL-1 ⁷⁹	Sofosbuvir/ velpatasvir	12 minggu	6	Naive + TE	Non-sirosis 100%

Rekomendasi

Genotipe 1

19) Pada pasien terinfeksi VHC genotipe 1 tanpa sirosis, baik naive maupun gagal terapi, pilihan terapi adalah:

- **sofosbuvir 400 mg dengan ledipasvir 90 mg selama 12 minggu (A1), atau**
- **sofosbuvir 400 mg dengan daclatasvir 60 mg selama 12 minggu (A1), atau**
- **sofosbuvir 400 mg dengan simeprevir 150 mg selama 12 minggu (A1), atau**
- **sofosbuvir 400 mg dengan velpatasvir 100 mg selama 12 minggu (A1), atau**
- **grazoprevir 100 mg dan elbasvir 50 mg setiap hari selama 12 minggu (tidak boleh ditemukan NS5A RAV) (A1); grazoprevir/elbasvir dengan ribavirin selama 16 minggu pada subtipe 1a (bila ditemukan NS5A RAV atau kadar RNA VHC \geq 800.000 IU/ml) (B2) atau kombinasi**

- **grazoprevir 100 mg dan elbasvir 50 mg setiap hari selama 12 minggu pada subtipe 1b (A1), atau**
 - **sofosbuvir 400 mg, PegIFN, dan ribavirin (1000 atau 1200 mg pada pasien < 75 kg atau ≥ 75 kg) selama 12 minggu (A1), atau**
 - **simeprevir 400 mg, PegIFN, dan ribavirin (1000 atau 1200 mg pada pasien < 75 kg atau ≥ 75 kg). Kombinasi ini tidak dianjurkan pada pasien yang terinfeksi subtipe 1a dengan diketahui adanya substitusi Q80K. (A1)**
- 20) Pada pasien terinfeksi VHC genotipe 1 dengan sirosis terkompensasi, pilihan terapi adalah:**
- **sofosbuvir 400 mg, ledipasvir 90 mg, dan ribavirin (1000 atau 1200 mg pada pasien < 75 kg atau ≥ 75 kg) selama 12 minggu (A1), atau**
 - **sofosbuvir 400 mg dengan velpatasvir 100 mg selama 12 minggu (A1), atau**
 - **grazoprevir 100 mg dan elbasvir 50 mg setiap hari selama 12 minggu (tidak boleh ditemukan NS5A RAV) (A1); grazoprevir/elbasvir dengan ribavirin selama 16 minggu pada subtipe 1a (bila ditemukan NS5A RAV atau kadar RNA VHC ≥ 800.000 IU/ml) (B2) atau kombinasi grazoprevir 100 mg dan elbasvir 50 mg setiap hari selama 12 minggu pada subtipe 1b (A1), atau**
 - **sofosbuvir 400 mg, PegIFN, dan ribavirin (1000 atau 1200 mg pada pasien < 75 kg atau ≥ 75 kg) selama 12 minggu (A1), atau**
 - **simeprevir 150 mg, PegIFN, dan ribavirin (1000 atau 1200 mg pada pasien < 75 kg atau ≥ 75 kg). Kombinasi ini tidak dianjurkan pada pasien yang terinfeksi subtipe 1a dengan diketahui adanya substitusi Q80K. (A1)**

- 21) Alternatif pada pasien terinfeksi VHC genotipe 1 dengan sirosis adalah:**
- **sofosbuvir 400 mg, daclatasvir 60 mg, dan ribavirin (1000 atau 1200 mg pada pasien < 75 kg atau \geq 75 kg) selama 12 minggu (B1), atau**
 - **sofosbuvir 400 mg, simeprevir 150 mg, dan ribavirin (1000 atau 1200 mg pada pasien < 75 kg atau \geq 75 kg) selama 12 minggu. (B1)**
- 22) Apabila pasien memiliki kontraindikasi terhadap ribavirin, terapi regimen dengan ribavirin dapat tetap diberikan tanpa pemberian ribavirin namun dengan durasi yang lebih lama yaitu 24 minggu. (B1)**

Genotipe 2

- 23) Pasien terinfeksi VHC genotipe 2 naive dan gagal terapi tanpa sirosis, pilihan terapi adalah:**
- **sofosbuvir (400 mg) dan velpatasvir (100 mg) selama 12 minggu (A1), atau**
 - **kombinasi sofosbuvir (400 mg) dan ribavirin [1000 mg (<75 kg) - 1200 mg (\geq 75 kg)] selama 12 minggu (A1).**
- 24) Alternatif pada pasien terinfeksi VHC genotipe 2 tanpa sirosis adalah:**
- **sofosbuvir (400 mg) dan ledipasvir (90 mg) selama 12 minggu (B1), atau**
 - **sofosbuvir (400 mg) dan daclatasvir (60 mg) selama 12 minggu (B1), atau**
 - **sofosbuvir 400 mg, PegIFN, dan ribavirin (1000 atau 1200 mg pada pasien < 75 kg atau \geq 75 kg) selama 12 minggu (B1).**

25) Pasien terinfeksi VHC genotipe 2 naive dan gagal terapi dengan sirosis, pilihan terapi adalah pilihan terapi adalah:

- **sofosbuvir (400 mg) dan velpatasvir (100 mg) selama 12 minggu (A1), atau**
- **kombinasi sofosbuvir (400 mg) dan ribavirin selama 16-24 minggu (A1).**

26) Pada pasien dengan infeksi VHC genotipe 2, alternatif terapi adalah:

- **sofosbuvir (400 mg) dan ledipasvir (90 mg) selama 12 minggu (B1), atau**
- **sofosbuvir (400 mg) dan daclatasvir (60 mg) selama 12 minggu (B1), atau**
- **sofosbuvir 400 mg, PegIFN, dan ribavirin (1000 atau 1200 mg pada pasien < 75 kg atau ≥ 75 kg) selama 12 minggu (B1).**

Genotipe 3

27) Pasien terinfeksi VHC genotipe 3 tanpa sirosis, baik naive maupun gagal terapi, pilihan terapi adalah:

- **sofosbuvir (400 mg) dan velpatasvir (100 mg) selama 12 minggu (A1), atau**
- **sofosbuvir (400 mg) dan daclatasvir (60 mg) selama 12 minggu (A1), atau**
- **sofosbuvir (400 mg) dan ribavirin selama 24 minggu (A1).**

28) Alternatif pada pasien terinfeksi VHC genotipe 3 tanpa sirosis adalah sofosbuvir 400 mg, PegIFN, dan ribavirin (1000 atau 1200 mg pada pasien < 75 kg atau ≥ 75 kg) selama 12 minggu (B1).

29) Pasien terinfeksi VHC genotipe 3 dengan sirosis kompensata, baik naive maupun gagal terapi, pilihan terapi adalah:

- sofosbuvir (400 mg), velpatasvir (100 mg), dan ribavirin selama 12 minggu (A1), atau
- sofosbuvir (400 mg) dan ribavirin selama 24 minggu (A1).

30) Alternatif pada pasien terinfeksi VHC genotipe 3 dengan sirosis adalah:

- sofosbuvir (400 mg), daclatasvir (60 mg), ribavirin selama 24 minggu (B1), atau
- sofosbuvir 400 mg, PegIFN, dan ribavirin (1000 atau 1200 mg pada pasien < 75 kg atau \geq 75 kg) selama 12 minggu (B1).

Genotipe 4

31) Pada pasien terinfeksi VHC genotipe 4 tanpa sirosis, pilihan terapi adalah:

- sofosbuvir (400 mg) dengan ledipasvir (90 mg) selama 12 minggu (A1), atau
- sofosbuvir 400 mg dengan simeprevir 150 mg selama 12 minggu (A1), atau
- sofosbuvir (400 mg) dan velpatasvir (100 mg) selama 12 minggu (A1), atau
- grazoprevir 100 mg dan elbasvir 50 mg setiap hari selama 12 minggu (A1), atau grazoprevir/elbasvir dengan ribavirin selama 16 minggu (bila kadar RNA VHC \geq 800.000 IU/ml) (B2).

32) Alternatif pada pasien terinfeksi VHC genotipe 4 tanpa sirosis adalah:

- sofosbuvir 400 mg, Peg-IFN, dan ribavirin (1000 atau 1200 mg pada pasien < 75 kg atau \geq 75 kg) selama 12 minggu (B1), atau

- **simeprevir 150 mg, Peg-IFN, dan ribavirin (1000 atau 1200 mg pada pasien < 75 kg atau ≥ 75 kg) (B1), atau**
- **sofosbuvir 400 mg dengan daclatasvir 60 mg selama 12 minggu. (B2).**

33) Pada pasien terinfeksi VHC genotipe 4 dengan sirosis terkompensasi, pilihan terapi adalah:

- **sofosbuvir (400 mg) dan velpatasvir (100 mg) selama 12 minggu (B1), atau**
- **grazoprevir 100 mg dan elbasvir 50 mg setiap hari selama 12 minggu (tidak boleh ditemukan NS5A RAV) (A1); grazoprevir/elbasvir dengan ribavirin selama 16 minggu (bila kadar RNA VHC ≥ 800.000 IU/ml) (B2).**

34) Alternatif pada pasien terinfeksi VHC genotipe 4 dengan sirosis terkompensasi adalah:

- **sofosbuvir 400 mg, ledipasvir 90 mg, dan ribavirin (1000 atau 1200 mg pada pasien < 75 kg atau ≥ 75 kg) selama 12 minggu (B1), atau**
- **kombinasi sofosbuvir 400 mg, simeprevir 150 mg, dan ribavirin (1000 atau 1200 mg pada pasien < 75 kg atau ≥ 75 kg) selama 12 minggu (B1), atau**
- **sofosbuvir 400 mg, Peg-IFN, dan ribavirin (1000 atau 1200 mg pada pasien < 75 kg atau ≥ 75 kg) selama 12 minggu (B1), atau**
- **simeprevir 150 mg, Peg-IFN, dan ribavirin (1000 atau 1200 mg pada pasien < 75 kg atau ≥ 75 kg) (B1), atau**
- **sofosbuvir 400 mg, daclatasvir 60 mg, dan ribavirin (1000 atau 1200 mg pada pasien < 75 kg atau ≥ 75 kg) selama 12 minggu (B2).**

35) Apabila terdapat kontraindikasi ribavirin, terapi regimen dengan ribavirin dapat tetap diberikan tanpa pemberian ribavirin namun dengan durasi yang lebih lama yaitu 24 minggu. (B2)

Genotipe 5 dan 6

- 36) Pada pasien dengan infeksi VHC genotipe 5 atau 6 tanpa sirosis, pilihan terapi adalah:**
- sofosbuvir (400 mg) dan ledipasvir (90 mg) selama 12 minggu (A1), atau
 - sofosbuvir (400 mg) dan velpatasvir (100 mg) selama 12 minggu. (A1)
- 37) Alternatif terapi pada pasien terinfeksi VHC genotipe 5 atau 6 tanpa sirosis adalah:**
- sofosbuvir (400 mg) dan daclatasvir (60 mg) selama 12 minggu (B1), atau
 - kombinasi sofosbuvir, Peg-IFN, dan ribavirin selama 12 minggu. (B1)
- 38) Pada pasien infeksi VHC genotipe 5 atau 6 dengan sirosis kompensata, pilihan terapi adalah sofosbuvir (400 mg) dan velpatasvir (100 mg) selama 12 minggu. (A1).**
- 39) Alternatif terapi pada pasien terinfeksi VHC genotipe 5 atau 6 dengan sirosis kompensata adalah:**
- sofosbuvir, ledipasvir, dan *weight-based* RBV selama 12 minggu, atau (B1)
 - sofosbuvir, daclatasvir, dan *weight-based* RBV selama 12 minggu. (B1)
 - kombinasi sofosbuvir, Peg-IFN, dan ribavirin selama 12 minggu. (B1)
- 40) Apabila terdapat kontraindikasi ribavirin, terapi regimen dengan ribavirin dapat tetap diberikan tanpa pemberian ribavirin namun dengan durasi yang lebih lama yaitu 24 minggu. (B2)**

Tabel 24. Pemilihan regimen terapi pada infeksi VHC tanpa sirosis

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

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

** dengan syarat tidak boleh ditemukan NS5A RAV terhadap elbasvir pada genotipe 1a dan genotipe 4; diberikan 16 minggu dikombinasikan dengan ribavirin bila ditemukan NS5A RAV atau kadar RNA VHC ≥ 800.000 IU/mL.

Tabel 25. Pemilihan regimen terapi pada infeksi VHC dengan sirosis kompensata

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

Genotype	PegIFN, RBV	PegIFN, RBV, sofosbuvir	PegIFN, RBV, Simeprevir	Sofosbuvir, RBV	Sofosbuvir, Simeprevir	Sofosbuvir, Ledipasvir	Sofosbuvir, Daclatasvir	Grazoprevir, Elbasvir	Sofosbuvir, Velpatasvir
3		12 minggu	-	24 minggu	-	-	24 minggu (dengan atau tanpa RBV)	-	12 minggu (dengan ribavirin)
4		12 minggu	24-48 minggu*	-	12 minggu (dengan RBV) atau 24 minggu (tanpa RBV)	12 minggu (dengan RBV) atau 24 minggu (tanpa RBV)	12 minggu (dengan RBV) atau 24 minggu (tanpa RBV)	12 minggu**	12 minggu
5	<i>Response guided</i>	12 minggu	-	-	12 minggu (dengan RBV) atau 24 minggu (tanpa RBV)	12 minggu (dengan RBV) atau 24 minggu (tanpa RBV)	12 minggu (dengan RBV) atau 24 minggu (tanpa RBV)	-	12 minggu
6		12 minggu	-	-	12 minggu (dengan RBV) atau 24 minggu (tanpa RBV)	12 minggu (dengan RBV) atau 24 minggu (tanpa RBV)	12 minggu (dengan RBV) atau 24 minggu (tanpa RBV)	-	12 minggu

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

** dengan syarat tidak boleh ditemukan NS5A RAV terhadap elbasvir pada genotype 1a dan genotype 4; diberikan 16 minggu dikombinasikan dengan ribavirin bila ditemukan NS5A RAV atau kadar RNA VHC $\geq 800,000$ IU/mL.

3.4.2.3. Pendekatan Terapi Pan-Genotipik Hepatitis C Kronik

Saat ini perkembangan terapi hepatitis C difokuskan pada regimen yang dapat digunakan untuk seluruh genotipe (pangenotipik). Saat ini regimen sofosbuvir dan daclatasvir serta sofosbuvir/velpatasvir direkomendasikan oleh berbagai organisasi internasional untuk seluruh genotipe, baik sebagai pilihan pertama atau pun alternatif.^{31,32} Di samping itu, panduan EASL 2015 juga masih merekomendasikan sofosbuvir, peg-IFN, dan ribavirin sebagai kombinasi terapi yang dapat digunakan untuk penanganan infeksi seluruh genotipe. Dengan ini, maka kombinasi regimen tersebut dapat dipakai untuk terapi hepatitis C seluruh genotipe (mengacu pada durasi dan cara pemberiannya untuk masing-masing genotipe).²⁶

3.4.3. Terapi pada Sirosis Hati Kompensata

Pemberian terapi antivirus direkomendasikan bagi pasien hepatitis C kronik yang telah menderita sirosis hati selama tidak ada kontraindikasi pemberian antivirus. Hal ini bertujuan untuk mencapai SVR12 dan menurunkan insidensi terjadinya berbagai macam komplikasi akibat sirosis hati. Studi yang ada menunjukkan tercapainya SVR12 pada pasien sirosis hati kompensata menurunkan insidensi terjadinya sirosis hati dekompensata dan karsinoma hepatoselular. Meskipun demikian, peluang untuk mencapai SVR12 lebih rendah pada pasien dengan sirosis hati dibandingkan pada pasien non-sirosis. Adapun pemberian jenis, dosis, dan durasi terapi pada pasien hepatitis C dengan sirosis hati disesuaikan dengan genotipe virus.^{81,82}

Monitoring ketat (dua minggu sekali) selama pemberian terapi antivirus harus dilakukan mengingat risiko terjadinya efek samping lebih banyak timbul pada kondisi sirosis hati. Hal ini mungkin disebabkan karena pada pasien sirosis hati telah

terdapat hipertensi portal, hipersplenisme, kadar trombosit dan leukosit yang rendah.⁸³

3.4.4. Terapi pada Sirosis Hati Dekompensata

3.4.4.1. Dual Therapy Peg-IFN + Ribavirin

Pemberian antivirus pada pasien sirosis hati dekompenata lebih berisiko dalam hal terjadinya efek samping obat dibandingkan dengan sirosis hati kompensata. Angka kejadian neutropenia, trombositopenia, anemia dan sepsis serta gagal hati selama terapi antivirus dilaporkan berkisar 50-60%, 30-50%, 30-60%, 4-13% dan 11-20%. Dengan demikian, kondisi sirosis hati Child Pugh C, CTP skor ≥ 10 atau MELD skor 18 merupakan kontraindikasi pemberian antivirus, dan sebaiknya segera dirujuk untuk transplantasi hati. Pemberian antivirus pada Child Pugh B bersifat individual dengan mempertimbangkan risiko dan manfaatnya.¹⁷

3.4.4.2. Terapi dengan Regimen DAA

Terapi berbasis DAA saat ini mulai mengambil peranan pada manajemen pasien dengan sirosis dekompenata, terutama untuk skor Child Pugh B atau C ≤ 12 . Regimen terapi yang dapat digunakan antara lain sofosbuvir, ledipasvir, dan ribavirin untuk genotipe 1,4,5,dan 6 selama 12 minggu; sofosbuvir dan ribavirin selama 16-20 minggu untuk genotipe 2; sofosbuvir, daclatasvir, dan ribavirin selama 12 minggu untuk semua genotipe; sofosbuvir, velpatasvir, dan ribavirin selama 12 minggu untuk semua genotipe. Apabila ditemukan kontraindikasi maupun toleransi yang buruk pada pemakaian ribavirin, dapat diberikan kombinasi sofosbuvir dan ledipasvir pada pasien genotipe 1,4,5,dan 6 selama 24 minggu; sofosbuvir dan daclatasvir selama 24 minggu untuk semua genotipe; atau sofosbuvir dan velpatasvir selama 24 minggu untuk semua genotipe.^{26,32}

Pada infeksi VHC genotipe 1, studi SOLAR menunjukkan bahwa kombinasi sofosbuvir dan ledipasvir dapat memberikan hasil SVR12 sebesar 80-90% namun menurun hingga 70% pada pasien dengan skor Child Pugh C. Di samping itu, pada studi yang sama ditemukan pula bahwa terdapat peningkatan skor MELD sebanyak 2 poin pada 40-50% pasien, namun ditemukan perburukan pada 5-10% pasien.⁶⁷ Secara umum, sofosbuvir dan ledipasvir umumnya dikombinasikan dengan ribavirin, dapat digunakan pada sirosis dekompensata genotipe 1,4,5, dan 6.²⁶

Studi mengenai kombinasi sofosbuvir dan simeprevir pada pasien sirosis dekompensata akibat infeksi VHC genotipe 1 menunjukkan capaian SVR12 sebesar kurang lebih 80%. Meskipun demikian, kadar simeprevir dapat mengalami peningkatan *area under the curve* yang signifikan pada kondisi dekompensata, sehingga pemakaian simeprevir tidak direkomendasikan.⁶⁰ Peg-IFN dan elbasvir/grazoprevir dalam hal ini juga dikontraindikasikan penggunaannya untuk sirosis dekompensata.

Untuk infeksi VHC genotipe 2, belum diketahui apakah penggunaan ribavirin dapat meningkatkan SVR12, hanya saja tetap disinyalir bahwa respons terapi dengan sofosbuvir dan ribavirin setara dengan kelompok lain pada umumnya.⁶⁰ Pada umumnya, terapi sofosbuvir dan daclatasvir / velpatasvir lebih direkomendasikan.³²

Studi ALLY-1 memperlihatkan bahwa kombinasi sofosbuvir, daclatasvir, dan ribavirin memberikan SVR12 sebesar 76% pada pasien genotipe 1a, 100% pada pasien genotipe 1b, 80% pada genotipe 2, 83% pada genotipe 3, dan 100% pada genotipe 4.⁸⁴ Afdhal, et al. meneliti mengenai penggunaan DAA bagi pasien dengan infeksi VHC genotipe 3. Dengan menggunakan kombinasi sofosbuvir dan daclatasvir, diperoleh SVR12 yang

lebih tinggi (70%) bila dibandingkan dengan sofosbuvir dan ledipasvir (60%).⁶⁰ Kombinasi terapi ini juga dapat digunakan untuk infeksi genotipe 5 maupun 6.²⁶

Studi ASTRAL-4 menggunakan regimen sofosbuvir/velpatasvir dengan atau tanpa ribavirin terbukti memberikan hasil yang memuaskan pada populasi dengan sirosis dekompensata. Hasil terapi terbaik diperoleh dengan regimen sofosbuvir/velpatasvir dan ribavirin selama 12 minggu, yaitu 94% untuk genotipe 1a, 100% untuk genotipe 1b, 2, dan 4, dan 85% untuk genotipe 3.⁸⁵

Tabel 26. Studi regimen DAA pada sirosis dekompensata

Studi	Obat	Durasi	Genotipe	SVR12
SOLAR ⁶⁷	Sofosbuvir/ledipasvir	12 minggu	1 atau 4	80-90% 70% pada Child Pugh C
ALLY-1 ⁸⁴	Sofosbuvir/daclatasvir/RBV	12 minggu	1a 1b 2 3 4	76% 100% 80% 83% 100%
Afdhal, et al ⁶⁰	Sofosbuvir/daclatasvir Sofosbuvir/ledipasvir	24 minggu	3	70% 60%
ASTRAL-4 ⁸⁵	Sofosbuvir/velpatasvir	12 minggu	1a	88%
			1b	89%
			2	100%
			3	50%
			4	100%
			24 minggu	1a
	Sofosbuvir/velpatasvir/RBV	12 minggu	1b	88%
			2	75%
			3	50%
			4	100%
			1a	94%
			1b	100%
			2	100%
			3	85%
			4	100%

Rekomendasi

42) Pemberian jenis, dosis, dan durasi terapi pada pasien hepatitis C dengan sirosis dekompensata yaitu dengan:

- sofosbuvir, daclatasvir, dan RBV selama 12 minggu (semua genotipe (A1), dengan pengecualian 24 minggu untuk genotipe 3 (B1)) atau
- sofosbuvir dan daclatasvir selama 24 minggu (semua genotipe, kecuali genotipe 3) (B1), atau
- sofosbuvir, velpatasvir, dan RBV selama 12 minggu (semua genotipe (A1), dengan pengecualian 24 minggu untuk genotipe 3 (B1)), atau
- sofosbuvir dan velpatasvir selama 24 minggu (semua genotipe, kecuali genotipe 3) (B1), atau
- sofosbuvir, ledipasvir, dan RBV selama 12 minggu (1, 4, 5 atau 6), atau (A1)
- sofosbuvir dan RBV selama 16-20 minggu (genotipe 2). (B1)

43) Penggunaan simeprevir dan elbasvir/grazoprevir dikontraindikasikan pada pasien dengan sirosis dekompensata. (A1)

44) Diperlukan monitor ketat (dua minggu sekali) terhadap efek samping terapi antivirus pada pasien sirosis hati. (A1)

45) Pasien sirosis hati dekompensata dengan kontraindikasi untuk diberikan terapi antivirus, sebaiknya segera dirujuk untuk transplantasi hati. (A1)

Tabel 27. Pemilihan regimen terapi pada infeksi VHC dengan strosis dekompensata.^{26,32}

Genotipe	PegIFN, RBV	PegIFN, RBV, sofosbuvir	PegIFN, RBV, simeprevir	Sofosbuvir, simeprevir	Sofosbuvir, RBV	Sofosbuvir, ledipasvir atau Sofosbuvir, ledipasvir	Sofosbuvir, daclatasvir	Grazoprevir, Elbasvir	Sofosbuvir, Velpatasvir
1					-	12 minggu (+RBV) atau 24 minggu (- RBV)	12 minggu (+ RBV) atau 24 minggu (- RBV)		12 minggu (+ RBV) atau 24 minggu (- RBV)
2					16-20 minggu	-	12 minggu (+ RBV) atau 24 minggu (- RBV)		12 minggu (+ RBV) atau 24 minggu (- RBV)
3					-	-	24 minggu (+ RBV)		24 minggu (+ RBV)
4	Kontra Indikasi	Kontra indikasi	Kontra indikasi	Kontra Indikasi	-	12 minggu (+ RBV) atau 24 minggu (- RBV)	12 minggu (+ RBV) atau 24 minggu (- RBV)	Kontra indikasi	12 minggu (+ RBV) atau 24 minggu (- RBV)
5					-	12 minggu (+ RBV) atau 24 minggu (- RBV)	12 minggu (+ RBV) atau 24 minggu (- RBV)		12 minggu (+RBV) atau 24 minggu (- RBV)
6					-	12 minggu (+ RBV) atau 24 minggu (-RBV)	12 minggu (+ RBV) atau 24 minggu (- RBV)		12 minggu (+ RBV) atau 24 minggu (- RBV)

3.5. Tatalaksana Hepatitis C Akut

Sebagian besar pasien hepatitis C akut adalah asimtomatik. Tatalaksana hepatitis C akut dapat ditunda sampai 8-16 minggu untuk menunggu terjadinya resolusi spontan terutama pada pasien hepatitis C akut yang asimtomatik. Namun apabila tidak diterapi, sebanyak 50-90% cenderung akan berlanjut menjadi kronis. Oleh karenanya, terapi antivirus harus dipertimbangkan untuk mencegah progresi hepatitis C akut menjadi kronis.

Pemberian monoterapi dengan Peg-IFN dapat diberikan dalam tatalaksana hepatitis akut, diberikan dengan dosis peg-IFN- α 2a 180 mcg/minggu atau peg-IFN- α 2b 1.5 mcg/kg/minggu. Monoterapi dengan Peg-IFN berhasil mencapai SVR24 >90%, terlepas dari genotipe VHC tersebut. Durasi terapi hepatitis C akut diberikan selama 12 minggu tanpa memandang genotipe. Akan tetapi, pada pasien dengan genotipe IL28B non-CC pemberian terapi antivirus dapat diberikan lebih awal yaitu 12 minggu karena kemungkinan terjadinya resolusi spontan lebih rendah. SVR24 pada regimen monoterapi juga lebih rendah pada pasien dengan koinfeksi HIV.

Kombinasi Peg-IFN dengan ribavirin dilaporkan tidak meningkatkan SVR24 pada pasien monoinfeksi VHC, namun dipertimbangkan pada pasien dengan respon lambat dan koinfeksi HIV, diberikan dengan dosis 1000 atau 1200 mg pada pasien < 75 kg atau \geq 75 kg.⁸⁶⁻⁹⁴ Studi pada pasien dengan koinfeksi VHC genotipe 1 dan HIV menunjukkan peningkatan SVR24 pada pasien yang diberikan tambahan ribavirin dengan durasi pemberian 24 minggu.⁹⁵

Hasil SVR yang tinggi (>90%) dilaporkan pada sejumlah studi kecil menggunakan regimen berbasis sofosbuvir. Waktu yang ideal untuk memulai terapi saat ini masih belum dapat ditentukan secara pasti, demikian pula halnya dengan durasi terapi optimal. Meskipun demikian, pasien dengan infeksi VHC akut dapat diterapi menggunakan regimen sofosbuvir/ledipasvir (genotipe 1, 4, 5, atau 6), sofosbuvir daclatasvir

(semua genotipe), dan sofosbuvir/velpatasvir (semua genotipe) selama 8 minggu. Apabila terdapat koinfeksi HIV atau kadar RNA VHC > 1 juta IU/mL, terapi perlu diperpanjang hingga 12 minggu.³²

Waktu yang ideal untuk memulai terapi memang belum disepakati. Namun beberapa peneliti menganjurkan onset peningkatan ALT dengan atau tanpa gejala klinis adalah waktu yang tepat untuk memulai terapi.⁹⁶⁻¹⁰⁰ Selain itu tidak ada bukti yang menunjukkan perlunya terapi antivirus sebagai profilaksis paska pajanan apabila memang tidak ditemukan bukti adanya transmisi VHC.³²

Rekomendasi

- 46) Monoterapi dengan Peg-IFN (PegIFN- α 2a 180 mcg/minggu atau PegIFN- α 2b 1.5 mcg/kg/minggu) selama 12 minggu dapat digunakan pada pasien dengan hepatitis C akut. (A1)**
- 47) Peg-IFN (PegIFN- α 2a 180 mcg/minggu atau PegIFN- α 2b 1.5 mcg/kg/ minggu) dikombinasikan dengan ribavirin (1000 atau 1200 mg pada pasien < 75 kg atau \geq 75 kg) selama 24 minggu pada pasien dengan koinfeksi hepatitis C akut dan HIV. (B1)**
- 48) Pasien dengan hepatitis C akut dapat diterapi dengan regimen DAA menggunakan kombinasi sofosbuvir/ledipasvir (genotipe 1,4,5, atau 6), sofosbuvir/velpatasvir (semua genotipe), sofosbuvir/daclatasvir (semua genotipe), selama 8 minggu tanpa ribavirin. (B1)**
- 49) Apabila ditemukan koinfeksi VHC-HIV dan/atau kadar RNA VHC > 1 juta IU/mL, terapi dengan DAA perlu diperpanjang hingga 12 minggu. (B2)**

3.6. Monitoring Keberhasilan Terapi

Pemantauan keberhasilan terapi harus dilakukan dengan pengukuran kadar RNA VHC. Pengukuran ini sebaiknya dilakukan pada waktu yang spesifik. Pengukuran berkala digunakan juga untuk menilai kepatuhan

pasien. Pada beberapa regimen, hasil dari tes RNA VHC dapat digunakan untuk menentukan apakah terapi dilanjutkan atau tidak. Namun secara umum, pemantauan ini digunakan untuk menentukan apakah terapi yang dilakukan berhasil atau tidak. Teknik *real time*-PCR dengan nilai deteksi terendah adalah <15 IU/mL, digunakan untuk memantau kadar RNA VHC saat dan setelah terapi.

Pada *dual therapy* Peg-IFN/RBV, pemeriksaan RNA VHC dilakukan pada awal terapi, minggu ke-4, 12, 24, akhir terapi antivirus dan 24 minggu setelah terapi dihentikan.^{13,17} Pada terapi tanpa IFN, RNA VHC dinilai baik secara kuantitatif maupun kualitatif pada awal terapi dan 12 minggu setelah terapi dihentikan.^{3,25}

Rekomendasi

- 50) Pada *dual therapy* Peg-IFN/RBV, pemeriksaan RNA VHC dilakukan pada awal terapi, minggu ke-4, 12, 24, (A2) akhir terapi antivirus dan 24 minggu setelah terapi dihentikan. (A1)**
- 51) Pada *non dual therapy*, RNA VHC dinilai pada awal terapi dan minggu ke-12 setelah terapi dihentikan. (A2)**

3.7. Penilaian Efek Samping dan Antisipasi Efek Samping Obat

Penilaian efek samping terapi baik interferon maupun ribavirin harus dilakukan setiap pasien datang kontrol. Keluhan yang sering muncul seperti *flu-like symptoms*, *fatigue*, sakit kepala dan demam dapat dijumpai pada 50% pasien sedangkan gejala seperti depresi, iritabilitas dan insomnia dijumpai pada 22-31% pasien. Parameter laboratorium untuk menilai keberadaan anemia, trombositopenia, neutropenia, dan peningkatan ALT dinilai pada minggu ke-1, 2 dan 4 sejak awal terapi dan selanjutnya dapat diulang dengan interval setiap 4-8 minggu. *Thyroid Stimulating Hormone* (TSHs) dan kadar tiroksin dinilai pada awal terapi dan dapat diulang apabila dijumpai tanda-tanda gangguan fungsi tiroid. Pasien harus diberikan edukasi mengenai efek teratogenik ribavirin dan

pentingnya menggunakan kontrasepsi selama terapi sampai 6 bulan terapi diberikan.⁸

Apabila didapatkan gejala neuropsikiatri berat atau jumlah neutrofil absolut $<750/\text{mm}^3$ atau jumlah trombosit $<50.000/\text{mm}^3$ maka perlu dilakukan penyesuaian dosis Peg-IFN dan dilakukan monitor ketat. Apabila menggunakan Peg-IFN- $\alpha 2a$ dosis dapat diturunkan menjadi 135 ug/minggu dan selanjutnya menjadi 90 ug/minggu. Untuk dosis Peg-IFN- $\alpha 2b$ dapat diturunkan menjadi 1 ug/kg/minggu dan selanjutnya menjadi 0,5 ug/kg/minggu. Terapi Peg-IFN harus segera dihentikan apabila didapatkan kondisi jumlah neutrofil absolut $<500/\text{mm}^3$ dan jumlah trombosit $<25.000/\text{mm}^3$. Apabila terdapat perbaikan jumlah neutrofil dan trombosit, terapi Peg-IFN dapat dimulai kembali dengan dilakukan penyesuaian dosis.¹⁰⁰

Apabila didapatkan keadaan anemia (Hb $<10\text{g/dL}$) maka dosis ribavirin perlu diturunkan 200 mg dan dilakukan penyesuaian dosis pada pemeriksaan berikutnya. Pada kondisi Hb $<8.5\text{ g/dL}$ maka pemberian ribavirin dihentikan. Pada kondisi eksaserbasi akut hepatitis (hepatitis flare) yang ditandai dengan adanya peningkatan nilai ALT $>10x$ dari batas normal dan infeksi bakteri berat (sepsis), semua terapi harus dihentikan tanpa melihat jumlah neutrofil.³⁴

Efek samping yang timbul pada penggunaan sofosbuvir dikombinasikan dengan RBV atau Peg-IFN dan RBV konsisten dengan efek samping yang timbul pada penggunaan RBV dan Peg-IFN seperti *flu-like symptoms*, *fatigue*, sakit kepala, demam dan lain-lain. Terdapat sebuah laporan kasus pada tahun 2016 yang melaporkan sebanyak 2 kasus yang mengalami sirosis dekompensata pada pasien hepatitis C yang diterapi dengan sofosbuvir dan RBV.

Pada kasus pertama terdapat peningkatan kadar bilirubin yang signifikan pada hari ke-15 pengobatan dengan regimen sofosbuvir, ledipasvir, dan RBV. Sedangkan pada kasus kedua, setelah 3 minggu mendapatkan

terapi sofosbuvir, daclatasvir, dan RBV, terjadi peningkatan bilirubin dan skor MELD yang signifikan pada pasien. Pada kedua kasus diatas mendapatkan terapi sofosbuvir dan RBV, namun hubungan antara kondisi pasien dengan DAA yang diberikan belum terbukti.¹⁰¹ Penelitian oleh Welker *et al* tahun 2016 menemukan kejadian asidosis laktat pada 5/35 (14%) pasien hepatitis C sirosis yang mendapatkan terapi sofosbuvir/ribavirin.¹⁰² Asidosis laktat berhubungan dengan keadaan dekompensasi hati termasuk gagal ginjal dan infeksi. Sebanyak 2 diantara 5 pasien tersebut mengalami asidosis laktat berat.

Oleh karena itu, penggunaan DAA memerlukan pengawasan pada pasien dengan penyakit hati lanjut. Jika pada penggunaan sofosbuvir dikombinasikan dengan Peg-IFN dan RBV terjadi efek samping, maka harus dilakukan penyesuaian dosis atau penghentian dari Peg-IFN atau RBV. Pada kombinasi sofosbuvir dan RBV, dosis RBV dapat diturunkan menjadi 600 mg/hari jika ditemukan kadar Hb pasien < 10 g/dL dan dihentikan jika kadar Hb < 8,5 g/dL. Penurunan dosis pada sofosbuvir tidak direkomendasikan.²⁶

Pada studi ION-1, ION-2, dan ION-3, *fatigue* dan sakit kepala adalah efek samping yang paling sering timbul pada regimen pengobatan dengan sofosbuvir dan ledipasvir. Sedangkan pada regimen terapi sofosbuvir, ledipasvir, dan RBV, efek samping yang sering timbul konsisten dengan profil efek samping RBV.

Profil keamanan simeprevir yang dikombinasikan dengan Peg-IFN dan RBV pada pasien genotype 1 naïve atau dengan riwayat pengobatan sebelumnya berdasarkan 2 studi klinis fase 2 dan 3 studi klinis fase 3 yang melibatkan 1.486 pasien. Setelah 12 minggu pengobatan, efek samping yang sering timbul antara lain mual, ruam, gatal, dispnea, peningkatan bilirubin darah, dan fotosensitif. Efek samping ini terjadi pada \geq 5% pasien. Untuk mencegah kegagalan terapi, dosis simeprevir tidak dianjurkan untuk dikurangi.

Sebanyak 14 studi klinis yang melibatkan 2215 pasien menilai efek samping yang ditimbulkan dari penggunaan daclatasvir dikombinasikan dengan sofosbuvir atau Peg-IFN dan RBV. Dilaporkan bahwa efek samping pada penggunaan daclatasvir dikombinasikan dengan sofosbuvir yang sering timbul antara lain fatigue, sakit kepala, dan mual. Sedangkan pada penggunaan daclatasvir dikombinasikan dengan Peg-IFN dan RBV, efek samping yang sering antara lain fatigue, sakit kepala, pruritus, anemia, *flu-like symptoms*, mual, insomnia, neutropenia, asthenia, ruam, berkurangnya nafsu makan, kulit kering, alopesia, demam, myalgia, diare, dispnea, arthralgia, dan trombositopenia. Modifikasi dosis daclatasvir untuk menangani efek samping tidak direkomendasikan.

Pada genotipe 1, salah satu pilihan terapi yang dapat digunakan adalah grazoprevir dan elbasvir. Keamanan kedua obat ini diuji melalui beberapa studi yang melibatkan 1700 subjek dengan infeksi virus hepatitis C kronik dengan atau tanpa sirosis. Dari studi-studi ini didapatkan bahwa efek samping yang sering timbul pada penggunaan grazoprevir dan elbasvir selama 12 minggu adalah *fatigue* (7%), sakit kepala (7%), mual (5%), insomnia (5%), dan diare (5%). Sedangkan efek samping yang sering timbul pada penggunaan grazoprevir dan elbasvir ditambahkan dengan RBV selama 16 minggu antara lain anemia (8%) dan sakit kepala (6%). Selain itu, efek samping lain yang dapat timbul antara lain *fatigue*, dispnea, pruritus, nyeri perut, depresi, dan arthralgia namun dengan persentase yang lebih kecil.^{26,31,32}

Rekomendasi

52) Penilaian efek samping klinis dilakukan setiap kali pasien kontrol.

- **Pada pasien yang memakai pegIFN, diperlukan pemeriksaan leukosit, trombosit, dan tes fungsi hati pada minggu ke-1, 2, dan 4 sejak terapi mulai diberikan, dapat diulang dengan interval setiap 4-8 minggu. (A1)**

- Pada pasien yang memakai ribavirin, diperlukan pemeriksaan hemoglobin dan retikulosit pada minggu ke-1,2 dan 4 sejak terapi mulai diberikan, dapat diulang dengan interval setiap 4-8 minggu. (A1)
 - Pada pasien yang memakai sofosbuvir, pemeriksaan fungsi ginjal harus dilakukan berkala. (B1)
 - Pada pasien yang memakai simeprevir, dapat terjadi timbulnya ruam dan peningkatan bilirubin. (A1)
 - Pada pasien yang memakai grazoprevir/elbasvir, pemeriksaan fungsi hati dilakukan pada minggu ke-8 dan 12 terapi. (B1)
- 53) Apabila ditemukan efek samping, monitor klinis dan laboratorium harus lebih ketat (dua minggu sekali). (A1)
- 54) Apabila muncul efek samping penggunaan IFN/RBV, maka dosis obat harus disesuaikan atau dihentikan. (A1)
- 55) Modifikasi dosis DAA pada regimen kombinasi dengan pegIFN atau RBV untuk mengatasi efek samping tidak direkomendasikan. (B2)
- 56) Jika terjadi efek samping pada kombinasi regimen DAA, Peg-IFN dan RBV, maka harus dilakukan penyesuaian / penghentian Peg-IFN dan atau RBV. (A1)
- 57) Pada regimen kombinasi DAA dan RBV, penyesuaian dosis dilakukan pada RBV jika terjadi efek samping. (A1)

3.8. Penyesuaian Dosis

Terdapat beberapa keadaan yang memerlukan penyesuaian dosis terapi, dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

Tabel 28. Penyesuaian dosis *dual therapy*³⁴

Kondisi	Penyesuaian Dosis	Terapi Dihentikan (Peg-IFNα2a & Ribavirin)
Absolute Neutrophil Count (ANC)	<750/mm ³ (Peg-IFNα2a 135 mcg)	<500/mm ³
Platelet	<50.000/mm ³ (Peg-IFNα2a 90 mcg)	<25.000/mm ³
Hemoglobin	<10 g/dL (Ribavirin 600 mg)	<8,5 g/dL
Kreatinin	N/A	>2 mg/dL atau >176.8 μmol/L
ALT/AST	N/A	2x <i>baseline</i> dan >10x batas atas nilai normal
Bilirubin Indirek	5 mg/dL atau >85.5 μmol/L (hanya ribavirin)	4 mg/dL atau >68.4 μmol/L (selama >4 minggu)
Bilirubin Direk	N/A	>2.5x batas atas nilai normal

$$\text{ANC} = (\% \text{ Segmen} + \% \text{ Batang}) \times (\text{White Blood Cell (K/}\mu\text{L)})$$

3.9. Faktor yang Berperan Terhadap Keberhasilan Terapi

3.9.1. Kepatuhan Pasien

Kepatuhan pasien dalam menjalankan terapi antivirus akan meningkatkan angka keberhasilan mencapai SVR12/24. Oleh karena itu sebelum memulai pemberian terapi antiviral harus diberikan edukasi terlebih dahulu kepada pasien mengenai jadwal pengobatan dan berbagai efek samping yang dapat muncul selama terapi antivirus diberikan. Pasien juga dihimbau untuk rutin kontrol ke dokter untuk memantau efek samping obat dan mencegah terjadinya putus obat akibat timbulnya efek samping yang tidak diinginkan. Untuk meningkatkan angka kepatuhan pasien diperlukan kerjasama tim multidisiplin meliputi dokter internist, perawat, dokter kejiwaan, dukungan sosial (keluarga, teman). Terutama bagi pasien dari golongan sosial ekonomi lemah dan penggunaan narkoba dukungan sosial dan konsultasi kejiwaan sangat menentukan keberhasilan terapi antivirus. Akses konsultasi dokter dan kemudahan

mendapatkan pelayanan medis juga akan membantu meningkatkan keberhasilan terapi antivirus.¹⁷

3.9.2. Koreksi Ko-faktor¹⁷

3.9.2.1. Berat Badan

Studi yang dilakukan oleh Bressler dkk menunjukkan bahwa pasien dengan berat badan lebih ataupun obesitas dapat mempengaruhi respons terhadap Peg-IFN/RBV meskipun sudah dilakukan penyesuaian dosis berdasarkan berat badan dengan mekanisme yang belum sepenuhnya dapat dimengerti. Sehingga diperlukan kontrol berat badan sebelum pemberian terapi antivirus untuk meningkatkan keberhasilan terapi.¹⁰³

3.9.2.2. Metabolisme Lipid

Siklus hidup virus hepatitis C sangat berhubungan dengan metabolisme lipid. Selain itu, menurut studi yang dilakukan oleh Curtis dkk menunjukkan beberapa obat penurun kolesterol memiliki efek inhibisi terhadap replikasi virus hepatitis C dan meningkatkan respons terapi antiviral.¹⁰⁴ Akan tetapi, studi yang dilakukan oleh Shavakhi dkk menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan muatan virus RNA VHC yang signifikan antara kelompok pasien yang diberikan statin maupun plasebo.¹⁰⁵

3.9.2.3. Konsumsi Alkohol

Konsumsi alkohol dapat mempengaruhi kepatuhan pasien dalam menjalankan terapi antivirus. Sehingga disarankan kepada pasien untuk menghentikan konsumsi alkohol sebelum memulai terapi antivirus. Bagi pasien yang tidak bisa menghentikan kebiasaan minum alkohol selama terapi antivirus diperlukan adanya dukungan dari keluarga atau kelompok sosial.¹⁷

3.9.2.4. Sindrom Metabolik

Keberadaan resistensi insulin dan diabetes melitus tipe 2 dapat mempercepat progresifitas penyakit hati kronik dan

perkembangan menjadi hepatoselular karsinoma. Resistensi insulin juga menurunkan respons tubuh terhadap pengobatan Peg-IFN/RBV. Meskipun infeksi hepatitis C tidak secara langsung menimbulkan sindrom metabolik akan tetapi mampu mengganggu homeostasis glukosa melalui beberapa mekanisme yang menyebabkan timbulnya resistensi insulin hepatic maupun ekstrahepatic. Sehingga pada pasien hepatitis C dengan sindrom metabolik diperlukan tatalaksana khusus baik dengan perubahan pola hidup maupun pemberian obat-obatan. Studi yang dilakukan oleh Aziz dkk dengan membagi kelompok pasien hepatitis C dengan sindrom metabolik dan kelompok pasien hepatitis C tanpa sindrom metabolik menunjukkan kelompok pasien hepatitis C tanpa sindrom metabolik lebih banyak yang dapat mencapai SVR24 (72,2%vs 43,7%; $p < 0,05$).¹⁰⁶

3.9.3. Terapi Suportif

3.9.3.1. Pemberian Hematopoietic Growth Factors

Efek samping hematologi (anemia, neutropenia, dan trombositopenia) seringkali terjadi akibat pemberian antivirus pada pasien dengan penyakit hati tahap lanjut. Ribavirin seringkali menginduksi anemia hemolitik sedangkan interferon menginduksi neutropenia. Saat ini, penggunaan *hematopoietic growth factors* dianjurkan oleh karena dapat membantu dalam membatasi terjadinya pengurangan (reduksi) dosis terapi. Terdapat beberapa *hematopoietic growth factors* yang tersedia, yaitu eritropoietin rekombinan (EPO), *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF) dan *trombopoetin receptor agonist*.¹⁷

Eritropoietin Rekombinan (EPO)

Pemberian EPO dapat digunakan untuk mempertahankan kadar hemoglobin selama pemberian terapi antivirus ditujukan untuk menghindari reduksi dosis ribavirin. EPO dapat mulai diberikan apabila kadar Hb < 10 g/dl dengan tujuan mempertahankan kadar Hb 10-12 g/dl. Meskipun sampai saat ini belum ada

kesepakatan mengenai penggunaan EPO, dosis optimal, keuntungan pemberian, risiko potensial dan efisiensi biaya pada terapi hepatitis C.^{17,107}

Trombopoetin Receptor Agonist

Pemberian terapi antivirus tidak harus dihentikan meskipun ditemukan kondisi trombositopenia dan pasien dengan kadar trombosit yang rendah dapat memulai terapi antivirus tanpa adanya risiko terjadinya perdarahan mayor. Saat ini ada 2 macam *trombopoetin receptor agonist* yang tersedia untuk meningkatkan kadar trombosit yaitu romiplostim dan eltrombopag. Eltrombopag lebih sering digunakan untuk meningkatkan kadar trombosit pada pasien hepatitis C yang telah mengalami sirosis hati. Eltrombopag juga sudah direkomendasikan oleh FDA digunakan untuk mempertahankan kadar trombosit pada pasien hepatitis C yang mengalami trombositopenia selama pemberian terapi yang berdasarkan IFN.¹⁷

Tabel 29. Pengaturan dosis eltrombopag pada pasien dewasa dengan hepatitis C kronik¹⁰⁸

Dosis awal eltrombopag	Oral 25 mg sekali sehari
Pengaturan dosis berdasarkan hitung platelet	
<50.000/ μ L diikuti dengan pemberian eltrombopag minimal 2 minggu	Dosis harian ditingkatkan 25 mg; tunggu 2 minggu untuk menilai efek dari peningkatan dosis dan untuk penyesuaian dosis berikutnya. Dengan catatan dosis maksimal adalah 100 mg/hari
\geq 200.000/ μ L sampai \leq 400.000/ μ L setiap saat	Dosis harian diturunkan 25 mg; tunggu 2 minggu untuk menilai efek dari penurunan dosis dan untuk penyesuaian dosis berikutnya
>400.000/ μ L	Stop eltrombopag; tingkatkan frekuensi monitor platelet menjadi 2x setiap minggu. Saat hitung platelet <150.000/ μ L, ulang terapi dengan dosis harian dikurangi 25 mg. Untuk pasien yang minum 25 mg sekali sehari, ulang terapi dengan dosis harian menjadi 12,5 mg
Dosis maksimal	100 mg/hari
Stop terapi	Eltrombopag dihentikan apabila terapi antivirus telah dihentikan

Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF)

Pemberian G-CSF dapat menginduksi produksi, diferensiasi, pelepasan neutrofil dari sumsum tulang. Peningkatan hitung neutrofil secara signifikan terjadi dalam 24 jam pemberian G-CSF. Beberapa studi yang dilakukan pada pasien hepatitis C yang diterapi dengan IFN menunjukkan neutropenia merupakan efek samping hematologi yang paling sering dijumpai (30-50%). Neutropenia umumnya timbul 1-2 minggu setelah pemberian terapi IFN. Pemberian G-CSF dapat dipertimbangkan bila hitung neutrofil $<750/\mu\text{L}$, dosis yang dianjurkan pada awal pemberian adalah 300 mcg yang diberikan satu kali dalam seminggu secara subkutan dan selanjutnya dosis disesuaikan dengan kebutuhan. Adapun tujuan pemberian G-CSF adalah untuk mempertahankan hitung neutrofil $\geq 1000/\mu\text{L}$.

Efek samping yang sering terjadi adalah nyeri otot, nyeri tulang, mual dan muntah. Frekuensi terjadinya nyeri otot dan tulang dapat berkurang dengan memberikan G-CSF dua hari sebelum atau sesudah pemberian IFN. Apabila pasien neutropenia yang diterapi dengan G-CSF mengalami demam, dyspnea dan infiltrasi paru maka harus dilakukan evaluasi kemungkinan *adult respiratory distress syndrome* (ARDS). Bila terbukti ARDS, maka pemberian G-CSF dihentikan sampai gejala-gejala ARDS tidak ada.¹⁰⁹

3.9.3.2. Pemberian Terapi Antidepresan

Depresi merupakan salah satu efek samping yang sering muncul pada pemberian terapi Peg-IFN/RBV dan juga menjadi salah satu alasan terapi harus dihentikan. Hal ini tentu sangat mempengaruhi keberhasilan terapi antivirus. Oleh karena itu penting untuk dilakukan konsultasi kejiwaan terlebih dahulu sebelum dimulai pemberian terapi antivirus. Pasien yang menunjukkan gejala depresi sebaiknya mendapatkan terapi terlebih dahulu dan selama pemberian terapi Peg-IFN/RBV

harus mendapatkan pengawasan dari seorang dokter spesialis kedokteran jiwa atau konsultan psikosomatis. Bila diperlukan dapat diberikan terapi antidepresan selama pemberian Peg-IFN/RBV untuk mencegah putus obat antivirus.¹⁷

Rekomendasi

- 58) Edukasi dan konsultasi sebelum pemberian terapi antivirus diharapkan dapat meningkatkan kepatuhan pasien selama mendapatkan terapi antivirus. (A1)**
- 59) Penurunan berat badan bagi penderita obesitas sebelum terapi antivirus diharapkan dapat meningkatkan angka SVR12/24. (C2)**
- 60) Stop alkohol mutlak diperlukan bagi pasien yang akan mendapatkan terapi antivirus. (A1)**
- 61) Penggunaan EPO ketika kadar Hb <10 g/dl menurunkan kebutuhan akan penurunan dosis ribavirin. (C2)**
- 62) Pasien dengan riwayat/ gejala depresi harus dikonsultasikan terlebih dahulu ke dokter spesialis kedokteran jiwa sebelum mendapatkan terapi pegIFN dan RBV. (C2)**

1.10. Monitoring Post Terapi Pada Pasien yang Telah Berhasil Mencapai SVR12/24

Pasien hepatitis C kronik non-sirosis yang berhasil mencapai SVR maka perlu dilakukan pemeriksaan RNA VHC pada minggu ke-48 pasca *dual therapy* atau setelah 12 minggu pasca terapi dengan DAA. Jika didapatkan nilai RNA VHC negatif maka dinyatakan bebas infeksi VHC dan tidak perlu dilakukan pemeriksaan RNA VHC lagi. Mengingat kejadian hipotiroidisme dapat muncul pasca terapi dihentikan maka 1-2 tahun pasca terapi perlu dilakukan pemeriksaan TSH.¹⁷

Pasien hepatitis C kronik dengan sirosis yang berhasil mencapai SVR12/24 tetap dalam monitor dan evaluasi surveilans karsinoma hepatoselular dengan AFP dan ultrasonografi abdominal setiap 6 bulan. Pemeriksaan endoskopi berkala untuk menilai keberadaan varises esofagus perlu dilakukan apabila terdeteksi adanya varises esofagus pra-terapi.¹⁷ Evaluasi kemungkinan terjadinya infeksi ulang dapat dilakukan apabila pasien berisiko tinggi untuk terinfeksi hepatitis C kembali. Angka re-infeksi hepatitis C pada pasien yang telah selesai menjalankan terapi adalah sebesar 1-5%/tahun.¹⁷

Rekomendasi

63) Pasien sirosis yang mencapai SVR12/24 tetap harus menjalankan pemeriksaan surveilans karsinoma hepatoselular dengan AFP dan ultrasonografi abdominal setiap 6 bulan. (B1)

64) Meskipun sudah mencapai SVR12/24, pasien yang berisiko tinggi (penasun, tato, promiskuitas, transfusi darah, pasien hemodialisis, pasien HIV) untuk terinfeksi hepatitis C berulang, perlu dilakukan penilaian RNA VHC kembali. (B2)

3.11. Follow Up Pasien yang Belum Mendapat Terapi Maupun Gagal Terapi

Pasien hepatitis C kronik yang tidak mendapat terapi maupun gagal terapi harus dipantau secara berkala. Alasan mengapa tidak diterapi maupun gagal terapi harus didokumentasikan dengan jelas. Pola respons pengobatan harus terdokumentasi dengan jelas pada pasien gagal terapi. Bagi pasien yang tidak diterapi, harus dilakukan pemeriksaan derajat fibrosis hati menggunakan metode non-invasif setiap 1 sampai 2 tahun. Sedangkan, pasien dengan sirosis hati harus dilakukan skrining karsinoma hepatoselular setiap 6 bulan.¹⁷

Rekomendasi

- 65) Pasien yang belum diterapi harus dilakukan pemeriksaan derajat fibrosis hati menggunakan metode non-invasif setiap 1 sampai 2 tahun. (A1)**
- 66) Pasien dengan sirosis hati harus dilakukan skrining karsinoma hepatoselular setiap 6 bulan. (A1)**

BAB 4

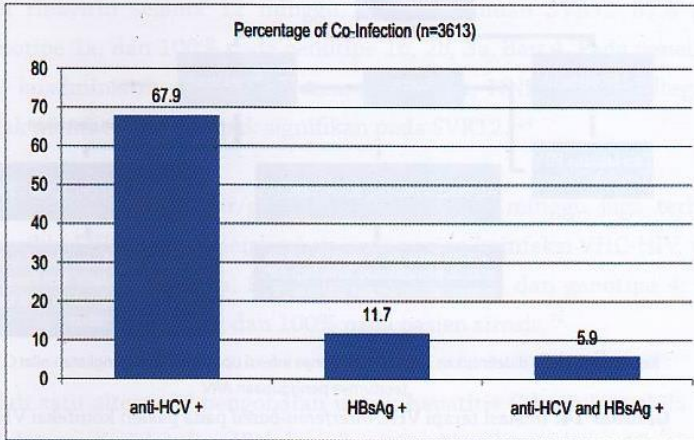
PENATALAKSANAAN HEPATITIS C PADA POPULASI KHUSUS

4.1. Pasien dengan Koinfeksi VHC-HIV

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). Pasien dengan koinfeksi VHC-HIV umumnya mengalami progresi fibrosis yang lebih cepat serta risiko dekompensasi hati yang lebih besar.²⁵ Adanya kesamaan moda transmisi antara VHC dan HIV menyebabkan tingginya prevalensi koinfeksi VHC dan HIV. 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 VHC-HIV pada penasin (90%). Dengan demikian, diperlukan skrining rutin HIV pada semua pasien dengan infeksi hepatitis C kronik, termasuk penilaian risiko pajanannya.⁶⁰

Data pada tahun 2010 menunjukkan 1/3 dari populasi pasien dengan infeksi HIV di Amerika Serikat juga terinfeksi VHC. Data tersebut juga menunjukkan total 7 juta pasien dengan koinfeksi VHC dan HIV di seluruh dunia. 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. 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 genotipe 1. Beberapa studi di Eropa dan Amerika Serikat menunjukkan prevalensi koinfeksi VHC-HIV berkisar antara 30-50%.^{19,60}

Studi oleh Yunihastuti et al. pada klinik Pokdisus HIV-AIDS Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo menunjukkan angka kejadian koinfeksi yang tinggi. Pada studi terhadap 3.613 pasien yang baru terdeteksi HIV, ditemukan *anti-HCV* positif pada 67,9% pasien sedangkan koinfeksi VHC-HIV dan virus hepatitis B (VHB) ditemukan pada 5,9% kasus.¹¹⁰

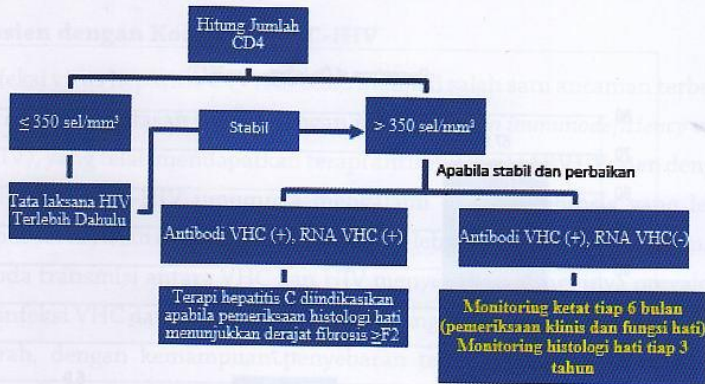


Gambar 13. Prevalensi Koinfeksi VHC-HIV pada Klinik Pokdisus RSCM.¹¹⁰

Inisiasi terapi *interferon-based* didasarkan atas pemeriksaan klinis dan laboratorium, terutama pada hitung jumlah CD4 (gambar 13). Terapi untuk HIV dimulai ketika hitung jumlah CD4 kurang dari atau sama dengan 350 sel/mm^3 ,^{26,60} namun beberapa studi terbaru menyebutkan penggunaan ARV dapat dimulai tanpa melihat hasil hitung jumlah CD4 pada pasien dengan koinfeksi VHC dan HIV, dengan adanya studi yang menyatakan penggunaan ARV pada jumlah CD4 di atas 500 sel/mm^3 menunjukkan aktivitas nekroinflamasi yang lebih perlahan pada jaringan hati.^{26,111}

Pada dasarnya, seluruh pasien koinfeksi VHC-HIV merupakan kandidat untuk terapi hepatitis C terlepas dari status fibrosisnya, namun umumnya terapi berbasis interferon baru dapat dimulai apabila hitung CD4 telah melebihi 350 sel/mm^3 .⁶⁰

Pada kondisi dimana terapi VHC dan HIV 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.¹¹¹



Ket: Kondisi stabil didefinisikan sebagai teratasinya infeksi oportunistik, peningkatan nilai CD4, dan teraturinya penggunaan ARV

Gambar 14. Inisiasi terapi VHC *interferon-based* pada pasien koinfeksi VHC-HIV

Regimen terapi yang digunakan dalam pengobatan koinfeksi VHC-HIV umumnya sama dengan pasien pada monoinfeksi VHC, yaitu dengan terapi berbasis DAA sesuai genotipe. Terapi menggunakan regimen DAA dapat dilakukan tanpa memandang CD4.^{25,26}

Pada studi PHOTON-1 yaitu dengan kombinasi sofosbuvir dan ribavirin selama 12-24 24 minggu pada pasien naive genotipe 1,2, dan 3, diperoleh SVR12 sebesar 76% untuk infeksi genotipe 1 (24 minggu), 88% untuk genotipe 2 (12 minggu), dan 67% untuk genotipe 3 (12 minggu); sedangkan untuk pasien gagal terapi, diperoleh SVR12 sebesar 92% untuk genotipe 2 dan 94% untuk genotipe 3 dengan durasi terapi selama 24 minggu.¹¹²

Kombinasi terapi serupa diberikan pada studi PHOTON-2. Pada pasien naive, pemberian sofosbuvir dan ribavirin selama 12 minggu pada genotipe 2 dan 24 minggu untuk genotipe lainnya memberikan SVR12 sebesar

85% untuk genotipe 1, 89% untuk genotipe 2, 91% untuk genotipe 3, dan 84% untuk genotipe 4; sedangkan pada pasien gagal terapi, kombinasi terapi 24 minggu memberikan SVR12 83% pada genotipe 2 dan 86% pada genotipe 3.¹¹³

Pilihan terapi lain yang diberikan ialah kombinasi sofosbuvir, peg-IFN, dan ribavirin selama 12 minggu, dengan temuan SVR12 87% pada genotipe 1a, dan 100% pada genotipe 1b, 2b, 3a, dan 4. Pada penelitian ini, koadministrasi dengan protease inhibitor, NNRTI, dan raltegravir tidak memberikan dampak signifikan pada SVR12.¹¹⁴

Regimen terapi elbasvir/grazoprevir selama 12 minggu juga terbukti memiliki SVR12 yang memuaskan pada pasien koinfeksi VHC-HIV, yaitu 94% untuk genotipe 1a, 96% untuk genotipe 1b dan genotipe 4; 94% pada pasien non sirosis, dan 100% pada pasien sirosis.⁷⁴

Salah satu alternatif pengobatan untuk hepatitis C kronik apabila DAA tidak tersedia ialah Peg-IFN dan ribavirin, diberikan selama 48 minggu. Pemberian pegylated interferon dan ribavirin pada beberapa studi terbukti membantu menurunkan jumlah virus RNA HIV sebesar 1 log.¹¹¹ Umumnya SVR24 yang diperoleh pada kombinasi terapi ini 15-20% lebih rendah dibandingkan pasien monoinfeksi. Dalam hal ini, RVR, genotipe VHC, muatan virus, gen IL28B, dan derajat keparahan penyakit hati dapat menjadi prediktor respons terapi.⁶⁰

Adapun terapi antar genotip VHC dimulai dengan syarat yang berbeda pada koinfeksi HIV-VHC (gambar 15). Pada infeksi genotipe 1 dengan jumlah virus yang tinggi, terapi perlu dipertimbangkan untuk ditunda apabila hasil penilaian fibrosis masih menunjukkan penyakit hati awal (F0/F1), oleh karena SVR24 yang rendah pada kelompok pasien ini. Ribavirin diberikan dalam dosis yang disesuaikan dengan genotipe, yaitu sesuai berat badan dan kadar RNA VHC pada genotipe 1, atau pada dosis 800 mg/hari pada infeksi genotipe 2 dan 3.

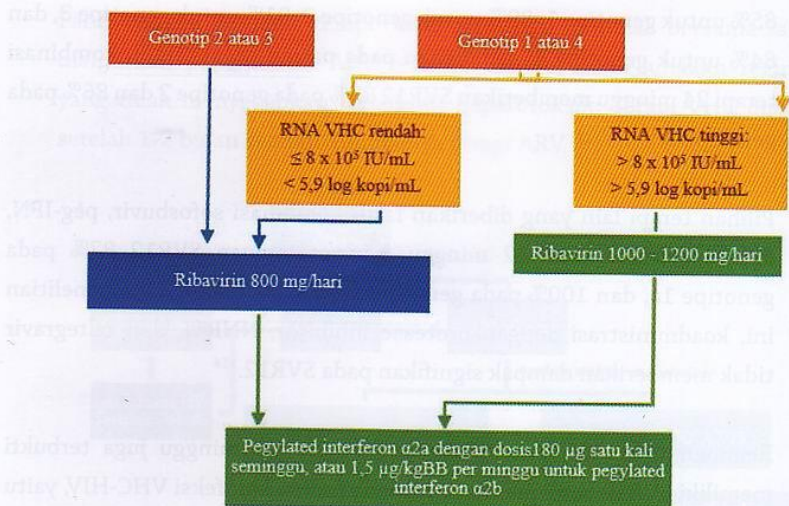
85% untuk genotipe 1, 89% untuk genotipe 2, 91% untuk genotipe 3, dan 84% untuk genotipe 4; sedangkan pada pasien gagal terapi, kombinasi terapi 24 minggu memberikan SVR12 83% pada genotipe 2 dan 86% pada genotipe 3.¹¹³

Pilihan terapi lain yang diberikan ialah kombinasi sofosbuvir, peg-IFN, dan ribavirin selama 12 minggu, dengan temuan SVR12 87% pada genotipe 1a, dan 100% pada genotipe 1b, 2b, 3a, dan 4. Pada penelitian ini, koadministrasi dengan protease inhibitor, NNRTI, dan raltegravir tidak memberikan dampak signifikan pada SVR12.¹¹⁴

Regimen terapi elbasvir/grazoprevir selama 12 minggu juga terbukti memiliki SVR12 yang memuaskan pada pasien koinfeksi VHC-HIV, yaitu 94% untuk genotipe 1a, 96% untuk genotipe 1b dan genotipe 4; 94% pada pasien non sirosis, dan 100% pada pasien sirosis.⁷⁴

Salah satu alternatif pengobatan untuk hepatitis C kronik apabila DAA tidak tersedia ialah Peg-IFN dan ribavirin, diberikan selama 48 minggu. Pemberian pegylated interferon dan ribavirin pada beberapa studi terbukti membantu menurunkan jumlah virus RNA HIV sebesar 1 log.¹¹¹ Umumnya SVR24 yang diperoleh pada kombinasi terapi ini 15-20% lebih rendah dibandingkan pasien monoinfeksi. Dalam hal ini, RVR, genotipe VHC, muatan virus, gen IL28B, dan derajat keparahan penyakit hati dapat menjadi prediktor respons terapi.⁶⁰

Adapun terapi antar genotip VHC dimulai dengan syarat yang berbeda pada koinfeksi HIV-VHC (gambar 15). Pada infeksi genotipe 1 dengan jumlah virus yang tinggi, terapi perlu dipertimbangkan untuk ditunda apabila hasil penilaian fibrosis masih menunjukkan penyakit hati awal (F0/F1), oleh karena SVR24 yang rendah pada kelompok pasien ini. Ribavirin diberikan dalam dosis yang disesuaikan dengan genotipe, yaitu sesuai berat badan dan kadar RNA VHC pada genotipe 1, atau pada dosis 800 mg/hari pada infeksi genotipe 2 dan 3.



Gambar 15. Inisiasi terapi VHC *interferon based* antar genotipe pada koinfeksi HIV-VHC































Pada penggunaan regimen terapi hepatitis C dan HIV secara bersamaan, diperlukan perhatian khusus pada interaksi obat yang mungkin terjadi. Peg-IFN tidak boleh dikombinasikan dengan efavirenz karena akan memicu gangguan psikiatri. Ribavirin meningkatkan fosforilasi didanosin, sehingga konsentrasi obat meningkat. Sebanyak 16% pasien dilaporkan mengalami toksisitas mitokondria dalam bentuk asidosis laktat atau pankreatitis pada studi RIBAVIC. Selain itu, dekompensasi hati juga dilaporkan terjadi pada studi APRICOT. Karena interaksi di atas, pada saat memulai terapi untuk VHC, perlu diperlukan penggantian terapi dari didanosin menjadi obat antivirus lainnya. Koadministrasi ribavirin bersama dengan zidovudin juga dapat menyebabkan eksaserbasi anemia yang dipicu oleh ribavirin, sehingga penggunaan keduanya secara bersamaan perlu untuk dihindari.^{13,17}

Pada penggunaan daclatasvir bersamaan dengan efavirenz, diperlukan peningkatan dosis daclatasvir dari 60 mg menjadi 90 mg. Ledipasvir tidak dapat digunakan pada pasien dengan klirens kreatinin < 60 ml/menit apabila diadministrasikan bersama dengan regimen berbasis tenofovir.

Apabila kombinasi ini digunakan, harus dilakukan evaluasi fungsi ginjal berkala. Simeprevir tidak boleh digunakan bersamaan dengan efavirenz, nevirapin, atau protease inhibitor.⁶⁰

Tabel 30. Interaksi antar obat pada terapi hepatitis C dan HIV.^{17, 25, 32}

	Daclatasvir	Ledipasvir/ Sofosbuvir	Sofosbuvir	Simeprevir	Elbasvir/ Grazoprevir	Velpatasvir/ Sofosbuvir	Ribavirin	Peg- IFN
NRTI								
Abacavir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	■
Didanosin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	●	■
Emtricitabin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	■
Lamivudin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	■
Stavudin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	■
Tenofovir	◆	■	◆	◆	◆	■	■	■
Zidovudin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	●	●
NNRTI								
Efavirenz	■	■	◆	●	●	●	◆	◆
Nevirapin	■	◆	◆	●	●	●	◆	◆
Etravirin	■	◆	◆	●	●	●	◆	◆
Rilpivirin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
PI								
Lopinavir	◆	◆	◆	●	●	◆	◆	◆
Ritonavir	■	◆	◆	●	●	◆	◆	◆
Atazanavir	■	◆	◆	●	●	◆	■	◆
Darunavir	◆	◆	◆	●	●	◆	◆	◆
Fosamprenavir	■	◆	◆	●	●	◆	◆	◆
Saquinavir	■	◆	◆	●	●	◆	◆	◆

	Daclatasvir	Ledipasvir/ Sofosbuvir	Sofosbuvir	Simeprevir	Elbasvir/ Grazoprevir	Velpatasvir/ Sofosbuvir	Ribavirin	Peg- IFN
Entry / Integrase inhibitor								
Dolutegravir								
Elvitegravir								
Maraviroc								
Raltegravir								



= kedua obat tidak boleh diberikan bersama.



= mungkin terjadi interaksi; perlu pemantauan ketat, pengaturan dosis atau perubahan waktu pemberian obat.



= tidak ada interaksi klinis yang signifikan.

Rekomendasi

- 67) Setelah penilaian risiko paparan dan konseling, direkomendasikan skrining rutin HIV pada pasien dengan hepatitis C. (A1)
- 68) Semua pasien koinfeksi VHC-HIV adalah kandidat untuk mendapat pengobatan hepatitis C strategi *dual therapy* peg-IFN dan ribavirin, dengan syarat CD4 >350 sel/mm³. (A1)
- 69) Regimen Peg-IFN/RBV dapat digunakan pada pasien koinfeksi VHC-HIV seperti pada pasien tanpa infeksi HIV dengan lama pengobatan selama 1 tahun untuk semua genotipe. (A1)
- 70) Pada pasien dengan infeksi virus genotipe 1, dosis ribavirin pada strategi *dual therapy* peg-IFN diberikan berbasis muatan virus, sedangkan pada genotipe 2 dan 3 ribavirin diberikan dengan dosis tetap 800 mg/hari. (A1)
- 71) Pada pasien yang memakai regimen Peg-IFN dan RBV, penundaan terapi VHC harus dipikirkan pada pasien koinfeksi HIV-VHC dengan jumlah virus tinggi (>800.000 IU/mL) jika hasil penilaian fibrosis masih menunjukkan penyakit hati

awal (F0/1), oleh karena SVR24 yang rendah pada kelompok pasien ini. (A1)

72) Terapi berbasis DAA pada pasien koinfeksi VHC-HIV sama dengan pasien monoinfeksi VHC, diberikan tanpa memandang CD4. (B1)

73) Diperlukan penilaian kemungkinan interaksi obat pada pasien koinfeksi VHC-HIV yang akan diberikan terapi VHC dan HIV. (A1)

4.2. Pasien dengan Koinfeksi VHC-VHB

Adanya koinfeksi VHC-VHB dapat mengakselerasi perjalanan penyakit pada pasien. Akan tetapi, pasien dengan koinfeksi VHC-VHB seringkali memiliki kadar DNA VHB rendah atau tidak terdeteksi, walaupun dapat juga berfluktuasi. Oleh karena itu, pada seorang penderita infeksi VHC kronik, diperlukan skrining rutin untuk HBsAg, terutama bagi pengguna obat suntik atau populasi risiko tinggi lainnya. Apabila tidak ditemukan HBsAg, maka pemeriksaan rutin untuk DNA VHB tidak direkomendasikan.⁶⁰

Terapi pada kasus koinfeksi VHC-VHB disesuaikan dengan virus yang lebih dominan. Umumnya, infeksi VHC lebih dominan ditemukan sebagai penyebab utama hepatitis kronik. Pada kondisi tersebut, kriteria serta pilihan terapi pada koinfeksi VHC-VHB sama seperti terapi untuk pasien monoinfeksi VHC. Tingkat SVR12 pada pasien koinfeksi VHC-VHB pun umumnya sebanding dengan pasien monoinfeksi VHC.¹⁷

Terdapat risiko kemungkinan terjadinya reaktivasi VHB selama atau setelah SVR12 tercapai pasca terapi VHC. Pada kasus tersebut, atau pada kondisi dimana replikasi VHB terdeteksi secara signifikan, analog nukleosida/nukleotida dapat diberikan.¹⁹ Diperlukan perhatian khusus terhadap interaksi obat VHB-VHC secara bersamaan. Terdapat peningkatan risiko neuropati pada pemakaian regimen interferon bila dikonsumsi bersama dengan telbivudin.²⁵ Apabila pasien mengonsumsi

tenofovir bersamaan dengan terapi VHC termasuk di dalamnya DAA, diperlukan evaluasi dan monitoring fungsi ginjal berkala. Koadministrasi ledipasvir dan tenofovir tidak direkomendasikan pada pasien dengan klirens kreatinin < 60 ml/menit. Sejauh ini, tidak ditemukan interaksi klinis yang signifikan antara simeprevir dan lamivudin / tenofovir.⁶⁰

Pasien dengan kedua hasil *anti-HCV* dan HBsAg positif, tetapi dengan kadar serum DNA VHB signifikan dan RNA VHC serum tidak terdeteksi maka dilakukan kembali pemeriksaan RNA VHC tiga bulan kemudian. Bila pada pemeriksaan berikutnya ditemukan RNA VHC tetap tidak terdeteksi maka tatalaksana hepatitis B kronis diberikan pada pasien tersebut.¹⁹

Pada setiap pasien dengan koinfeksi VHC-VHB, diperlukan pemeriksaan skrining karsinoma hepatoselular, yang mencakup USG hati dan kadar alfa fetoprotein / AFP. Pada pasien yang mengalami infeksi VHC kronik dengan HBsAg dan anti-HBs negatif, direkomendasikan untuk mendapat vaksinasi hepatitis B. Selain itu, vaksinasi hepatitis A juga disarankan untuk pasien dengan hepatitis C kronik.⁶⁰

Tabel 31. Interaksi antar obat pada terapi hepatitis C dan VHB.²⁵

	Daclatasvir	Ledipasvir/ Sofosbuvir	Sofosbuvir	Simeprevir	Elbasvir/ Grazoprevir	Velpatasvir/ Sofosbuvir	Ribavirin	Peg- IFN
Lamivudin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	■
Telbivudin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	●
Adefovir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
Tenofovir	◆	■	◆	◆	◆	■	■	■
Entecavir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Peg-IFN	◆	◆	◆	◆	■	■	◆	◆

Rekomendasi

- 74) Skrining rutin HBsAg direkomendasikan pada pasien dengan infeksi VHC kronik. (A1)**
- 75) Pada koinfeksi VHC dan VHB, menentukan jenis virus yang dominan akan sangat membantu dalam tatalaksana. (B1)**
- 76) Kriteria pemberian terapi serta pilihan terapi antivirus pada pasien koinfeksi VHC-VHB dengan dominasi infeksi VHC sama dengan pasien monoinfeksi VHC. (B2)**
- 77) Apabila terjadi peningkatan DNA VHB serum, pengobatan anti VHB harus diberikan. (A1)**
- 78) Pada pasien dengan dominasi infeksi VHB, dapat diberikan analog nukleos(t)ida dengan memperhatikan interaksi antar obat yang mungkin dapat muncul. (A1)**
- 79) Evaluasi fungsi ginjal diperlukan apabila tenofovir diberikan secara bersamaan dengan DAA dan regimen terapi lain yang diketahui meningkatkan kadar tenofovir. (A1)**
- 80) Koadministrasi ledipasvir dengan tenofovir tidak disarankan pada pasien dengan klirens kreatinin < 60 ml/menit. (B2)**
- 81) Pemeriksaan skrining karsinoma hepatoselular, mencakup USG hati dan AFP (alpha fetoprotein) diperlukan untuk pasien koinfeksi VHC-VHB. (B1)**
- 82) Pada pasien hepatitis C direkomendasikan untuk mendapat vaksinasi hepatitis A, apabila ditemukan HBsAg dan anti-HBs negatif direkomendasikan pula untuk mendapat vaksinasi hepatitis B. (A1)**

4.3. Pasien dengan Penyakit Gagal Ginjal Kronik

Pasien dengan penyakit gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis berisiko tinggi terinfeksi VHC. Semakin lama pasien menjalani hemodialisis maka risiko terinfeksi VHC akan semakin meningkat. Kerusakan hati terkait VHC menyebabkan penurunan fungsi sistem imun dan terapi dengan IFN- α dapat memicu penolakan terhadap ginjal cangkok. Oleh karena itu, pasien hemodialisis harus dilakukan penapisan hepatitis C dengan tes serologi dan RT-PCR saat hemodialisis pertama atau ketika dikirim dari unit hemodialisis lainnya serta terapi antivirus harus dipertimbangkan untuk semua pasien hemodialisis yang akan menjadi kandidat transplantasi ginjal.¹⁷ Pasien hemodialisis yang menjadi kandidat transplantasi ginjal harus dilakukan pemeriksaan *anti-HCV* setiap 6-12 bulan, dan RT-PCR harus dilakukan pada pasien dengan peningkatan aminotransferase yang penyebabnya tidak diketahui.

Komorbid infeksi VHC dan penyakit ginjal kronik dapat terjadi dalam 2 cara, yaitu infeksi VHC yang didapat dari prosedur hemodialisis dan penyakit ginjal terkait VHC. Pasien hemodialisis dengan infeksi VHC, sirosis, ras Asia, dan riwayat penyalahgunaan alkohol berisiko tinggi menderita karsinoma hepatoselular. Angka mortalitas pasien hemodialisis dengan infeksi VHC lebih tinggi dibandingkan tanpa infeksi VHC. Meskipun penyakit kardiovaskular tetap merupakan penyebab utama kematian pada pasien hemodialisis terlepas dari status VHC.¹⁷

Terapi kombinasi Peg-IFN dan ribavirin selama ini telah menjadi alternatif terapi untuk pasien gagal ginjal kronik yang terinfeksi VHC. Akan tetapi, pasien gagal ginjal kronik yang terinfeksi VHC dengan nilai GFR (*glomerular filtration rate*) 15-59 mL/menit perlu penyesuaian dosis Peg-IFN α 2a (135 μ g/minggu) atau Peg-IFN α 2b (1 μ g/kg/minggu) dan ribavirin (200-800 mg/hari). Ribavirin dapat digunakan tetapi dengan penyesuaian dosis dan dilakukan pemantau secara hati-hati apakah timbul anemia dan efek samping lainnya.¹⁷

Tabel 32. Penyesuaian dosis *dual therapy* PegIFN-RBV pada pasien penyakit ginjal kronik-VHC¹¹⁵

Stadium Penyakit Ginjal Kronik	IFN ^a	Ribavirin ^b	Efek Samping
1 dan 2	Peg-IFN α 2a: 180 μ g/minggu Peg-IFN α 2b: 1.5 μ g/kg/minggu	800-1200 mg/hari dibagi menjadi 2 dosis pemberian (pemberian oral)	IFN: sakit kepala, flu-like illness, depresi Ribavirin: anemia akibat hemolisis
3 dan 4	Peg-IFN α 2a: 135 μ g/minggu Peg-IFN α 2b: 1 μ g/kg/minggu	Stadium 3: 400-800 mg/hari dibagi menjadi 2 dosis (pemberian oral) 200-400 mg/hari untuk eGFR <50 ml/menit/1.73 m ² (pemberian oral)	IFN: idem Ribavirin: dapat menyebabkan anemia hemolitik dan pemberiannya harus bersamaan dengan erythropoietin
5	Peg-IFN α 2a: 135 μ g/minggu Peg-IFN α 2b: 1 μ g/kg/minggu	200-400 mg/hari (pemberian oral)	Idem
5D	α 2a IFN: 3mU 3x dalam seminggu α 2b IFN: 1 μ g/kg/minggu atau Peg-IFN α 2a: 135 μ g/minggu Peg-IFN α 2b: 1 μ g/kg/minggu	200 mg/hari atau 200 mg 3x dalam seminggu (pemberian oral)	Idem

^a Pasien dengan genotipe 1 dan 4 diterapi IFN selama 48 minggu jika tercapai EVR pada minggu ke-12 (penurunan >2 log). Genotipe 2 dan 3 diterapi selama 24 minggu.

^b Pasien penyakit ginjal kronik stadium 1 dan 2 dengan genotipe 2 dan 3 diberikan ribavirin dengan dosis 800 mg/hari. Sedangkan, pasien penyakit ginjal kronik stadium 1 dan 2 dengan genotipe 1 dan 4 diberikan ribavirin dengan dosis 1000-1200 mg/hari.

Saat ini, terapi berbasis DAA memberikan hasil yang paling baik pada pasien gagal ginjal kronik dengan kerusakan ringan hingga sedang, yaitu kreatinin klirens (CrCl) antara 30 mL/menit dan 80 mL/menit. Dosis standar sofosbuvir, sofosbuvir/ledipasvir, dan simeprevir menunjukkan efektivitas yang baik pada pasien gagal ginjal kronik dengan kerusakan ringan hingga sedang. Dosis standar simeprevir juga sudah dinyatakan

aman digunakan pada pasien dengan kerusakan ginjal berat ($\text{CrCl} < 30$ mL/menit).^{31,32}

Studi C-SURFER mengevaluasi keamanan dan efikasi pemberian grazoprevir 100 mg/hari dan elbasvir 50 mg/hari selama 12 minggu dibandingkan dengan plasebo untuk pasien gagal ginjal kronis stadium 4/5 yang terinfeksi VHC genotipe 1.⁷³ Pada studi ini didapatkan hasil SVR12 *intention to treat* (ITT) dan *modified ITT* yaitu 94% dan 99%. Tidak ada perbedaan hemoglobin atau efek samping antara kelompok yang diterapi dengan kelompok plasebo, namun terdapat perbedaan kadar ALT dan AST antara kedua kelompok dimana terjadi normalisasi ALT dan AST pada kelompok yang diterapi. Berdasarkan hasil ini, kombinasi elbasvir/grazoprevir direkomendasikan sebagai salah satu terapi pasien terinfeksi VHC genotipe 1.

Studi HCV-TARGET adalah sebuah studi kohort observasional yang mengevaluasi penggunaan DAA di Amerika Utara dan Eropa. Studi ini mencari keamanan dan efektivitas sofosbuvir pada pasien dengan kerusakan ginjal ringan hingga sedang berat ($\text{CrCl} < 30$, 31-45, 46-60, dan > 60).¹¹⁶ Pasien mendapatkan regimen sofosbuvir yang berbeda-beda tanpa perubahan terhadap dosis sofosbuvir (PegIFN/ribavirin/sofosbuvir, simeprevir/sofosbuvir, atau ribavirin/sofosbuvir). Hasilnya, SVR12 setiap grup hampir sama namun terdapat perburukan fungsi ginjal pada pasien dengan $\text{CrCl} < 30$ mL/menit, sehingga perlu pemantauan yang ketat dalam penggunaan sofosbuvir pada pasien dengan kerusakan ginjal berat. Dengan demikian, regimen berbasis sofosbuvir umumnya tidak direkomendasikan untuk pasien dengan $\text{CrCl} < 30$ mL/menit. Akan tetapi, apabila diperlukan regimen ini tetap dapat digunakan dengan pemantauan sangat ketat dengan catatan apabila ditemukan perburukan fungsi ginjal, terapi harus segera dihentikan.³²

Rekomendasi

- 83) Pasien hemodialisis (gagal ginjal stadium 5), khususnya pasien yang akan menjadi kandidat transplantasi ginjal, harus dipertimbangkan untuk segera diberikan terapi antivirus. (B1)
- 84) Untuk pasien dengan kerusakan ginjal ringan hingga sedang (CrCl 30-80 mL/menit), tidak diperlukan penyesuaian dosis penggunaan daclatasvir, ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg), simeprevir, atau sofosbuvir dalam memberikan terapi infeksi VHC pasien tersebut. (A1)
- 85) Untuk pasien dengan infeksi genotipe 1a, atau 1b, atau 4 dan CrCL < 30 mL/menit, direkomendasikan pemberian terapi dengan kombinasi elbasvir (50 mg)/grazoprevir (100 mg) selama 12 minggu. (B1)
- 86) Untuk pasien dengan infeksi genotipe 2, 3, 5, atau 6 dan CrCL < 30 mL/menit, direkomendasikan pemberian terapi dengan pegIFN dan ribavirin 200 mg/hari. (B2)
- 87) Regimen berbasis sofosbuvir umumnya tidak direkomendasikan pada pasien dengan CrCl < 30 mL/menit. Akan tetapi apabila perlu digunakan, terutama pada genotipe 2 dan 3, sofosbuvir dapat diberikan dengan pemantauan ketat fungsi ginjal dan penghentian terapi apabila ditemukan perburukan fungsi ginjal. (B1)
- 88) Pada pasien hemodialisis, terapi antivirus menggunakan PegIFN dengan penyesuaian dosis yang tepat masih dapat digunakan, ribavirin digunakan dengan dosis 200 mg dengan pemantauan lebih ketat. (B1)
- 89) Pasien hemodialisis harus dilakukan penapisan hepatitis C dengan tes serologi dan RT-PCR saat hemodialisis pertama atau ketika dikirim dari unit hemodialisis lainnya (A1). Pasien hemodialisis yang menjadi kandidat transplantasi ginjal harus dilakukan pemeriksaan *Anti-HCV* setiap 6-12 bulan,

dan RT-PCR harus dilakukan pada pasien dengan peningkatan aminotransferase yang penyebabnya tak diketahui. (B2)

4.4. Pasien dalam Keadaan Hamil

Ribavirin berpotensi teratogenik (kategori X), dan oleh karenanya dikontraindikasikan untuk digunakan sebagai terapi selama kehamilan. Dalam hal ini, kehamilan juga menjadi kontraindikasi penggunaan Peg-IFN. Obat DAA generasi pertama yaitu boceprevir dan telaprevir dimasukkan oleh FDA ke dalam kategori B pada kehamilan. Berdasarkan studi pada hewan, sofosbuvir dan ledipasvir tidak memiliki efek teratogenik atau embriotoksik. Sofosbuvir dan ledipasvir tampak memiliki profil farmakokinetik yang cenderung aman, sebaliknya obat lain yaitu simeprevir dan daclatasvir sepertinya tidak dianjurkan pada kehamilan karena memiliki sifat teratogenik dengan dosis 4 kali lipat pada hewan.¹¹⁷ Oleh karena itu FDA memasukan simeprevir dan daclatasvir ke dalam kategori C, sementara sofosbuvir dan ledipasvir dikatakan cukup aman (kategori B). Akan tetapi, hingga saat ini belum tersedia data yang adekuat terkait penggunaan DAA selama kehamilan pada manusia. Dengan demikian, pasien dalam keadaan hamil sebaiknya tidak diberikan terapi antiviral.

Pada wanita usia reproduktif, tes kehamilan harus dilakukan sebelum memulai pengobatan VHC dan pada wanita hamil atau yang ingin hamil tidak dapat diberikan terapi. Kehamilan juga harus dihindari jika pasangan seksual terinfeksi VHC dan sedang mendapatkan terapi. Kontrasepsi bagi kedua pasangan diperlukan dan harus mencakup setidaknya dua metode kontrasepsi (metode penghalang berupa kondom pria, atau penggunaan kondom wanita ditambah spermisida, atau kontrasepsi intrauterus) yang harus digunakan selama pengobatan VHC dan sampai enam bulan pasca pengobatan dihentikan, mengingat lamanya waktu paruh dari ribavirin.^{118,119} Tes kehamilan harus dilakukan rutin setiap bulan dan jika pasien atau pasangan pasien hamil, maka terapi harus dihentikan segera. Adapun kelangsungan kehamilan dipertimbangkan dengan pasien, keluarga pasien dan pihak lain yang terkait.^{31, 118}

Tabel 33. Efek DAA pada kehamilan dan kategori dari FDA¹⁷

Obat	Embriotoksik dan/atau teratogenik	Dose-escalation	Menembus plasenta	Terkandung dalam ASI	Kategori FDA
Sofosbuvir	Tidak	28 kali lipat	Ya	Ya	B
Simeprevir	Ya	4 kali lipat	Ya	Ya	C
Daclatasvir	Ya	4 kali lipat	Ya	Ya	C
Ledipasvir	Tidak	Dosis toksik maternal	Ya	Ya	B

Rekomendasi

90) Pasien dalam keadaan hamil dilarang diberikan terapi pegIFN dan ribavirin. (A1)

91) Pada pasien wanita usia subur yang menggunakan peg-IFN dan RBV, maka tidak diperbolehkan hamil sampai 6 bulan pasca terapi. Dua alternatif kontrasepsi yang efektif seperti kontrasepsi intrauterus dan metode penghalang (kondom) dan harus digunakan oleh pasien maupun pasangan pasien yang berisiko hamil. (A1)

92) Belum ada data yang cukup mengenai penggunaan DAA pada pasien dalam kehamilan. (C1)

93) Jika terjadi kehamilan pada saat pemberian pengobatan hepatitis C maka pengobatan harus segera dihentikan dan kelangsungan kehamilan dipertimbangkan dengan pasien, keluarga pasien dan pihak lain yang terkait. (A1)

4.5. Pasien Pasca Transplantasi Organ

Prevalensi infeksi hepatitis C pada resipien transplantasi organ bervariasi, tergantung pada organ yang diterima. Belakangan ini, sebanyak 40%-50% resipien transplantasi hati terinfeksi VHC, sedangkan pada resipien transplantasi jantung, paru atau ginjal ditemukan lebih rendah.

4.5.1. Transplantasi Hati

Pasien dengan infeksi VHC berulang pasca transplantasi hati mengalami percepatan terjadinya fibrosis dimana sebanyak

6% -23% pasien akan berkembang menjadi sirosis. Mengingat penyakit hati terkait infeksi VHC diketahui sangat progresif dan membuat kesintasan pasien rendah, banyak ahli menganjurkan terapi antivirus berbasis interferon. Akan tetapi, perihal indikasi terapi, waktu pengobatan yang tepat dan durasi terapi untuk pasien dengan infeksi VHC berulang pasca transplantasi masih tidak jelas.

Penggunaan kombinasi Peg-IFN dan RBV tidak lebih unggul dibandingkan monoterapi Peg-IFN pada pasien pasca transplantasi. Tingkat SVR24 pada monoterapi (38%) serupa dengan terapi kombinasi (33%). Hasil akhir dari pemberian terapi berbasis interferon setelah transplantasi hati relatif buruk dibandingkan pada pasien yang tidak membutuhkan transplantasi hati.¹²⁰ Kemunculan terapi DAA memungkinkan kesuksesan terapi pada pasien kandidat transplantasi dan setelah transplantasi hati.

4.5.1.1. Kandidat Transplantasi Hati

Transplantasi hati merupakan terapi pilihan untuk pasien penyakit hati lanjut. Akan tetapi, seringkali pasca transplantasi hati mengalami re-infeksi hepatitis C. Pemberian terapi antivirus pada pasien kandidat transplantasi hati dapat mencegah re-infeksi hepatitis C jika SVR12 tercapai.

Terapi antivirus diindikasikan pada pasien hepatitis C dengan sirosis hati Child Pugh A yang menjadi kandidat transplantasi hati akibat adanya karsinoma hepatoselular dan pada pasien hepatitis C dengan sirosis hati Child Pugh B berdasarkan pertimbangan pengalaman klinisi (terutama pada pasien yang diprediksi memiliki respons terapi yang baik, seperti pasien hepatitis C dengan genotipe 2/3). Pasien hepatitis C dengan sirosis hati Child Pugh C dikontraindikasikan dengan

pemberian interferon akibat risiko tinggi terjadinya komplikasi yang mengancam jiwa.

Pada pasien hepatitis C dengan penyakit hati lanjut, termasuk pasien dengan karsinoma hepatoselular, yang merupakan indikasi pemberian antivirus sebelum transplantasi hati maka sebaiknya pemberian antivirus dilakukan secepat mungkin. Target terapi adalah SVR12 tercapai atau setidaknya sebelum dilakukan transplantasi hati muatan virus RNA VHC sudah tidak terdeteksi.^{32,60}

Regimen terapi yang digunakan pada kelompok KHS tanpa dekompensata disesuaikan dengan pilihan terapi pada umumnya dengan menyesuaikan status sirosis, demikian pula halnya bila terdapat dekompensasi.³² Terdapat satu studi penggunaan regimen tanpa IFN pada pasien kandidat transplantasi hati yaitu studi dari Curry et al. Studi ini melaporkan penggunaan sofosbuvir dan RBV pada 61 pasien menunggu transplantasi hati yang disebabkan oleh KHS.¹²¹ Sebanyak 43 pasien memiliki hasil pemeriksaan PCR yang negatif pada saat transplantasi dan sebanyak 10 pasien mengalami *relaps* setelah transplantasi. Studi ini menunjukkan bahwa supresi virus selama lebih dari 4 minggu sebelum transplantasi hati dengan terapi berbasis sofosbuvir dapat mencegah re-infeksi alograf pada 50% pasien.

Studi lain pada pasien kandidat transplantasi hati dengan terapi sofosbuvir dan RBV selama 48 minggu pada genotipe 1 dan 4 dengan sirosis Child-Pugh A, menunjukkan 70% pasien mencapai SVR12 setelah transplantasi.¹²² Pada genotipe 2, kombinasi sofosbuvir dan RBV merupakan pilihan terapi dengan angka SVR12 yang tinggi. Untuk genotipe lain, kombinasi ini diberikan sampai transplantasi dilakukan jika pilihan terapi lain tidak tersedia.

Suatu studi menilai pemberian kombinasi sofosbuvir dan ledipasvir dengan RBV selama 12 atau 24 minggu pada genotipe 1 dan 4 dengan Child-Pugh A atau sirosis dekompensata. Studi ini menunjukkan angka SVR12 > 95% pada pasien dengan sirosis Child-Pugh A naive dan gagal terapi. Sedangkan pada pasien sirosis dekompensata sebanyak 88% mencapai SVR12.¹²³ Kombinasi terapi sofosbuvir dan simeprevir dengan atau tanpa RBV dalam sebuah studi kohort, menunjukkan pada genotipe 1 dan sirosis kompensata mencapai SVR4 sebanyak 90%.¹²⁴

4.5.1.2. Re-infeksi Hepatitis C Pasca Transplantasi Hati

Pasien pasca transplantasi hati seringkali mengalami re-infeksi hepatitis C, sekitar sepertiga pasien mengalami sirosis dalam waktu 5 tahun pasca transplantasi hati. Pasien pasca transplantasi hati yang mengalami re-infeksi hepatitis C harus dipertimbangkan pemberian terapi antivirus setelah diagnosis hepatitis C kronik ditegakkan dan telah dibuktikan dengan histologi. Adanya fibrosis secara signifikan atau hipertensi portal setahun pasca transplantasi merupakan penanda terjadinya kerusakan hati yang cepat dan memerlukan pemberian terapi antivirus segera. Sekitar 30% pasien pasca transplantasi hati yang diberikan *dual therapy* dapat mencapai SVR12 dan pasien dengan genotipe 2/3 memiliki respons pengobatan yang lebih baik dibandingkan genotipe 1.

Angka SVR12 yang tinggi didapatkan pada penggunaan terapi kombinasi sofosbuvir dan ledipasvir.^{123,125-127} Studi terapi berbasis sofosbuvir pada pasien setelah transplantasi dengan penyakit hati yang berat seperti hepatitis C kolestatik menunjukkan angka SVR12 sebesar 60 – 70%.¹²⁸⁻¹²⁹ Ribavirin harus ditambahkan pada terapi berbasis sofosbuvir dan regimen diberikan selama 24 minggu pada pasien sirosis dekompensata atau dengan genotipe 3 setelah transplantasi.¹³⁰

Penggunaan kombinasi sofosbuvir dan RBV setelah transplantasi selama 24 minggu dalam suatu studi menunjukkan sebanyak 70% pasien mencapai SVR12.¹¹³ pada genotipe 2, penggunaan kombinasi sofosbuvir dan RBV pada pasien pasca transplantasi hati memiliki angka SVR12 yang tinggi.¹²⁴ Studi lain yang menilai efikasi dari kombinasi sofosbuvir, ledipasvir, dan RBV selama 12 atau 24 minggu pada genotipe 1 dan 4 menunjukkan angka SVR12 sebesar 97% pada pasien dengan F0-F3, 96% pada pasien Child-Pugh A, dan 84% pada pasien Child-Pugh B.¹²³ Data lain dari suatu penelitian yang menilai efikasi dari sofosbuvir dan simeprevir dengan atau tanpa RBV selama 12 minggu, didapatkan bahwa angka SVR12 dicapai oleh 91% pasien dengan genotipe 1.

Beberapa DAA dapat mengalami interaksi obat jika diberikan bersama dengan obat immunosupresan seperti yang terlihat pada tabel 34.

Tabel 34. Interaksi DAA dan Obat immunosupresan^{26, 32}

Nama Obat	Simeprevir	Daclatasvir	Sofosbuvir	Sofosbuvir/ Ledipasvir	Elbasvir/ Grazoprevir	Velpatasvir/ Sofosbuvir
Azathioprine						
Cyclosporine						
Etanercept						
Everolimus						
Mycophenolate						
Sirolimus						
Tacrolimus						



= kedua obat tidak boleh diberikan bersama.



= mungkin terjadi interaksi; perlu pemantauan ketat, pengaturan dosis atau perubahan waktu pemberian obat.



= tidak ada interaksi klinis yang signifikan.

Rekomendasi

- 94) Untuk mencegah rekurensi VHC pada pasien pasca transplantasi hati, pasien dengan sirosis dekompensata diberikan terapi dengan regimen tanpa interferon dengan target sebelum transplantasi virus sudah tidak terdeteksi selama minimal 4 minggu. (A1)
- 95) Pasien dengan indikasi transplantasi karena KHS dapat diterapi dengan regimen yang sama dengan terapi hepatitis C tanpa sirosis atau dengan sirosis kompensata. (B1)
- 96) Pasien post transplantasi hati diberikan terapi sesuai dengan status sirosisnya, yaitu tanpa sirosis atau dengan sirosis kompensata (Child-Pugh A) (A1), atau sirosis dekompensata (Child-Pugh B atau C). (B1)
- 97) Tidak perlu dilakukan penyesuaian dosis immunosupresan untuk pemakaian regimen sofosbuvir dengan daclatasvir, ledipasvir, atau velpatasvir, kecuali untuk everolimus. (A2)
- 98) Terapi pada pasien pasca transplantasi hati dengan infeksi VHC berulang harus dimulai pada saat yang tepat dengan hati-hati dan dibawah pengawasan oleh klinisi yang berpengalaman dalam transplantasi (A1)

4.5.2. Transplantasi Organ Lainnya^{26,32}

Pada resipien transplantasi ginjal, infeksi VHC dapat dikaitkan dengan peningkatan progresi fibrosis hati. Banyak studi kohort mengenai transplantasi ginjal menunjukkan terdeteksinya VHC dihubungkan dengan gangguan ginjal cangkak dan kesintasan pasien. Terdeteksinya VHC dihubungkan dengan peningkatan mortalitas karena penyakit hati, meskipun penyakit kardiovaskular tetap merupakan penyebab utama kematian pasien. Sirosis merupakan prediktor yang penting dalam menilai kesintasan pasien pasca transplantasi ginjal. Dengan adanya sirosis maka prognosis akan semakin buruk dan kesintasan pasien akan semakin rendah. Oleh karena itu, dianjurkan untuk

menilai derajat fibrosis hati pada semua kandidat transplantasi ginjal dengan VHC positif.

Terapi VHC kronik dengan kombinasi Peg-IFN/RBV pada resipien transplantasi ginjal dihubungkan dengan risiko adanya penolakan selular akut atau kronik sebesar 30% atau lebih. Oleh karena itu, pemberian terapi kombinasi Peg-IFN/RBV sangat berisiko pada pasien tersebut, sehingga perlu pertimbangan risiko dan manfaatnya dalam pemberian terapi. Terapi antiviral dapat diberikan dengan pilihan terapi berbasis DAA sesuai dengan pedoman untuk transplantasi hati.

Data mengenai infeksi VHC setelah transplantasi jantung masih langka dan kontroversial, dan berdasarkan data yang ada tersebut menunjukkan penurunan angka kesintasan pada pasien yang terinfeksi VHC. Tidak ada studi mengenai risiko dan manfaat pemberian terapi antivirus untuk pasien tersebut. Pada kondisi ini, terapi VHC kronik terhadap resipien transplantasi jantung tidak dapat direkomendasikan dan indikasi harus dinilai berdasarkan kasus per kasus.

Berdasarkan pada pedoman internasional, infeksi VHC kronik merupakan kontraindikasi transplantasi paru. Terapi antivirus terhadap kandidat transplantasi paru sebelum transplantasi dilakukan telah dilakukan oleh beberapa klinisi, tetapi hal ini masih sangat terbatas dilakukan. Tidak ada data yang tersedia mengenai pengaruh infeksi VHC dan terapi setelah transplantasi pankreas atau usus halus.

Rekomendasi

99) Pemberian terapi antivirus sebelum transplantasi ginjal dapat menurunkan angka mortalitas terkait penyakit hati, dan dapat mencegah VHC menyebabkan disfungsi ginjal cangkok. (B1)

4.6. Pasien Koinfeksi VHC-TB

Infeksi tuberkulosis (TB) ditemukan memiliki peningkatan risiko pada kelompok berisiko VHC, dengan proporsi sebanyak 2 dari 3 penasun, dan risiko 2-6x lipat pada pasien dengan HIV. Sebagian besar DAA berinteraksi dengan obat anti tuberkulosis, terutama rifampisin. Oleh karena itu, pada kasus koinfeksi VHC-TB terapi obat anti tuberkulosis (OAT) perlu diselesaikan terlebih dahulu sebelum terapi VHC dimulai. Monitor fungsi hati perlu dilakukan lebih ketat mengingat risiko induksi hepatotoksisitas yang lebih tinggi dibandingkan pada kasus monoinfeksi, walaupun kasus hepatotoksisitas berat jarang terjadi.²⁵

Tabel 35. Interaksi DAA dan Obat anti tuberkulosis³¹

Nama Obat	Simeprevir	Daclatasvir	Sofosbuvir	Sofosbuvir/ Ledipasvir	Elbasvir/ Grazoprevir	Velpatasvir/ Sofosbuvir
Rifampisin						
Isoniazid						
Pirazinamid						
Etambutol						
Streptomisin						

Rekomendasi

- 100) **Pasien dengan koinfeksi VHC-TB perlu menyelesaikan terapi TB terlebih dahulu sebelum memulai terapi VHC dengan regimen DAA. (B1)**
- 101) **Diperlukan monitor fungsi hati ketat terkait hepatotoksisitas pada penggunaan OAT. (B1)**

4.7. Pasien Pengguna Jarum Suntik (Penasun)

Prevalensi virus hepatitis C sangat tinggi di kalangan para penasun. Perkiraan prevalensi virus hepatitis C pada penasun mengalami peningkatan dari 9,8% menjadi 97%.¹³¹ Seringkali pengobatan hepatitis C pada pasien penasun menjadi hal yang sulit karena mereka merupakan

kelompok risiko tinggi mengalami transmisi virus hepatitis C, rendahnya kepatuhan minum obat, adanya komorbid dengan penyakit psikiatri, dan ketidakstabilan psikososial. Dengan demikian, terapi perlu dipertimbangkan di tingkat individu serta menggunakan pendekatan tim. Penasun perlu untuk diedukasikan pemeriksaan anti VHC, yang kemudian perlu diulang setiap tahun apabila hasilnya negatif.

Terdapat beberapa studi kecil yang menunjukkan keberhasilan terapi hepatitis C pada penasun. Backmund et al. memberikan terapi hepatitis C pada 50 pasien pengguna heroin dengan menggunakan monoterapi interferon konvensional maupun dengan kombinasi terapi interferon/ribavirin dapat mencapai SVR sebesar 36% namun tidak bermakna secara signifikan pada pasien yang *relapse* tetapi kembali menjalani terapi (53%), *relapse* dan tidak menjalani terapi kembali (24%) atau tanpa *relapse* (40%).¹³²

Pilihan terapi DAA pada populasi ini sama dengan populasi pada umumnya. Penasun baru dan aktif tidak dilihat sebagai kontraindikasi absolut untuk memulai terapi VHC, namun terdapat risiko ketidakpatuhan pengobatan sehingga diperlukan monitoring yang lebih intensif.^{25,26} Riwayat penggunaan atau konsumsi aktif napza tidak berhubungan dengan penurunan SVR menggunakan terapi DAA. Pada klien dengan substitusi opioid (metadon / buprenorfin), tidak diperlukan penyesuaian dosis tetapi perlu dilakukan pemantauan tanda putus zat / keracunan opioid.²⁶ Pencapaian SVR pada pasien populasi ini umumnya tetap memuaskan. Pasien yang diterapi dengan elbasvir/grazoprevir selama 12 minggu memiliki pencapaian SVR 93% untuk genotipe 1 dan 92% untuk genotipe 4.²⁶

Rekomendasi

- 102) Penasun perlu melakukan pemeriksaan anti VHC rutin setiap tahun apabila ditemukan hasil negatif. (A1)**
- 103) Penasun baru dan aktif, maupun terapi substitusi opioid, tidak dilihat sebagai kontraindikasi absolut**

untuk memulai terapi VHC, namun terdapat risiko ketidakpatuhan terapi. (B1)

104) Regimen terapi pada populasi ini sama dengan populasi pada umumnya. (B1)

4.8. Talasemia dan Hemofilia ²⁶

Sebelumnya, terapi standar pasien hepatitis C kronik yang juga menderita talasemia atau hemophilia adalah kombinasi Peg-IFN dan ribavirin. Studi meta-analisis menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan tingkat pencapaian SVR24 pada populasi ini maupun pada populasi umum dengan pemberian terapi kombinasi Peg-IFN dan ribavirin. Pemberian ribavirin pada populasi ini meningkatkan kebutuhan transfusi darah sebesar 30-40% (transfusi darah setiap 3-4 minggu untuk mempertahankan kadar hemoglobin 9-10 mg/dL). Saat ini belum ada studi dengan antivirus yang dipublikasi pada populasi ini, namun uji terkait hal ini sedang berjalan. Dengan kurangnya data yang tersedia mengenai keamanan penggunaan regimen IFN-free pada populasi ini, tidak ada alasan untuk mengkontraindikasikan regimen ini. Oleh karena itu, regimen DAA tanpa ribavirin dapat digunakan pada populasi ini karena tidak akan memperburuk keadaan anemia.

Pada pasien hemophilia, perjalanan penyakit hingga *end-stage liver disease* serupa dengan pasien VHC positif pada populasi umum. Manajemen hepatitis C kronik pada pasien hemaofilia sama seperti pada pasien tanpa hemophilia. Penggunaan DAA dapat diaplikasikan pada populasi ini.

Rekomendasi

105) Pasien dengan talasemia dan hemophilia dapat diberikan regimen DAA tanpa ribavirin. (B1)

DAFTAR PUSTAKA

1. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Searer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*. 2014; 51: 545-57.
2. Hanafiah KM, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global Epidemiology of Hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013; 57(4): 1333-42.
3. World Health Organization. *Global Report on Access to Hepatitis C Treatment: Focus on Overcoming Barriers*. Geneva. October 2016.
4. Mihardja L, Dewi M, Lestari CSW, Handayani S, Rofiq A, Setiawati V, dkk. Laporan Riskesdas tahun 2007 bidang biomedis. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2012. 1-75.
5. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. *Riset Kesehatan Dasar 2013*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2013.
6. Bartenschlager R, Lohmann V. Replication of hepatitis C virus. *Journal of General Virology*. 2000; 81(7): 1631-48.
7. Sievert W, Altraif I, Razavi HA, Abdo A, Ahmed EA, AlOmar A, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Asia, Australia, and Egypt. *Liver International*. 2011; 31: 61-80.
8. Utama A, Tania NP, Dhenni R, Gani RA, Hasan I, Sanityoso A, et al. Genotype diversity of hepatitis C virus (HCV) in HCV-associated liver disease patients in Indonesia. *Liver International*. 2010; 30(8): 1152-60.
9. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015; 61(1): 77-87.
10. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci*. 2006; 3(2): 47-52.
11. Wicker S, Jung J, Allwinn R, Gottschalk R, Rabenau H. Prevalence and prevention of needlestick injuries among health care workers in a German university hospital. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2008; 81(3): 347-54.
12. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *The Lancet Infectious Diseases*. 2005; 5 (9): 558-67.
13. World Health Organization. *Guidelines for the Screening, Care, and Treatment of Persons with Hepatitis C Infection*. Geneva. 2014.
14. McIntyre PG, Tosh K, McGuire W. Caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to infant hepatitis C virus transmission. *Cochrane Database for Systematic Reviews*. 2006(4).
15. Thomas DL, Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Clin Liver Dis*. 2005; 9(3): 383-98.

16. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, Thorpe M, Von Overbeck J, Lloyd AR, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2001; 34(4): 809-16.
17. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014; 60(2): 392-420.
18. World Health Organization. Guidelines on Hepatitis B and C Testing. Geneva. November 2016.
19. Shiha G, Sarin SK, Ibrahim AE, Omata M, Kumar A, Lesmana LA, et al. Liver fibrosis: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL). *Hepatol Int*. 2009; 3(2): 323-33.
20. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Bail BL, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005; 128(2): 343-50.
21. Castera L, Sebastiani G, Le Bail B, de Ledinghen V, Couzigou P, Alberti A. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2010; 52(2): 191-8.
22. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008; 22(6): 1031-48.
23. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Fellay J, Shianna KV, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology*. 2010; 139(1): 120-9.
24. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment induced viral clearance. *Nature* 2009; 461(7262): 399-401.
25. World Health Organization. Guidelines for the Screening, Care, and Treatment of Persons with Hepatitis C Infection. Geneva. Updated Version April 2016.
26. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol*. 2015;63:199-236.
27. Fried MW, Hadziyannis SJ, Shiffman ML, Messinger D, Zeuzem S. Rapid virological response is the most important predictor of sustained virological response across genotypes in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2011; 55(1): 69-75.
28. Kershenobich D, Munoz L, Male R, Gaytan J, Sanchez F. Proceed with caution: peginterferon alpha-2a versus peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis C. A systematic review of randomized trials. *Hepatology*. 2010; 52(6): 2240-1.
29. Yu ML, Chuang WL. Treatment of chronic hepatitis C in Asia: When East meets West. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2009; 24(3): 336-45.
30. Poordad F, Reddy KR, Martin P. Rapid virologic response: a new milestone in the management of chronic hepatitis C. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(1): 78-84.

31. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Adults Infected with Hepatitis C Virus. *Hepatology*. 2015; 62(3): 932-54. Updated July 2016.
32. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2016; Article in Press.
33. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustqi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001; 358(9286): 958-65.
34. Hadziyannis SJ, Sette JH, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 20014; 140(5): 346-55.
35. Tamori A, Enomoto M, Kawada N. Recent advances in antiviral therapy for chronic hepatitis C. *Mediators of Inflammation*. Volume 2016, Article ID 6841628.
36. Ahad M, Alim M, Ekram AS. Interferon to Peg-Interferon: A review. 2009.
37. Foster G. Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C. *Drugs*. 2010; 70(2): 147-65.
38. Chung RT, Gale M, Polyak SJ, Lemon SM, Liang TJ, Hoofnagle JH. Mechanisms of action of interferon and ribavirin in chronic hepatitis C: summary of a workshop. *Hepatology*. 2008; 47(1): 306-20.
39. Asselah T, Marcellin P. Direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C: one pill a day for tomorrow. *Liver Int*. 2012; 32: 88-102.
40. Wyles DL. Resistance associated variants (RAVs): Important in deciding best therapy. 2016.
41. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. NEUTRINO trial: Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878-1887.
42. Jensen DM, O'Leary JG, Pockros PJ, Sherman KE, Kwo PY, Mailliard ME, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C: realworld experience in a diverse, longitudinal observational cohort. *Hepatology* 2014;60:219A.
43. Dieterich D, Bacon BR, Flamm SL, Kowdley KV, Milligan S, Tsai N, et al. Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, hetero-geneous population. *Hepatology* 2014;60:220A.
44. Mishra P, Florian J, Qi K, Zeng W, Naeger LK, Donaldson E, et al. FDA perspective on sofosbuvir therapy for patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection who did not respond to treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Gastroenterology* 2014;147:1196-1200.
45. Pol S, Sulkowski M, Hassanein T, Gane E, Liyun N, Ho H, et al. Successful retreatment with sofosbuvir of HCV genotype 1-infected patients who failed prior therapy with

- peginterferon plus ribavirin plus one or two additional direct-acting antiviral agents. *J Hepatol* 2014;60:S23.
46. Lawitz E, Poordad D, Brainard M, et al. Sofosbuvir with peginterferon-ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis. *Hepatology*. 2015; 61(3): 769-75.
 47. Foster GR, et al. BOSON Trial: Sofosbuvir, Peginterferon, and ribavirin in Genotypes 2 or 3. 50th EASL 2015. Abstract L05.
 48. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;384:403–413.
 49. Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:414–426.
 50. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology* 2014;146:1669–1679.
 51. Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F, Weiland O, Horban A, Stanciu C, et al. Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:27–35.
 52. Moreno C, Hezode C, Marcellin P, et al. Efficacy and safety of simeprevir with Peginterferon/ribavirin in naive or experienced patients infected with chronic HCV genotype 4. *J Hepatol*. 2016; 62(5): 1047-55.
 53. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014;384:1756–1765.
 54. Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ. Sofosbuvir and Ribavirin for Hepatitis C Genotype 1 in Patients with Unfavorable Treatment Characteristics: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 310: 804-11.
 55. Lalezari JP, et al. Once Daily Sofosbuvir plus Ribavirin for 12 and 24 weeks in treatment-naive patients with HCV infection: The QUANTUM Study. EASL. 2013; Abstract 845.
 56. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med* 2013;368:34–44
 57. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, Illeperuma A, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014;370:1993–2001

58. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013;368:1867-1877.
59. Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, Izumi N, Ikeda F, et al. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. *J Viral Hepatol* 2014;21:762-768.
60. Omata M, Kanda T, Wei L, Yu ML, Chuang WL, Ibrahim A, et al. APASL Consensus Statements and Recommendation on Treatment of Hepatitis C. *Hepatol Int*. 2016.
61. Ruane PJ, Ain D, Stryker R, Meshrekey R, Soliman M, Wolfe PR, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of chronic genotype 4 hepatitis C virus infection in patients of Egyptian ancestry. *J Hepatol*. 2015; 62(5): 1040-6.
62. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, Symonds WT, McHutchison JG, Membreno FE. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naive and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2014;383:515-523.
63. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370(20):1889-1898.
64. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, Shiffman ML, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1879-1888.
65. Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H, et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15(6):645-653.
66. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, Nahass R, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1483-1493.
67. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS Jr, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:649-659.
68. Gane EJ, Hyland RH, Yang Y, Svarovskaia E, Pang PS, McHutchison JG, et al. Ledipasvir/Sofosbuvir single tablet regimen is effective in patients with HCV Genotype 2 Infection. In: 15th international symposium on viral hepatitis and liver disease (ISVHLD), Berlin, Germany, on 26-28 Jun 2015. http://www.natap.org/2015/HCV/070215_02.htm. Accessed on 11 Feb 2016.
69. Kohli A, Kappor R, Sims Z, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for hepatitis C genotype 4: a proof of concept, single center, open label phase 2a cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015; 15(9): 1049-54.
70. Gane EJ, Hyland RH, An D, et al. High efficacy of LDV/SOF regimens for 12 weeks for patients with HCV genotype 3 or 6 infection. *Hepatology*. 2014; 60: 12274A.

71. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370:211–221.
72. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP. All oral 12 week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology*. 2015; 61(4):1127-35.
73. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H Jr, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4–5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* 2015;386:1537–1545
74. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, et al. Grazoprevir–Elbasvir combination therapy for treatment-naïve cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic HCV genotype 1, 4, or 6 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;163:1–13
75. Sulkowski, MS., et al. 2015b. Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet* 385(9973):1087-97.
76. Thompson A, Zeuzem S, Rockstroh J, Kwo P, Roth D, Lawitz E, Sulkowski M, Forns X, Wahl J, Nguyen B, Barr E, Howe A, Miller M, Hwang P, Robertson M. 2015. The Combination of Grazoprevir and Elbasvir + RBV is highly effective for the treatment of GT1a-Infected patients. American Association for the Study of Liver Diseases, The Liver Meeting 2015, San Francisco, Abstract 703.
77. Buti M, Gordon SC, Zuckerman E, Lawitz E, Calleja JL, Hofer H, et al. Grazoprevir, Elbasvir, and Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection After Failure of Pegylated Interferon and Ribavirin With an Earlier-Generation Protease Inhibitor: Final 24-Week Results From C-SALVAGE. *Clinical Infectious Diseases* 2016;62(1):32-36
78. Asselah T, Reesink H, Gerstoft J. High efficacy of elbasvir and grazoprevir with or without ribavirin in 103 treatment-naïve and experienced patients with HCV genotype 4 infection: a pooled analysis. 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. 2015.
79. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1,2,4,5,a dn 6 infection (ASTRAL-1). *N Engl J Med*. 2015; 373: 2599-2607.
80. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Brau N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 infection (ASTRAL-2&3). *N Engl J Med*. 2015; 373: 2608-17.
81. Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010; 8(3): 280-8.
82. Van Der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among

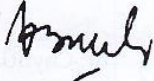


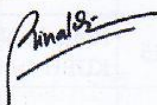


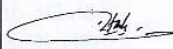

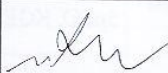
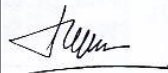
- patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*. 2012; 308(24): 2584-93.
83. Schmid M, Kreil A, Jessner W, Homoncik M, Datz C, Gangl A, et al. Suppression of haematopoiesis during therapy of chronic hepatitis C with different interferon alpha mono and combination therapy regimens. *Gut*. 2005; 54(7): 1014-20.
 84. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post liver transplantation recurrence. *Hepatology*. 2016; 63(5): 1493-505.
 85. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2618-28.
 86. Deterding K, Gruner N, Buggisch P, Wiegand J, Galle PR, Spengler U, et al. Delayed versus immediate treatment for patients with acute hepatitis C: a randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:497-506.
 87. Kamal SM. Acute hepatitis C: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1283-1297.
 88. Mondelli MU, Cerino A, Cividini A. Acute hepatitis C: diagnosis and management. *J Hepatol* 2005;42:S108-S114.
 89. Santantonio T, Wiegand J, Gerlach JT. Acute hepatitis C: current status and remaining challenges. *J Hepatol* 2008;49:625-633.
 90. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147-1171.
 91. Wiegand J, Jackel E, Cornberg M, Hinrichsen H, Dietrich M, Kroege J, et al. Long-term follow-up after successful interferon therapy of acute hepatitis C. *Hepatology* 2004;40:98-107.
 92. European ATNAHCICP. Acute hepatitis C in HIV-infected individuals: recommendations from the European AIDS Treatment Network (NEAT) consensus conference. *AIDS* 2011;25:399-409.
 93. Santantonio T, Fasano M, Sagnelli E, Tundo P, Babudieri S, Fabris P, et al. Acute hepatitis C: a 24-week course of pegylated interferon alpha-2b versus a 12-week course of pegylated interferon alpha-2b alone or with ribavirin. *Hepatology* 2014;59:2101-2109.
 94. Mangia A, Santoro R, Copetti M, Massari M, Piazzolla V, Spada E, et al. Treatment optimization and prediction of HCV clearance in patients with acute HCV infection. *J Hepatol* 2013;59:221-228.
 95. Fierer DS, Dieterich DT, Mullen MP, Branch AD, Uriel AJ, Carriero DC, et al. Telaprevir in the treatment of acute hepatitis C virus infection in HIV- infected men. *Clin Infect Dis* 2014;58:873-879.
 96. Camma C, Almasio P, Craxi A. Interferon as treatment for acute hepatitis C. A meta-analysis. *Dig Dis Sci* 1996;41:1248-1255.

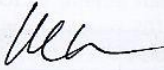



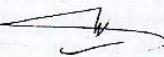
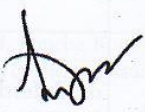


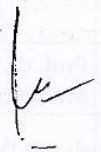


97. Gerlach JT, Diepolder HM, Zacheval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment- induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003;125:80–88.
98. Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat* 2006;13:34–41.
99. Poynard T, Regimbeau C, Myers RP, Thevenot T, Leroy V, Mathurin P, et al. Interferon for acute hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;1:CD000369.
100. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis c virus infection. *New England Journal of Medicine*. 2002; 347(13): 975-82.
101. Dyson JK, Hutchinson J, Harrison L, Rotimi O, Tiniakos D, Foster GR, et al. Liver toxicity associated with sofosbuvir, an NS5A inhibitor and ribavirin use. *J Hepatol*. 2016; 64: 234-8.
102. Welker MW, Luhne S, Lange CM, Vermehren J, Farnik H, Herrmann E, et al. Lactic acidosis in patients with hepatitis C virus cirrhosis and combined ribavirin / sofosbuvir treatment. *J Hepatol*. 2016; 64: 790-9.
103. Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J. High body mass index is an independent risk facto for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003; 38(3): 639-44.
104. Argo CK, Loria P, Caldwell SH, Lonardo A. Statins in liver disease: a molehill, an iceberg, or neither? *Hepatology*. 2008; 48(2): 662-9.
105. Shavakhi A, Minakari M, Bighamian A, Sadeghian S, Shavakhi S, Khamisi N, et al. Statin efficiency in the treatment of hepatitis C genotype 1. *J Res Med Sci*. 2014; 19: S1-S4.
106. Aziz H, Gill U, Raza A, Gill ML. Metabolic syndrome is associated with poor treatment response to antiviral therapy in chronic hepatitis C genotype 3 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014; 26(5): 538-43.
107. Stickel F, Helbling B, Heim M, Geier A, Hirschi C, Terziroli B, et al. Critical review of the use of erythropoietin in the treatment of anaemia during therapy for chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2012; 19(2): 77-87.
108. McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, Rodriguez-Torres M, Sigal S, Bourliere M, et al. El. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Eng J Med*. 2007; 357(22): 2227-36.
109. Shafi MS, Sheikh NI, Rizvi F, Afzal M, Manzoor S. Treatment induced leucopenia in hepatitis C and role of G-CSF in its management. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2009; 19(6):346-9.
110. Yuniastuti E, Djoerban. Z, Djauzi S, Gani RA. Coinfection of hepatis B and C among HIV infected patients: a database of HIV Clinic Ciptomangunkusumo Hospital, Jakarta 2004-2009. 2011.
111. 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.

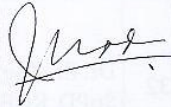



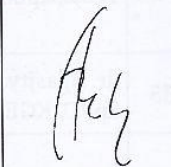

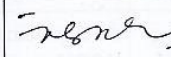
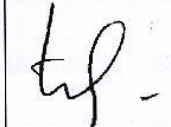

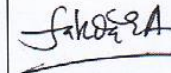
112. Sulkowski MS, et al. PHOTON-1 trial: sofosbuvir and ribavirin for HCV-HIV coinfection. *JAMA* 2014; 312: 353-61.
113. Molina JM, et al. PHOTON-2 trial: sofosbuvir and ribavirin for HCV-HIV coinfection. *Lancet* 2015; 385: 1098-106.
114. Torres MR, Gaggar A, Shen G, Kirby B, Svarovskaia E, Brainard D. Sofosbuvir for chronic hepatitis C virus infection genotype 1-4 in patients coinfecting with HIV. *JAIDS*. 2015; 68(5):543-9.
115. Fabrizi F. Hepatitis C virus infection and dialysis: 2012 update. *ISRN Nephrology*. 2013; 11.
116. Saxena V, Korashy FM, Sise ME et al. Safety and Efficacy of Sofosbuvir-Containing Regimens in Hepatitis C Infected Patients with Impaired Renal Function. *Liver Int*. 2016 Feb 29. doi: 10.1111/liv.13102.
117. Spera AM, Eldin TK, Tosone G, Orlando R. Antiviral therapy for hepatitis C: has anything changed for pregnant / lactating women? *World J Hepatol*. 2016; 8(12): 557-65.
118. 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.
119. Lamers MH, Broekman MM, Boucher CA, Brouwer JT, Burger DM, Van Hoek B, et al. Treatment of hepatitis C mono-infection in adults – Dutch national guidelines. *Neth J Med*. 2013; 71(7): 377-85.
120. Berenguer M, Palau A, Aguilera V, Rayo'n JM, Juan FS, Prieto M. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:679–687.
121. Curry MP, Forns X, Chung RT, Terrault NA, Brown R Jr, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. *Gastroenterology* 2015;148:100–107.
122. Flamm SL, Everson GT, Charlton M, Denning JM, Arterburn S, Brandt-Sarif T, et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with decompensated cirrhosis: preliminary results of a prospective, multicenter study. *Hepatology* 2014;60:320A.
123. Reddy KR, Everson GT, Flamm SL, Denning JM, Arterburn S, Brandt-Sarif T, et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with post-transplant recurrence: preliminary results of a prospective, multicenter study. *Hepatology* 2014;60:200A–201A
124. Jensen DM, O'Leary JG, Pockros P, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C: real-world experience in a diverse, longitudinal observational cohort. *J Hepatol* 2014;60:219A.
125. Brown RS, Reddy KR, O'Leary JG, Kuo A, Morelli G, Stravitz RT, Durand CM, et al. Safety and efficacy of new DAA-based therapy for hepatitis C post-transplant: interval results from the HCV-TARGET longitudinal, observational study. *Hepatology* 2014;60:1269A.

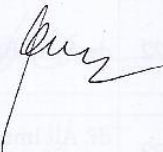
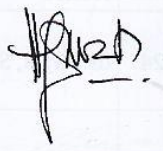
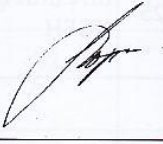



126. Forns X, Berenguer M, Herzer K, et al. On-treatment virologic response and tolerability of simeprevir, daclatasvir and ribavirin in patients with recurrent hepatitis C virus genotype 1b infection after orthotopic liver transplantation (OLT): interim data from the Phase II SATURN study. In: EASL - The International Liver Congress 2015 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, Vienna, Austria, 22-26 April
127. Forns X, Charlton M, Denning J, et al. Sofosbuvir compassionate use program for patients with severe recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 2015;61:1485-1494
128. Leroy V, Dumortier J, Coilly A, Sebagh M, Fougerou-Leuren C, Radenne S, Bolla D, et al. High rates of virological response and major clinical improvement during sofosbuvir and daclatasvir-based regimens for the treatment of fibrosing cholestatic HCV recurrence after liver transplantation: the ANRS CO23 CUPILT study. *Hepatology* 2014;60:207A.
129. Coilly A, Fougerou C, De Ledinghen V, et al. The association of sofosbuvir and daclatasvir for treating severe recurrence of HCV infection after liver transplantation. EASL - The International Liver Congress 2015 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, Vienna, Austria, 22-26 April 2015
130. Charlton M, Gane E, Manns MP, Brown Jr RS, Curry ME, Kwo PY, et al. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Gastroenterology* 2015;148:108-117.
131. Jordan AE, Masson CL, Mateu-Gelabert P, Mcknight C, Pepper N, Bouche K, et al. Perceptions of drug users regarding hepatitis C screening and care: a qualitative study. *Harm Reduct J.* 2013; 10:10.
132. Sylvestre DL. Hepatitis C in drug users: what to do? *HCV Advocate*. 2006. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep.* 1998; 47(RR-19): 1-39.

LEMBAR PERSETUJUAN KONSENSUS

No.	Nama	Jabatan	Tanda Tangan
1	dr. Irsan Hasan, SpPD, KGEH	Penyusun/Ketua Pengurus Besar PPHI	
2	Dr. dr. Andri Sanityoso, SpPD, KGEH	Penyusun/Sekretaris Jenderal Pengurus Besar PPHI	
3	Dr. dr. Rino A. Gani, SpPD, KGEH	Penyusun	
4	Dr. dr. C. Rinaldi A. Lesmana, SpPD, KGEH, FACP, FACG	Penyusun	
5	dr. Juferdy Kurniawan, SpPD, KGEH	Penyusun	
6	dr. Lianda Siregar, SpPD, KGEH	Penyusun	
7	Prof. dr. David Handojo Muljono, PhD, SpPD	Penyusun	
8	dr. Ali Djumhana, SpPD, KGEH	Penyusun/Ketua PPHI Cabang Bandung	
9	dr. Poernomo Boedi Setiawan, SpPD, KGEH	Penyusun	
10	Dr. dr. Hery Djagat Purnomo, SpPD, KGEH	Penyusun/Ketua PPHI Cabang Semarang	

No.	Nama	Jabatan	Tanda Tangan
11	dr. Bradley Jimmy Waleleng, SpPD, KGEH	Penyusun/Ketua PPHI Cabang Manado	
12	dr. Chyntia Olivia Maurine Jasirwan, SpPD, PhD	Penyusun	
13	dr. Kemal Fariz Kalista, SpPD	Penyusun	
14	Prof. dr. Ali Sulaiman, PhD, SpPD, KGEH, FACC	Penasehat	
15	Prof. dr. Nurul Akbar, SpPD, KGEH	Penasehat	
16	Prof. dr. Laurentius A. Lesmana, PhD, SpPD, KGEH, FACP, FACC	Penasehat	
17	dr. Unggul Budihusodo, SpPD, KGEH	Penasehat	
18	Prof. dr. Iswan A. Nusi, SpPD, KGEH	Ketua PPHI Cabang Surabaya	
19	Prof. Dr. dr. Nasrul Zubir, SpPD, KGEH	Ketua PPHI Cabang Padang	
20	Prof. dr. Gontar A. Siregar, SpPD, KGEH	Ketua PPHI Cabang Medan	
21	Prof. Dr. dr. I Dewa Nyoman Wibawa, SpPD, KGEH	Ketua PPHI Cabang Denpasar	

No.	Nama	Jabatan	Tanda Tangan
22	dr. Fuad Bakry F., SpPD, KGEH	Ketua PPHI Cabang Palembang	
23	dr. Ali Imron Yusuf, SpPD, KGEH	Ketua PPHI Cabang Lampung	
24	dr. Arles, SpPD, KGEH	Ketua PPHI Cabang Pekanbaru	
25	dr. Putut Bayupurnama, SpPD, KGEH	Ketua PPHI Cabang Yogyakarta	
26	dr. Abimanyu, SpPD, KGEH	Ketua PPHI Cabang Banjarmasin	
27	dr. Ruswhandi, SpPD, KGEH	Ketua PPHI Cabang Jakarta	
28	dr. Fauzi Yusuf, SpPD, KGEH	Ketua PPHI Cabang Aceh	
29	dr. Triyanta Yuli Pramana, SpPD, KGEH	Ketua PPHI Cabang Surakarta	
30	dr. Haris Widita, SpPD, KGEH	Ketua PPHI Cabang Mataram	
31	Dr. dr. Fardah Akil, SpPD, KGEH	Ketua PPHI Cabang Makassar	

No.	Nama	Jabatan	Tanda Tangan
32	Dr. dr. Bogi Pratomo Wibowo, SpPD, KGEH	Ketua PPHI Cabang Malang	
33	dr. Ignatia Sinta Murti, SpPD, KGEH	Ketua PPHI Cabang Samarinda	
34	dr. Tjahjadi Robert Tedjasaputra, SpPD, KGEH	Pengurus Besar	
35	dr. Agasjtya Wisjnu Wardhana, SpPD, KGEH	Pengurus Besar	
36	dr. Indra Marki, SpPD, KGEH	Pengurus Besar	
37	dr. Agustinus Taolin, SpPD, KGEH	Pengurus Besar	
38	dr. Titos Ahimsa, SpPD, KGEH	Pengurus Besar	