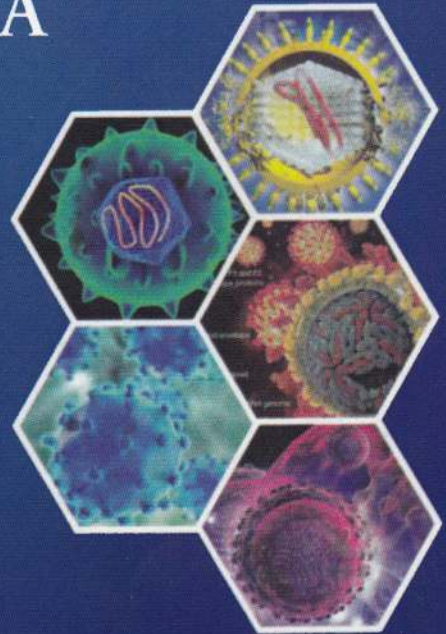


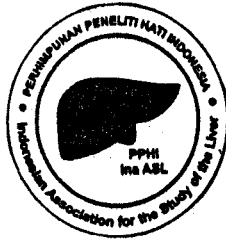


KONSENSUS NASIONAL
PENATALAKSANAAN
HEPATITIS C
DI INDONESIA

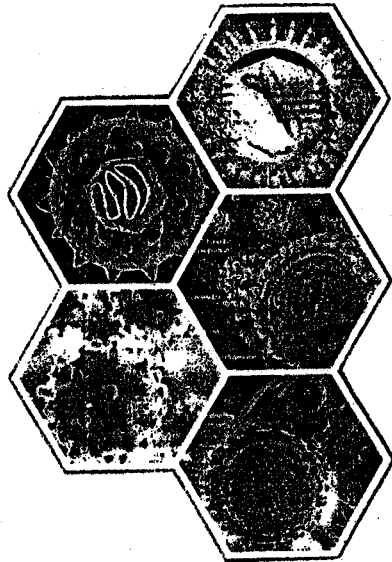


PERHIMPUNAN PENELITI HATI INDONESIA

2014



**KONSENSUS NASIONAL
PENATALAKSANAAN
HEPATITIS C
DI INDONESIA**



PERHIMPUNAN PENELITI HATI INDONESIA

2014

**KONSENSUS NASIONAL
PENATALAKSANAAN HEPATITIS C
DI INDONESIA**

**Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia
(PPHI)**

2014

Konsensus Nasional Penatalaksanaan Hepatitis C di Indonesia

x+50 Halaman

15 x 23 cm

ISBN 978-602-18991-1-3

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

2014

**TIM PENYUSUN
KONSENSUS NASIONAL PENATALAKSANAAN
HEPATITIS C DI INDONESIA 2014**

Penyusun :

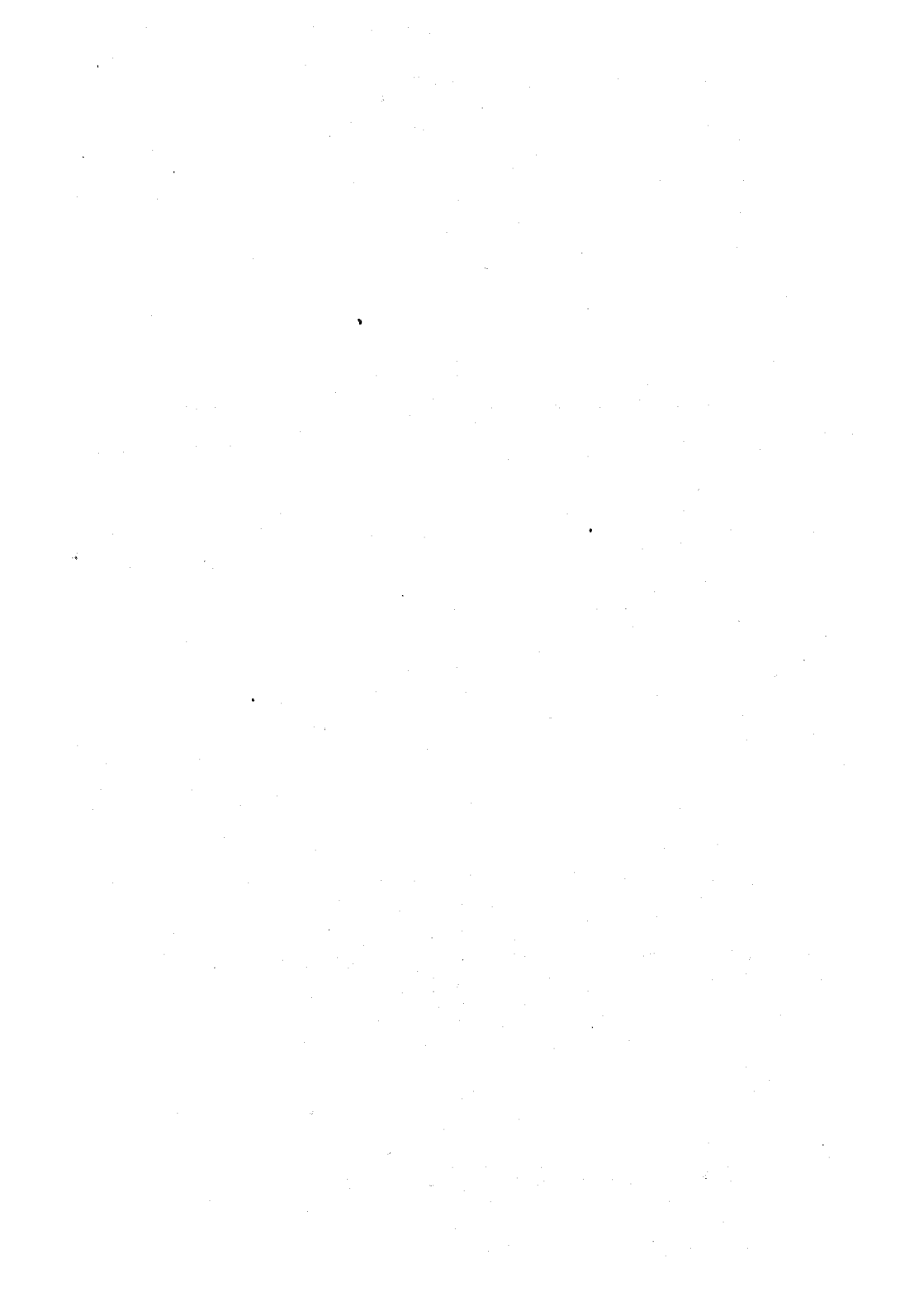
Dr. dr. Rino A. Gani, SpPD, KGEH
Dr. Irsan Hasan, SpPD, KGEH
Dr. Andri Sanityoso, SpPD, KGEH
Dr. dr. C. Rinaldi A. Lesmana, SpPD, KGEH, FACP
Dr. Agus S. Waspodo, SpPD, KGEH
Dr. Lianda Siregar, SpPD, KGEH
Dr. Ali Djumhana, SpPD, KGEH
Dr. Poernomo Boedi Setiawan, SpPD, KGEH
Dr. Putut Bayupurnama, SpPD, KGEH
Dr. Juferdy Kurniawan, SpPD

Editor :

Dr. Andri Sanityoso, SpPD, KGEH

Dibantu oleh :

Dr. Tities A. Indra, SpPD
Dr. Florence



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 minum obat dan mahalnnya biaya pengobatan maupun dari segi tenaga kesehatan berupa masih tidak meratanya pengetahuan mengenai hepatitis C bagi para dokter terutama dokter umum di daerah.

Dalam menghadapi perbedaan kompetensi yang dialami oleh para dokter di seluruh Indonesia, 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 2003 sudah tidak memadai lagi isinya dengan perkembangan yang pesat di bidang ini apalagi dengan telah ditemukannya obat-obat baru yang terbukti manfaatnya. 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 disepakatái 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. Harapan kami konsensus ini dapat bermanfaat bagi seluruh dokter, tenaga medis lain dan instansi yang terkait dalam penanganan kasus hepatitis C di Indonesia.

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

Ketua PB Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia



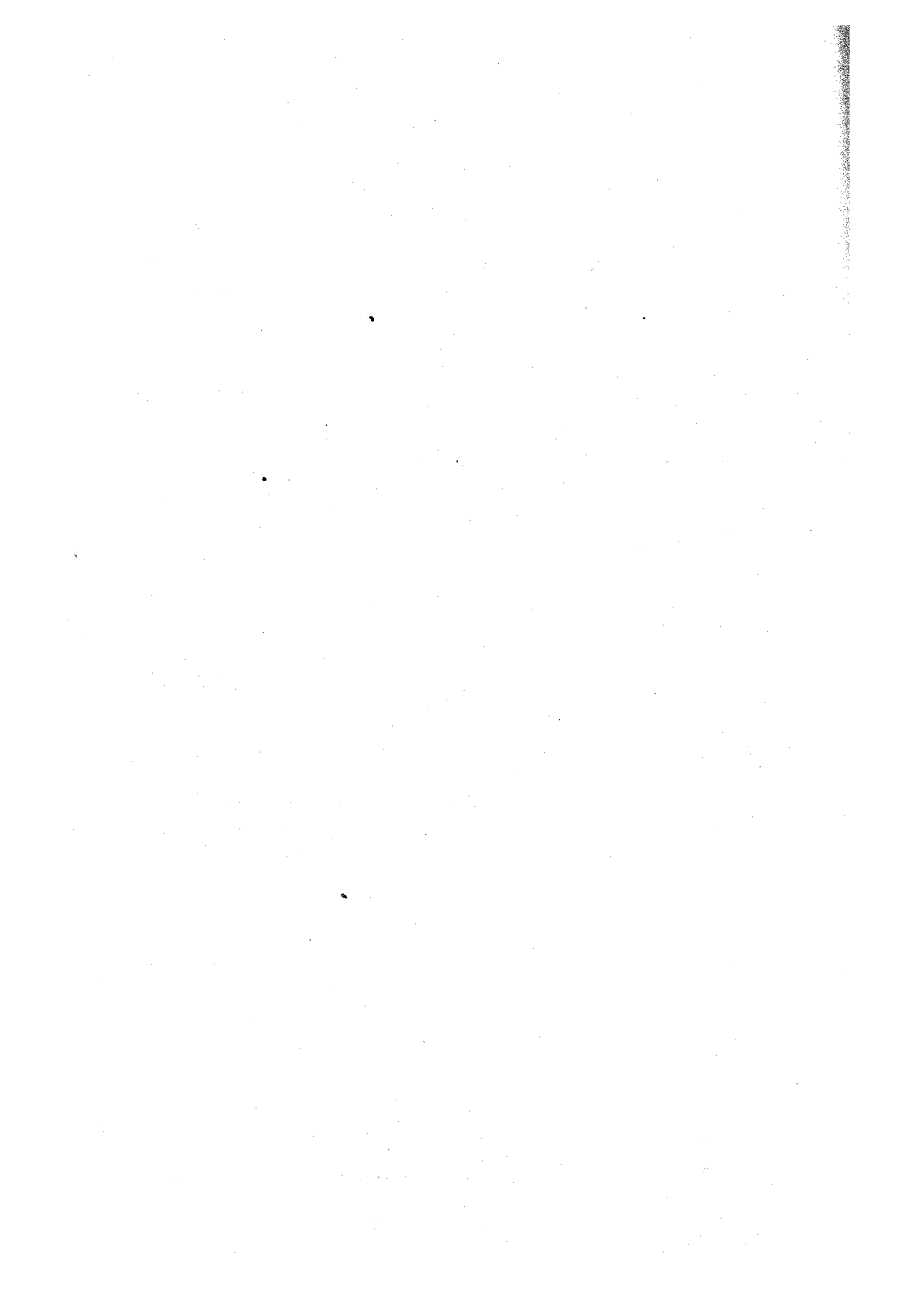
METODE PENYUSUNAN KONSENSUS

Konsensus Nasional Penatalaksanaan Hepatitis C di Indonesia ini disusun berdasarkan telaah literatur terbaru. Data-data ini mulai dikumpulkan sejak bulan Februari tahun 2014. 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 5 April 2014.
- Pertemuan Tim Penyusun dengan Perwakilan cabang PPHI se-Indonesia di Jakarta pada tanggal 10 Mei 2014

Hasil akhir dari seluruh pertemuan tersebut disepakati menjadi Konsensus Nasional Penatalaksanaan Hepatitis C di Indonesia tahun 2014 dan diluncurkan pada acara The 7th Liver Update and The 21st Scientific Meeting of Ina ASL/PPHI di Hotel Borobudur Jakarta pada tanggal 1 Juni 2014.

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.



DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Lembar Pengesahan	ii
Tim Penyusun	iii
Sambutan Ketua PPHI	v
Daftar Isi	ix
Bab I Epidemiologi, Virologi dan Perjalanan Penyakit Hepatitis C	1
1.1 Epidemiologi	1
1.2 Virus Hepatitis C	3
1.3 Penularan Virus Hepatitis C	4
1.4 Perjalanan Alamiah Infeksi Virus Hepatitis C	5
Bab II Diagnosis Hepatitis C dan Pengkajian Awal Pra-Terapi	7
2.1 Diagnosis	7
2.2 Pemeriksaan Laboratorium	8
2.3 Pengkajian Sebelum Pemberian Terapi	10
a. Mencari Penyebab Lain dari Penyakit Hati Kronik	10
b. Menilai Derajat Keparahan Penyakit Hati Kronik	10
c. Menilai Muatan Virus HCV RNA dan Genotipe Virus	11
d. Menilai Genotipe Host	12
Bab III Tatalaksana Hepatitis C	14
3.1 Terminologi	14
3.2 Tujuan dan Indikasi Pemberian Terapi Antivirus	15
3.3 Kontraindikasi Terapi	16
3.4 Tatalaksana Hepatitis Akut	17
3.5 Pilihan Terapi pada Infeksi Hepatitis C Kronik	17
3.5.1 Mekanisme Kerja Antivirus	18
3.5.1.1 Mekanisme Kerja Pegylated Interferon (Peg-IFN)	18
3.5.1.2 Mekanisme Kerja Ribavirin	19
3.5.1.3 Mekanisme Kerja DAA	19
3.5.2 Studi Boceprevir pada Pasien Naive	20
3.5.3 Pilihan Terapi pada Hepatitis C Genotipe 1 dan 4 Naive	21

3.5.4	Pilihan Terapi pada Hepatitis C Genotipe 1 Yang Sudah Pernah Mendapatkan Terapi	23
3.5.5	Pilihan Terapi pada Genotipe 2, 3, 5 dan 6	24
3.5.6	Terapi pada Sirosis Hati Kompensata	25
3.5.7	Terapi pada Sirosis Hati Dekompensata	26
3.6	Monitoring Keberhasilan Terapi	27
3.7	Penilaian Efek Samping dan Antisupresi Efek Samping Obat	27
3.8	Penyesuaian Dosis	28
3.9	Faktor yang Berperan Terhadap Keberhasilan Terapi	29
3.9.1	Kepatuhan Pasien	29
3.9.2	Koreksi Ko-Faktor	29
3.9.2.1	Berat Badan	29
3.9.2.2	Metabolisme Lipid	30
3.9.2.3	Konsumsi Alkohol	30
3.9.2.4	Sindrom Metabolik	30
3.9.3	Terapi Suportif	31
3.9.3.1	Pemberian Hematopoietic Growth Factors	31
3.9.3.2	Penatalaksanaan Depresi	33
3.10	Monitoring Post Terapi pada Pasien yang Telah Berhasil Mencapai SVR	34
Bab IV	Penatalaksanaan Hepatitis C pada Populasi Khusus	35
4.1	Pasien dengan Koinfeksi HIV-VHC	35
4.2	Pasien dengan Koinfeksi VHC-VHB	37
4.3	Pasien dengan Penyakit Gagal Ginjal Kronik	38
4.4	Pasien dalam Keadaan Hamil	40
4.5	Pasien Pasca Transplantasi Hati	41
4.5.1	Tranplantasi Hati	41
4.5.1.1	Kandidat Transplantasi Hati	41
4.5.1.2	Re-infeksi Hepatitis C Pasca Transplantasi Hati	42
4.5.2	Tranplantasi Organ Lainnya	43
4.6	Talasemia dan Hemofilia	44
4.7	Pasien yang Tidak Mendapat Terapi Maupun Gagal Terapi	44
	DAFTAR PUSTAKA	45
	Daftar Nama Anggota PPHI yang Menghadiri Pertemuan Penatalaksanaan Konsensus Hepatitis C di Indonesia	49

BAB I

EPIDEMIOLOGI, VIROLOGI DAN PERJALANAN PENYAKIT HEPATITIS C

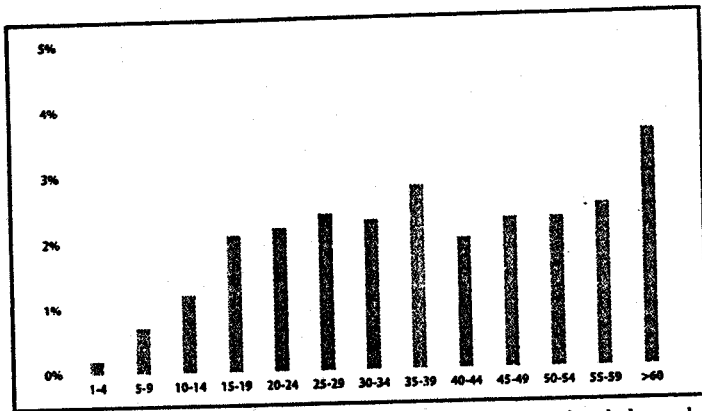
1.1. Epidemiologi

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 3% dari total populasi dunia atau sekitar 170 juta jiwa dimana terdapat penambahan 3-4 juta kasus baru setiap tahunnya. Infeksi VHC menyebabkan kematian 350.000 jiwa setiap tahunnya terkait dengan berbagai komplikasi penyakit hati yang ditimbulkannya. Infeksi VHC endemik di seluruh dunia akan tetapi prevalensinya berbeda-beda di setiap negara. Wilayah Asia Tengah, Asia Timur, Afrika Utara dan Timur Tengah memiliki prevalensi infeksi VHC yang paling tinggi yaitu >3,5%. Asia Selatan, Asia Tenggara, Afrika Sub-Sahara, Amerika Latin, Amerika Selatan, Australia dan Eropa Barat memiliki prevalensi infeksi VHC 1,5-3,5% sedangkan wilayah Asia Pasifik dan Amerika Utara memiliki prevalensi terendah yaitu <1,5%.¹ (lihat tabel 1)

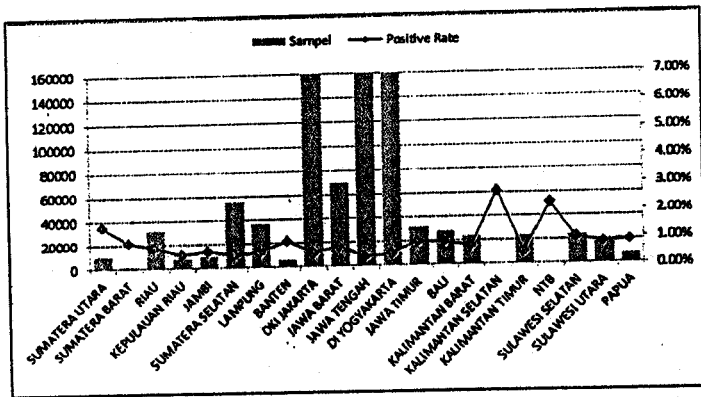
Tabel 1. Prevalensi hepatitis C WHO tahun 2014¹

Negara	Prevalensi (%)	Perkiraan Jumlah (Juta Jiwa)
Asia Pasifik	1.4	>2.4
Asia Tengah	3.8	>2.9
Asia Timur	3.7	>50
Asia Selatan	3.4	>50
Asia Selatan-Timur	2.0	>11
Australia	2.7	>0.6
Eropa Tengah	2.4	>2.9
Eropa Timur	2.9	>6.2
Eropa Barat	2.4	>10
Amerika Latin Tengah	1.6	>3.4
Amerika Latin Selatan	1.6	>0.9
Amerika Latin Tropik	1.2	>2.3
Afrika Utara/Timur Tengah	3.6	>15
Amerika Utara	1.3	>4.4
Afrika Sub-Saharan Tengah	2.3	>1.9
Afrika Sub-Saharan Timur	2.0	>6.1
Afrika Sub-Saharan Selatan	2.1	>1.4
Afrika Sub-Saharan Barat	2.8	>8.4

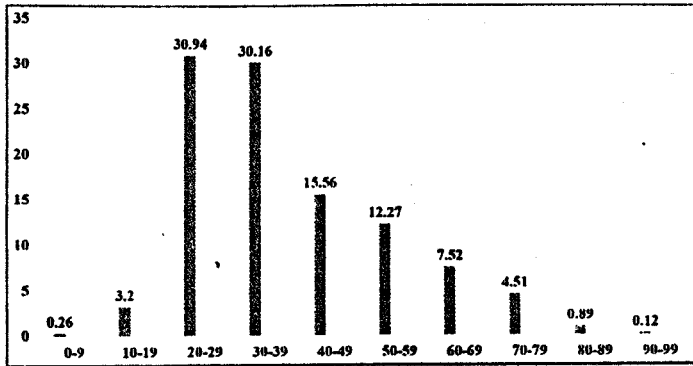
Prevalensi hepatitis C di Indonesia berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2007 dari 12.715 laki-laki dan 14.821 perempuan didapatkan *anti-HCV* positif sebesar 1,7% dan 2,4%.² Data hasil surveilans hepatitis C oleh Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan (Dirjen P2PL) 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 (Riskesdas 2007)



Gambar 2. Distribusi jumlah pemeriksaan dan kasus hepatitis C berdasarkan provinsi tahun 2012 (Hasil surveilans hepatitis C oleh Dirjen P2PL)



Gambar 3. Proporsi kasus hepatitis C positif di semua unit pengumpul data berdasarkan golongan umur (Hasil surveilans hepatitis C oleh Dirjen P2PL tahun 2007-2012)

1.2. Virus Hepatitis C

Virus hepatitis C adalah virus RNA dari keluarga Flaviviridae. Virus ini memiliki partikel untuk menyelimuti untai 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.³

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, predominan 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 2.⁴

Tabel 2. Prevalensi genotipe di beberapa negara Asia^{4,5}

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%)



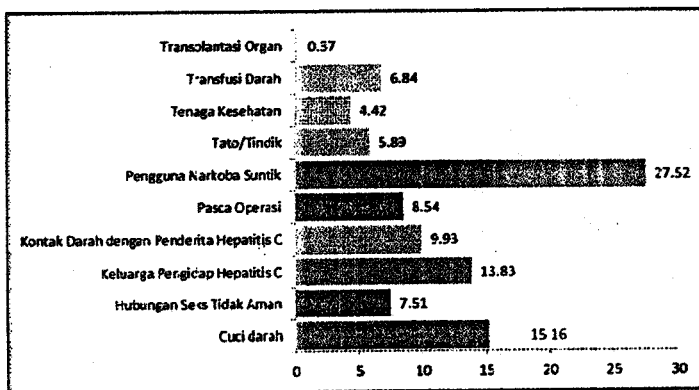
Gambar 4. Distribusi genotipe VHC berdasarkan WHO 2014⁶

1.3. Penularan Virus Hepatitis C

Transmisi VHC terutama melalui paparan media darah dan cairan tubuh yang terkontaminasi virus hepatitis C.⁷ Risiko tertular VHC sangat tinggi pada pengguna narkoba suntik (penasun).⁷ 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%.⁸ Penularan VHC melalui praktik medis yang tidak steril juga cukup tinggi.⁸ Pada tahun 2000, data WHO menunjukkan adanya 2 juta kasus infeksi hepatitis C baru akibat praktik medis yang tidak aman.⁹ Pemberian transfusi produk darah terutama di negara berkembang juga berisiko tinggi tertular virus hepatitis C.⁹

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%.⁶ Prevalensi transmisi perinatal dari ibu yang tertular hepatitis C ke bayi adalah sebesar 5%.¹⁰ 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 1992.⁹

Data faktor risiko dari hasil surveilans oleh Direktorat Jenderal Pengendalian dan Penyehatan Lingkungan pada tahun 2007-2012 dapat dilihat dalam gambar 5.

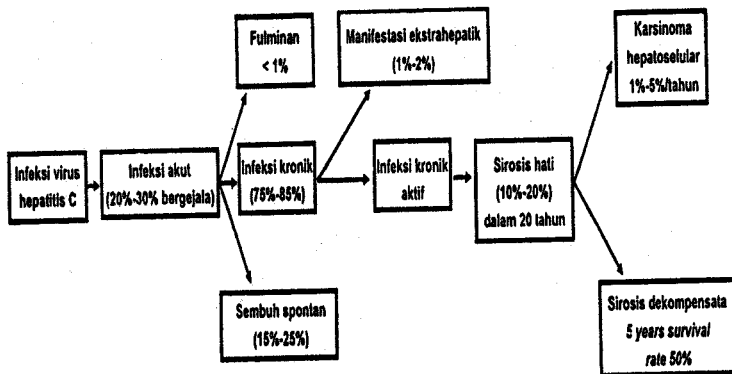


Gambar 5. Proporsi (%) faktor risiko kasus hepatitis C positif di semua unit pengumpul data berdasarkan pengakuan penderita (Hasil surveilans hepatitis C oleh Dirjen tahun 2007-2012)

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 (*HCV RNA*) masih terdeteksi di dalam darah maka dapat didiagnosis sebagai hepatitis C kronik.¹¹

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 2.⁷ 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.¹²



Gambar 6. Perjalanan alamiah infeksi virus hepatitis C

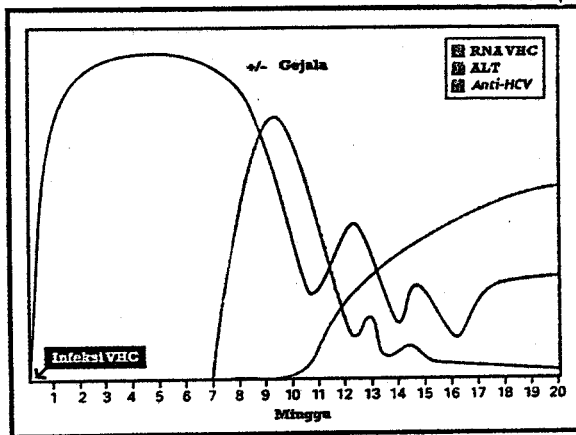
BAB II

DIAGNOSIS HEPATITIS C DAN PENGAJIAN AWAL PRA-TERAPI

2.1. Diagnosis

Pada infeksi hepatitis C akut, *HCV RNA* 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.¹³

Diagnosis hepatitis C kronik dapat ditegakkan apabila *anti-HCV* dan *HCV RNA* tetap terdeteksi lebih dari 6 bulan sejak terinfeksi disertai dengan gejala-gejala penyakit hati kronik.¹³



Gambar 7. Perjalanan serologi hepatitis C

2.2. Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan serologi untuk mendeteksi *anti-HCV* dengan menggunakan tehnik *enzyme linkage immunosorbent assay* (ELISA) atau *chemiluminescent immunoassay* (CLIA). Apabila dari pemeriksaan ELISA atau CLIA didapatkan hasil *anti-HVC* positif maka seseorang dapat dinyatakan terinfeksi virus hepatitis C dan dilanjutkan dengan pemeriksaan *HCV RNA*.¹³

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 *HCV RNA*. Pemeriksaan *HCV RNA* dengan *real time-PCR* dapat mendeteksi keberadaan jumlah virus VHC sampai muatan virus minimal <50 IU/mL untuk *dual therapy* dan <15 IU/mL untuk *triple therapy*. Pemeriksaan ini penting untuk menegakkan diagnosis maupun pemantauan terapi antivirus.¹³

Pada infeksi hepatitis C kronik didapatkan bukti *anti-HCV* dan *HCV RNA* positif disertai tanda-tanda hepatitis kronik. Interpretasi hasil *anti-HCV* dan *HCV RNA* dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Interpretasi hasil *anti-HCV* dan *HCV RNA*¹³

<i>Anti-HCV</i>	<i>HCV RNA</i>	Interpretasi
Positif	Positif	Akut atau kronik bergantung pada gejala klinis
Positif	Negatif	Resolusi VHC; 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 <i>HCV RNA</i> positif palsu
Negatif	Negatif	Tidak terinfeksi VHC

Dalam menyatakan muatan jumlah virus (*HCV RNA*), beberapa laboratorium selain menggunakan satuan IU/mL juga masih ada yang menggunakan satuan kopi/mL. Meskipun telah disepakati muatan jumlah virus dinyatakan dalam satuan IU/mL. Perhitungannya akan berbeda tergantung dari jenis *assay* yang digunakan. (lihat tabel 4).

Tabel 4. Faktor konversi berdasarkan jenis *HCV RNA quantification assay*¹⁴

Assay	Faktor konversi
Amplicor HCV Monitor v2.0	1 IU/mL = 0.9 kopi/mL
Cobas Amplicor HCV Monitor v2.0	1 IU/mL = 2.7 kopi/mL
Versant HCV RNA 3.0	1 IU/mL = 5.2 kopi/mL
LCx HCV RNA Quantification Assay	1 IU/mL = 3.8 kopi/mL
SuperQuant	1 IU/mL = 3.4 kopi/mL

Untuk meminimalkan risiko penularan hepatitis C melalui donor darah, maka Palang Merah Indonesia (PMI) melakukan penapisan terhadap darah donor. Pada beberapa kota telah menggunakan metode penapisan darah donor dengan *Nucleic Acid Testing (NAT)*. Keunggulan utama NAT adalah kemampuannya mendeteksi keberadaan *HCV RNA* pada masa *window period* (sejak terinfeksi sampai *anti-HCV* positif di dalam darah ≈ 60 hari).

Rekomendasi

- 1) Anamnesis dan pemeriksaan fisik sangat penting dalam menegakkan diagnosis hepatitis C dan menyingkirkan diagnosis banding.
- 2) Pemeriksaan *anti-HCV* merupakan pilihan utama alat diagnostik untuk mendeteksi infeksi hepatitis C.
- 3) Pemeriksaan *anti-HCV* dengan menggunakan teknik *enzyme linkage immunosorbent assay* atau *chemiluminescent immunoassay (ELISA atau CLIA)*.
- 4) Pemeriksaan *HCV RNA* dengan teknik *real time-PCR* (nilai deteksi terendah < 50 IU/mL untuk *dual therapy* dan < 15 IU/mL untuk *triple therapy*) dan muatan virus *HCV RNA* dinyatakan dalam satuan IU/mL.
- 5) Apabila pemeriksaan awal terdeteksi *anti-HCV (+)* harus dilanjutkan dengan pemeriksaan *HCV RNA*.
- 6) Apabila diduga suatu infeksi hepatitis C akut atau pada kondisi imunokompromais yang diduga terinfeksi hepatitis C dan didapatkan *anti-HCV (-)*, dapat dilanjutkan dengan pemeriksaan *HCV RNA* untuk memastikan diagnosis.
- 7) Diagnosis hepatitis C kronik harus dibuktikan dengan keberadaan *anti-HCV* dan *HCV RNA* positif > 6 bulan dan atau disertai dengan tanda-tanda penyakit hati kronik.

2.3. Pengkajian Sebelum Pemberian Terapi

a) 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.¹³

b) 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.¹⁵ 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).¹⁶ 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 dan aktivitas nekroinflamasi.¹⁶ 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.¹⁷ Pemeriksaan non-invasif yang lazim dilakukan di Indonesia adalah USG, *transient elastography* (fibroscan) dan *Aspartate Aminotransferase-Platelet Ratio Index*/APRI.¹⁷

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

$$\text{APRI} = \frac{\frac{\text{Kadar AST}}{\text{Batas Atas Nilai Normal AST}}}{\text{Hitung Platelet (10}^9\text{/L)}} \times 100$$

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

	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 dan spesifisitas APRI, FIB-4 dan Fibroscan untuk deteksi sirosis dan fibrosis tahap lanjut*

		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)	Sensitivitas	82	39	89	59	79
	(95% CI)	(77-86)	(32-47)	(79-95)	(43-73)	(74-84)
	Spesifisitas	57	92	42	74	83
	(95% CI)	(49-65)	(89-94)	(25-61)	(56-87)	(77-88)
Sirosis (Metavir F4)	Sensitivitas	77	48	-	-	89
	(95% CI)	(73-81)	(41-56)	-	-	(84-92)
	Spesifisitas	78	94	-	-	91
	(95% CI)	(74-81)	(91-95)	-	-	(89-93)

c) Menilai muatan virus *HCV RNA* dan genotipe virus

Penilaian muatan virus *HCV RNA* wajib bagi semua pasien yang akan mendapatkan terapi antivirus. Pemeriksaan muatan virus *HCV RNA* harus menggunakan teknik *real time-PCR* (nilai deteksi terendah <50 IU/mL untuk *dual therapy* dan <15 IU/mL untuk *triple therapy*) dan dinyatakan dalam satuan IU/mL.

Pemeriksaan genotipe mutlak diperlukan 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

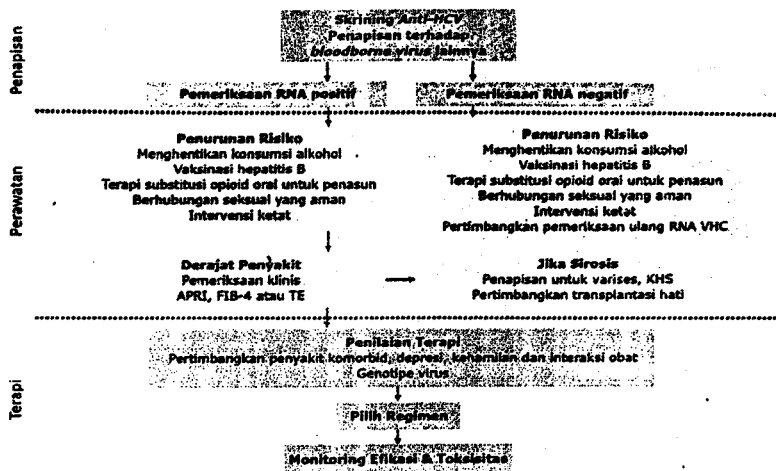
sudah mampu mengidentifikasi secara akurat 6 genotipe pada infeksi hepatitis C kronik.¹⁸

d) 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 pasien yang terinfeksi 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.¹⁹

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%).²⁰



Gambar 8. Alur tatalaksana pasien hepatitis C*

Surveilans KHS dengan USG dan AFP tiap 6 bulan bagi kelompok risiko tinggi

Rekomendasi

- 8) Pemeriksaan laboratorium dan ultrasonografi abdomen penting dilakukan untuk menilai keberadaan penyakit hati kronik ataupun sirosis hati.
- 9) Penilaian derajat fibrosis hati ditentukan dengan *transient elastography*, penanda fibrosis atau biopsi hati.
- 10) Pemeriksaan genotipe VHC sangat penting untuk menentukan regimen terapi, durasi dan memprediksi respons terapi antivirus.

BAB III

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 krónik. 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
Peg-IFN/RBV (Dual Therapy)		
<i>Low Viral Load</i>	LVL	<i>HCV RNA</i> < 400.000 IU/mL
<i>High Viral Load</i>	HVL	<i>HCV RNA</i> > 400.000 IU/mL
<i>Rapid Virological Response</i>	RVR	Muatan virus <i>HCV RNA</i> < 50 IU/mL atau tidak terdeteksi setelah pemberian terapi antivirus selama 4 minggu
<i>Early Virological Response</i>	EVR	Muatan virus <i>HCV RNA</i> 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 <i>HCV RNA</i> (IU/mL) lebih dari 2 log ₁₀ dari nilai awal akan tetapi <i>HCV RNA</i> 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 <i>HCV RNA</i> (IU/mL) kurang dari 2 log ₁₀ dari nilai awal setelah pemberian terapi antivirus selama 12 minggu
<i>Partial response</i>	PR	Terdapat penurunan <i>HCV RNA</i> (IU/mL) lebih dari 2 log ₁₀ dari nilai awal setelah pemberian terapi antivirus selama 12 minggu, akan tetapi <i>HCV RNA</i> masih tetap terdeteksi pada minggu ke-24 pemberian terapi
<i>Breakthrough*</i>	BT	Kemunculan kembali <i>HCV RNA</i> setelah tidak terdeteksi atau terjadi peningkatan kembali <i>HCV RNA</i> 1 log ₁₀ dari nadir selama terapi antivirus diberikan
<i>End of treatment (virological) response</i>	EOTR	Tidak terdeteksinya <i>HCV RNA</i> pada akhir pemberian terapi antivirus
<i>Sustained virological response</i>	SVR	Muatan virus <i>HCV RNA</i> < 50 IU/mL atau tetap tidak terdeteksi setelah 24 minggu setelah pemberian terapi antivirus selesai

Terminologi	Singkatan	Definisi
Peg-IFN/RBV (Dual Therapy)		
<i>Relapse</i>		Pada akhir terapi antivirus <i>HCV RNA</i> tidak terdeteksi akan tetapi kembali terdeteksi setelah terapi antivirus dihentikan
Peg-IFN $\alpha 2b$/RBV + BOC (Triple Therapy)		
<i>Early response</i>	ER	Muatan virus <i>HCV RNA</i> tidak lagi terdeteksi pada minggu ke-8 pemberian terapi antivirus (setelah 4 minggu boceprevir diberikan)
<i>Late response</i>	LR	Muatan virus <i>HCV RNA</i> masih terdeteksi pada minggu ke-8 pemberian terapi antivirus tetapi sudah tidak lagi terdeteksi pada minggu ke-12.
Lower Limit of HCV RNA quantification	LoQ	Muatan virus <i>HCV RNA</i> ≤ 25 IU/mL selama pengobatan
Lower Limit of Detection	LoD	Muatan virus <i>HCV RNA</i> 10-15 IU/mL selama pengobatan

Ket = * berlaku juga untuk terapi menggunakan BOC

3.2. Tujuan dan Indikasi Pemberian Terapi Antivirus

Tujuan pemberian antivirus adalah 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 *HCV RNA* secara berkala. Apabila kondisi RVR tercapai maka dapat diperkirakan 72,5%-100% SVR akan tercapai.²¹

Pasien hepatitis C genotipe 1, SVR dapat dicapai pada 46% pengguna Peg-IFN $\alpha 2a$ dan 42% pada pengguna Peg-IFN $\alpha 2b$.²² SVR dapat dicapai pada 76% pasien genotipe 2 dan sebesar 82% pada pasien genotipe 3 baik dengan menggunakan Peg-IFN $\alpha 2a$ maupun Peg-IFN $\alpha 2b$.²³ Pencapaian SVR 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 6.²⁴ Pencapaian SVR 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.

Pemberian terapi antivirus dapat dipertimbangkan bagi pasien hepatitis C kronik *naïve* dengan sirosis kompensata tanpa memandang nilai ALT dan tidak memiliki kontraindikasi terhadap interferon alfa maupun ribavirin. Pasien dengan fibrosis berat (METAVIR score F3-F4) terapi antivirus sangat dianjurkan untuk segera diberikan, pasien dengan fibrosis sedang (METAVIR score F2) maupun fibrosis ringan pemberian terapi antivirus dapat diberikan dengan mempertimbangkan manfaat dan risiko pengobatan. Pemberian terapi antivirus pada pasien dengan

sirosis hati kompensata ditujukan untuk mengurangi risiko komplikasi terjadinya sirosis hati dekompensata dan risiko terjadinya karsinoma hepatoselular.¹³

Rekomendasi

- 11) Tujuan pemberian antivirus adalah mencegah munculnya komplikasi penyakit hati fibrosis, sirosis, karsinoma hepatoselular dan kematian.
- 12) Terapi antivirus diindikasikan bagi seluruh pasien hepatitis C kronik *naïve* pada pasien dengan sirosis hati kompensata dan tanpa kontraindikasi.
- 13) Pasien dengan fibrosis berat (METAVIR score F3-F4) terapi antivirus sangat dianjurkan untuk segera diberikan, pasien dengan fibrosis sedang (METAVIR score F2) maupun fibrosis ringan pemberian terapi antivirus dapat diberikan dengan mempertimbangkan manfaat dan risiko pengobatan.

3.3. Kontraindikasi Terapi

Kontraindikasi absolut pemberian terapi interferon (IFN) pada pasien hepatitis C adalah depresi berat, psikotik atau riwayat spikotik, kejang yang tidak terkontrol dan sirosis hati dekompensata. Adapun kontraindikasi relatif meliputi riwayat depresi, diabetes mellitus yang tidak terkontrol, hipertensi yang tidak terkontrol dan sebagainya.¹³ (lihat tabel 8)

Tabel 8. Kontraindikasi penggunaan Peg-interferon alfa dan ribavirin

Kondisi	Interferon alfa	Ribavirin
Kontraindikasi absolut	Depresi berat	Kehamilan
	Psikotik atau riwayat psikotik	Gagal ginjal
	Kejang yang tidak terkontrol	Gagal jantung berat
Kontraindikasi relatif	Sirosis hati dekompensata	
	Riwayat depresi	Penyakit vaskular yang berat
	Diabetes mellitus yang tidak terkontrol	Anemia
	Hipertensi yang tidak terkontrol	Penyakit jantung Iskemik
	Retinopati	
	Psoriasis	
	Autoimune tiroiditis	
	Autoimun hepatitis	
Penyakit autoimun lainnya		

Kondisi	Interferon alfa	Ribavirin
Perhatian khusus	Netropenia (hitung neutrofil <1.500 sel/ul) Trombositopenia (jumlah trombosit < 85.000/ul) Tranplantasi organ Riwayat penyakit autoimun Keberadaan autoantibodi tiroid Usia > 70 tahun	

Rekomendasi

- 14) Sebelum memulai terapi antivirus, harus dilakukan pemeriksaan untuk menilai ada atau tidaknya kontraindikasi pemberian terapi antivirus.
- 15) Pasien dengan kontraindikasi mutlak tidak diperbolehkan mendapatkan terapi antivirus.

3.4. Tatalaksana Hepatitis Akut

Tatalaksana hepatitis C akut dapat ditunda sampai 8-16 minggu untuk menunggu terjadinya resolusi spontan terutama pada pasien hepatitis C akut yang simptomatik. 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. Pemberian monoterapi dengan Peg-IFN dapat diberikan dalam tatalaksana hepatitis akut. Durasi terapi hepatitis C akut pada genotipe 1 dilanjutkan selama 24 minggu dan pada genotipe 2 atau 3 dilanjutkan selama 12 minggu. Penambahan ribavirin tidak meningkatkan pencapaian SVR pada pasien hepatitis C akut yang sedang diterapi dengan Peg-IFN.

3.5. 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* (SVR) sedangkan pada genotipe 2 dan 3 sekitar 80% dapat mencapai SVR.²⁵ Kemajuan yang dicapai pada terapi hepatitis C kronik adalah penemuan agen *direct acting antivirus* (DAA) yaitu boceprevir (BOC), telaprevir (TVR), simeprevir, sofosbuvir, dll. Akan tetapi sampai saat ini yang tersedia di Indonesia adalah boceprevir. Pada konsensus ini akan dibahas mengenai

panduan penggunaan *dual therapy* (Peg-IFN/RBV maupun IFN/RBV) dan *triple therapy* (Peg-IFN/RBV + BOC).²⁶

3.5.1. 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.

3.5.1.1. 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.²⁷

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.²⁷ (lihat tabel 9)

Tabel 9. Beberapa studi yang membandingkan Peg-IFN α 2a dan Peg-IFN α 2b²⁸

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

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

3.5.1.2. Mekanisme Kerja Ribavirin

Mekanisme kerja ribavirin masih belum sepenuhnya dimengerti. Saat ini terdapat beberapa hipotesis mengenai mekanisme kerja ribavirin yaitu:²⁹

- 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.

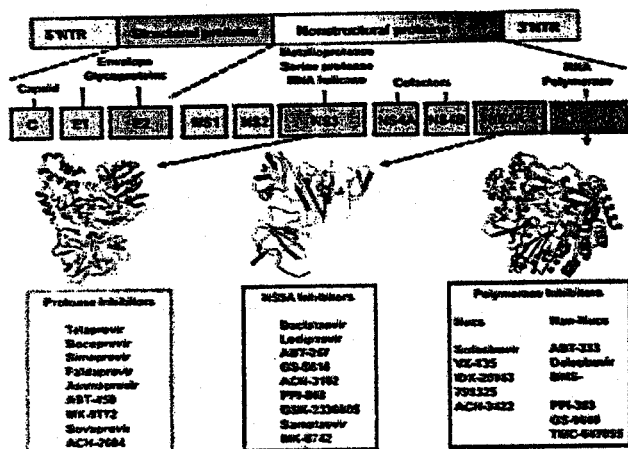
3.5.1.3. Mekanisme Kerja DAA

Saat ini *triple therapy* dengan menambahkan suatu DAA yaitu boceprevir (BOC) dalam kombinasi Peg-IFN dan ribavirin dapat menjadi pilihan terapi pada hepatitis C kronik dengan genotype 1. Adapun tujuan pemberian *triple therapy* adalah untuk meningkatkan efikasi dalam mencapai SVR.

Boceprevir (BOC) adalah suatu *direct acting antiviral* yang bersifat *NS3/4A protease inhibitor* terhadap virus hepatitis C. *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. Kedua obat ini secara langsung menghambat kerja enzim dan kofaktor tersebut sehingga akan menekan proses replikasi virus hepatitis C. Selain itu dengan menekan NS3 akan menginisiasi dan memperbaiki mekanisme antivirus endogen oleh jalur IFN.¹³

Sofosbuvir adalah suatu *direct acting* antivirus generasi kedua yang bersifat *NS5B inhibitor* terhadap virus hepatitis C. Sofosbuvir merupakan obat antivirus oral pertama yang penggunaannya tidak berbasis regimen Peg-IFN akan tetapi sampai saat ini sofosbuvir belum tersedia di Indonesia.



Gambar 9. Mekanisme kerja *direct acting* antivirus³⁰

3.5.2. Studi Boceprevir pada Pasien *Naive*

Efikasi dan keamanan pemberian boceprevir dalam kombinasinya dengan Peg-IFN/RBV telah dievaluasi dalam studi fase III yaitu studi SPRINT-2 yang menilai pada subjek *naive* dengan genotipe 1. Hasil studi menunjukkan pemberian *triple therapy* dengan menggunakan boceprevir meningkatkan angka SVR hampir 2x lipat bila dibandingkan hanya menggunakan kombinasi Peg-IFN/RBV. Studi ini juga menunjukkan tidak ada perbedaan SVR pada pemberian BOC selama 24 minggu (*response guided therapy*) atau 44 minggu.³¹

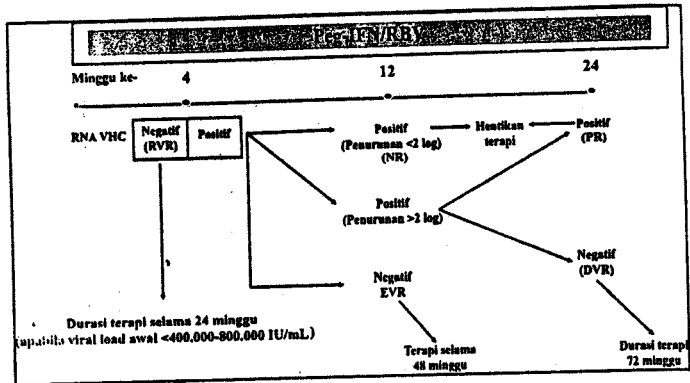
3.5.3. Pilihan Terapi pada Hepatitis C Genotipe 1 & 4 Naïve

Pada infeksi hepatitis C kronik genotipe 1 dapat menggunakan kombinasi *dual therapy* Peg-IFN dan ribavirin atau kombinasi *triple therapy* dengan ditambahkan boceprevir (BOC). Pilihan *dual therapy* dapat dipertimbangkan pada pasien *naïve* genotipe 1 yang memiliki gambaran karakteristik baik untuk mencapai suatu RVR maupun SVR. Pasien genotipe 1 yang memiliki gen IL28B alel CC, pemberian *dual therapy* dapat mencapai angka SVR yang sama dengan pemberian *triple therapy* dengan boceprevir.³¹ Untuk ras Asia termasuk populasi Indonesia yang kebanyakan memiliki genotip 1 dengan IL28B alel CC menunjukkan respon yang baik terhadap pemberian *dual therapy*. Maka pilihan utama terapi hepatitis C kronik tetap menggunakan *dual therapy*. Pada kondisi *delayed virological response* (DVR), *dual therapy* tetap dilanjutkan menjadi 72 minggu. Penelitian Brian dkk yang membandingkan SVR antara kelompok pasien DVR diterapi 72 minggu dan kelompok pasien DVR diterapi 48 minggu menunjukkan pencapaian SVR 38% dan 18% ($p=0,026$)³¹. Pemberian *triple therapy* pada pasien *naïve* genotipe 1 dapat dipertimbangkan pada pasien dengan IL28B alel non-CC. Sedangkan, untuk pasien *naïve* genotipe 4 *dual therapy* tetap merupakan terapi standar dengan dosis ribavirin 15 mg/kg/hari.

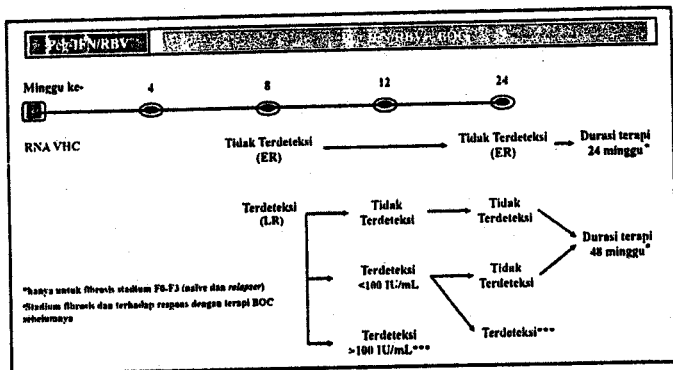
Dosis Peg-IFN- α 2a yang diberikan 180 ug/minggu sedangkan dosis Peg-IFN- α 2b adalah 1.5 ug/kg/minggu. Baik pada *dual therapy* maupun *triple therapy* dosis ribavirin untuk genotipe 1 disesuaikan dengan jenis Peg-IFN yang digunakan dan berat badan (lihat tabel 10). Dosis boceprevir 800 mg/8 jam dan sebaiknya diberikan bersama dengan makanan.¹³

Tabel 10. Pengaturan dosis ribavirin untuk genotipe 1³²

	Dosis ribavirin berdasarkan berat badan (kg)				
	40-65	>65-<75	$\geq 75-85$	>85-105	>105
Dosis Ribavirin (mg) (jika diberikan bersamaan dengan Peg-IFN α 2b)	800	1000	1000	1200	1400
Dosis Ribavirin (mg) (jika diberikan bersamaan dengan Peg-IFN α 2a)	1000	1000	1200	1200	1200



Gambar 10. Algoritme *dual therapy* pada genotipe 1 dan 4
 Ket: DVR (*Delayed Virological Response*); EVR (*Early Virological Response*); NR (*Null Response*); PR (*Partial Response*); RVR (*Rapid Virological Response*)



Gambar 11. Algoritme *triple therapy* dengan boceprevir (BOC) menggunakan *response guided therapy* (RGT)

Ket: ER \rightarrow *Early Response*, LR \rightarrow *Late Response*, *** \rightarrow *Stop Terapi*

Rekomendasi

- 16) Pemberian *dual therapy* (Peg-IFN/RBV) adalah *standard of care* (SOC) untuk tatalaksana hepatitis C *naïve* genotipe 1 di Indonesia.
- 17) Pemberian SOC pada *naïve* genotipe 1 apabila tercapai RVR maka lama pengobatan dilanjutkan 48 minggu pada pasien dengan viral load tinggi dan 24 minggu pada pasien dengan viral load rendah.

- 18) Pemberian SOC pada naïve hepatitis genotipe 1 apabila tidak tercapai EVR dapat dipertimbangkan untuk pengobatan dengan *triple therapy*, pengobatan diperpanjang 72 minggu atau pengobatan dihentikan dengan memperhatikan berbagai faktor (IL28B, ketaatan pasien, obesitas, resistensi insulin, dll).
- 19) Pasien genotipe 1 tanpa sirosis yang memerlukan regimen *triple therapy* (PR+BOC) maka pengobatan dimulai dengan 4 minggu PR (*lead in therapy*) dilanjutkan dengan PR+BOC. Apabila pada minggu ke-8 dan 24 muatan virus *HCV RNA* tidak lagi terdeteksi, maka terapi dapat dihentikan pada minggu ke 28. Apabila *HCV RNA* masih terdeteksi pada minggu ke-8 atau ke-24, terapi dilanjutkan selama 48 minggu (*response guided therapy*).
- 20) Pada *triple therapy*, pemberian terapi harus dihentikan apabila didapatkan kondisi dimana muatan virus *HCV RNA* > 100 IU/mL pada terapi minggu ke-12 atau masih tetap terdeteksi pada terapi minggu ke-24.

3.5.4. Pilihan Terapi pada Hepatitis C Genotipe 1 yang Sudah Pernah Mendapatkan Terapi

Pasien hepatitis C kronik yang sudah pernah mendapatkan terapi sebelumnya dikelompokkan dalam 3 kategori yaitu (a) *null responders* adalah pasien yang muatan virus *HCV RNA* tidak mencapai penurunan minimal 2 log IU/mL setelah pemberian terapi antivirus selama 12 minggu (b) *partial responders* adalah pasien yang berhasil mencapai penurunan *HCV RNA* minimal 2 log IU/mL setelah pemberian terapi selama 12 minggu akan tetapi muatan virus *HCV RNA* masih terdeteksi pada minggu ke 24 terapi (c) *relapser* adalah pasien yang berhasil mencapai muatan virus *HCV RNA* yang tidak terdeteksi pada saat akhir terapi akan tetapi virus kembali dapat terdeteksi setelah terapi dihentikan.

Studi untuk menilai peranan *triple therapy* dengan boceprevir (studi RESPOND-2) telah dilakukan untuk menilai efektifitasnya untuk pasien hepatitis C kronik *null responders*, *partial responders* dan *relapser*.

Studi RESPOND-2 (uji acak tersamar ganda) melibatkan 403 pasien hepatitis C yang sebelumnya mengalami kegagalan terapi. Hasil studi menunjukkan pemberian kombinasi boceprevir akan meningkatkan kejadian SVR pada kelompok hampir 3x lipat dibandingkan plasebo

($p < 0.0001$). Pemberian *triple therapy* dengan menggunakan boceprevir memberikan peningkatan angka SVR yang bermakna pada kelompok *relapser* dan *partial responders*, akan tetapi tidak bermakna pada kelompok *null responders*.

Berdasarkan studi ini maka keputusan untuk memberikan terapi kembali pada pasien yang pernah mendapatkan terapi sebelumnya sangat ditentukan oleh respons pada terapi sebelumnya. Pasien yang memenuhi kriteria *relapser* atau *partial responders* merupakan kandidat terbaik untuk kembali mendapatkan terapi antivirus dengan menggunakan kombinasi *triple therapy*. Keputusan untuk kembali memberikan terapi antivirus pada kelompok *null responders* bersifat individualisasi mengingat hanya sedikit sekali yang berhasil mencapai SVR (28%-38%) dan cenderung menimbulkan resistensi terhadap antivirus. Pemberian kembali antivirus pada pasien sirosis hati kompensata sebaiknya dengan durasi 48 minggu.³³

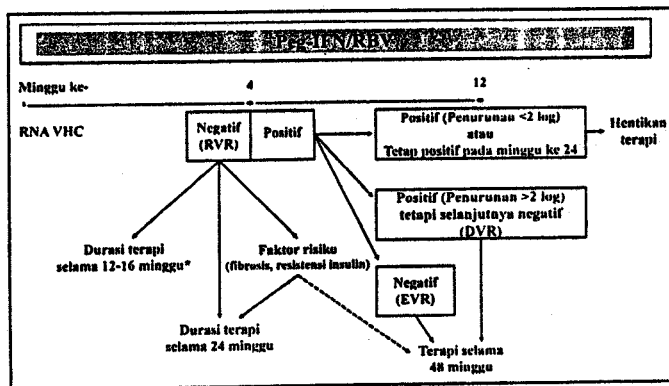
Rekomendasi

- 21) Pemberian *triple therapy* (Peg-IFN/RBV/BOC) dengan metode *response guided therapy* direkomendasikan sebagai pilihan terapi bagi pasien *relapser* atau *partial responders* yang menggunakan *dual therapy*.
- 22) Pemberian *triple therapy* (Peg-IFN/RBV/BOC) dapat dipertimbangkan pada pasien *null responders* tapi bersifat individualisasi.
- 23) Pemberian *triple therapy* harus dihentikan apabila didapatkan kondisi dimana muatan virus *HCV RNA* > 100 IU/mL pada terapi minggu ke-12 atau masih tetap terdeteksi pada terapi minggu ke-24.

3.5.5. Pilihan Terapi pada Genotipe 2, 3, 5, dan 6

Pilihan terapi pada pasien hepatitis C kronik genotipe 2, 3, 5 dan 6 adalah kombinasi Peg-IFN/RBV. Kedua jenis Peg-IFN dapat dijadikan pilihan terapi. Pasien dengan genotipe 2 dan 3 dapat mencapai angka SVR 76% dan 82% baik menggunakan Peg-IFN- $\alpha 2a$ maupun Peg-IFN- $\alpha 2b$. Dosis Peg-IFN- $\alpha 2a$ sebesar 180 ug/minggu dan dosis Peg-IFN- $\alpha 2b$ 1.5 ug/kg/minggu. Jenis genotipe menentukan dosis ribavirin yang diberikan. Dosis ribavirin yang diberikan untuk genotipe 5 dan 6 sebesar 15 mg/kg/hari. Pada genotipe 2 dan 3, dosis ribavirin yang diberikan sebesar 800 mg/hari akan tetapi pada kondisi IMT > 25 , usia tua, sindrom metabolik,

fibrosis berat, resistensi insulin yang dihubungkan dengan respon yang kurang baik maka dosis ribavirin yang diberikan menjadi 15 mg/kg/hari. Sebelum pemberian Peg-IFN maupun ribavirin harus memperhatikan ada atau tidaknya kontraindikasi mutlak maupun relatif (lihat tabel 8). Pasien yang mendapatkan terapi Peg-IFN- α maupun ribavirin tidak diperbolehkan hamil selama terapi sampai 6 bulan pasca terapi.^{32,34}



Gambar 13. Algoritme dual therapy pada genotipe 2, 3, 5 dan 6

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

Rekomendasi

24) Untuk 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.

25) Untuk genotipe 5 dan 6 dosis ribavirin yang diberikan 15 mg/kg berat badan

3.5.6. 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 SVR dan menurunkan insidensi terjadinya berbagai macam komplikasi akibat sirosis hati. Studi yang ada menunjukkan tercapainya SVR pada pasien sirosis hati kompensata menurunkan

insidensi terjadinya sirosis hati dekompensata dan karsinoma hepatoselular. Meskipun peluang untuk mencapai SVR lebih rendah pada pasien dengan sirosis hati dibandingkan pada pasien non-sirosis. Pemberian jenis dan dosis terapi pada pasien hepatitis C dengan sirosis hati sama dengan pasien hepatitis C non-sirosis.^{35,36}

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.³⁷

3.5.7. Terapi pada Sirosis Hati Dekompensata

Pemberian antivirus pada pasien sirosis hati dekompensata lebih berisiko 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%. Sehingga pasien sirosis hati Child Pugh C, CTP skor ≥ 10 atau MELD skor 18 kontraindikasi pemberian antivirus, dan sebaiknya segera dirujuk untuk transplantasi hati. Pemberian antivirus pada Child Pugh B bersifat individual dengan mempertimbangkan risiko dan manfaatnya.¹³

Rekomendasi

- 26) Pasien hepatitis C kronik dengan sirosis hati kompensata harus mendapatkan terapi antivirus selama tidak didapatkan adanya kontraindikasi terapi antivirus.**
- 27) Pemberian jenis dan dosis terapi pada pasien hepatitis C dengan sirosis hati sama dengan pasien hepatitis C non-sirosis.**
- 28) Diperlukan monitor ketat (dua minggu sekali) terhadap efek samping terapi antivirus pada pasien sirosis hati kompensata.**
- 29) Pasien sirosis hati dekompensata kontraindikasi untuk diberikan terapi antivirus, sebaiknya segera dirujuk untuk transplantasi hati.**

3.6. Monitoring Keberhasilan Terapi

Untuk menilai keberhasilan terapi pada hepatitis C kronik dengan melakukan pemeriksaan muatan virus *HCV RNA*. Pada *dual therapy*, pemeriksaan *HCV RNA* dilakukan pada awal terapi, minggu ke-4, 12, 24, akhir terapi antivirus dan 24 minggu setelah terapi dihentikan.

Pada *triple therapy* menggunakan BOC, *HCV RNA* dinilai pada awal terapi, minggu ke-4, 8, 12, 24, akhir terapi dan 24 minggu setelah terapi dihentikan.

Rekomendasi

30) Pada *dual therapy* (Peg-IFN/RBV), pemeriksaan *HCV RNA* dilakukan pada awal terapi, minggu ke-4, 12, 24, akhir terapi antivirus dan 24 minggu setelah terapi dihentikan.

31) Pada *triple therapy* (Peg-IFN/RBV/BOC), *HCV RNA* dinilai pada awal terapi, minggu ke-4, 8, 12, 24, akhir terapi antivirus dan 24 minggu setelah terapi dihentikan

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.³⁸

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.³⁹

Apabila didapatkan keadaan anemia (Hb <10g/dL) maka dosis ribavirin perlu diturunkan 200 mg dan dilakukan penyesuaian dosis pada pemeriksaan berikutnya. Pada kondisi Hb <8.5 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.

Pada pasien yang menggunakan *triple therapy* (Peg-IFN/RBV/BOC), efek samping lebih sering timbul dibandingkan bila hanya kombinasi Peg-IFN/RBV. Anemia yang timbul pada *triple therapy* lebih berat dibandingkan hanya dengan kombinasi Peg-IFN/RBV. Apabila didapatkan kondisi anemia, maka diperlukan penyesuaian dosis ribavirin (baik *dual therapy* maupun *triple therapy*). Apabila muncul efek samping yang membahayakan dalam penggunaan boceprevir maka obat tersebut harus dihentikan dan terapi dapat dilanjutkan hanya dengan *dual therapy*.

Rekomendasi

- 32) Penilaian efek samping klinis dilakukan setiap kali pasien kontrol sedangkan parameter laboratorium untuk menilai keberadaan anemia, trombositopenia, netropenia, dan peningkatan ALT dinilai pada minggu ke-1,2 dan 4 sejak terapi mulai diberikan dan selanjutnya dapat diulang dengan interval setiap 4-8 minggu.
- 33) Apabila ditemukan efek samping, monitor klinis dan laboratorium harus lebih ketat (dua minggu sekali).
- 34) Apabila muncul efek samping penggunaan IFN/RBV, maka dosis obat harus disesuaikan atau dihentikan.
- 35) Apabila didapatkan kondisi anemia pada penggunaan BOC, maka diperlukan penurunan dosis ribavirin tanpa menurunkan dosis BOC.

3.8. Penyesuaian Dosis

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

Tabel 11. Penyesuaian dosis *dual therapy*²⁶

Kondisi	Penyesuaian Dosis	Terapi Dihentikan (Peg-IFN α 2a & Ribavirin)
Absolute Neutrophil Count (ANC)	<750/mm ³ (Peg-IFN α 2a 135 mcg)	<500/mm ³
Platelet	<50.000/mm ³ (Peg-IFN α 2a 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 μ mol/L
ALT/AST	N/A	2x baseline dan >10x batas atas nilai normal
Bilirubin Indirek	5 mg/dL atau >85.5 μ mol/L (hanya ribavirin)	4 mg/dL atau >68.4 μ mol/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 SVR. 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.

3.9.2. Koreksi Ko-faktor¹³

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.⁴⁰

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.⁴¹ Akan tetapi, studi yang dilakukan oleh Shavakhi dkk menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan muatan virus *HCV RNA* yang signifikan antara kelompok pasien yang diberikan statin maupun plasebo.⁴²

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.

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 SVR (72,2% vs 43,7%; $p < 0,05$).⁴³

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*.

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.^{13,44}

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.

Tabel 12. Pengaturan dosis eltrombopag pada pasien dewasa dengan hepatitis C kronik⁴⁵

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/ μ 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/ μ 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.⁴⁶

3.9.3.2. Penatalaksanaan Depresi

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.

Rekomendasi

- 36) Edukasi dan konsultasi sebelum pemberian terapi antivirus diharapkan dapat meningkatkan kepatuhan pasien selama mendapatkan terapi antivirus.
- 37) Diperlukan tim multidisiplin dalam tatalaksana hepatitis C kronik untuk meningkatkan keberhasilan terapi antivirus.
- 38) Penurunan berat badan bagi penderita obesitas sebelum terapi antivirus diharapkan dapat meningkatkan angka SVR.
- 39) Resistensi insulin berhubungan dengan risiko meningkatnya kegagalan terapi antivirus meskipun pemberian insulin sensitizer sendiri belum dapat dibuktikan mampu meningkatkan efikasi terapi dalam mencapai SVR.
- 40) Stop alkohol mutlak diperlukan bagi pasien yang akan mendapatkan terapi antivirus.
- 41) Penggunaan EPO ketika kadar Hb < 10 g/dl menurunkan kebutuhan akan penurunan dosis ribavirin.
- 42) Pasien dengan riwayat/ gejala depresi harus dikonsultasikan terlebih dahulu ke dokter spesialis kedokteran jiwa atau konsultan psikosomatis sebelum mendapatkan terapi antivirus dan apabila perlu diberikan obat-obatan anti depresan.

3.10. Monitoring Post Terapi Pada Pasien yang Telah Berhasil Mencapai SVR

Pasien hepatitis C kronik non-sirosis yang berhasil mencapai SVR maka perlu dilakukan pemeriksaan *HCV RNA* pada minggu ke-48 post terapi. Jika didapatkan nilai *HCV RNA* negatif maka dinyatakan bebas infeksi VHC dan tidak perlu dilakukan pemeriksaan *HCV RNA* lagi. Mengingat kejadian hipotiroidisme dapat muncul pasca terapi dihentikan maka 1-2 tahun pasca terapi perlu dilakukan pemeriksaan TSH.¹³

Pasien hepatitis C kronik dengan sirosis yang berhasil mencapai SVR 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.¹³

Evaluasi kemungkinan terjadinya infeksi ulang dapat dilakukan apabila pasien berisiko tinggi untuk terinfeksi hepatitis C kembali. Angka reinfeksi hepatitis C pada pasien yang telah selesai menjalankan terapi adalah sebesar 1-5%/tahun.¹³

Rekomendasi

- 43) Pasien non-sirosis yang mencapai SVR, perlu dilakukan pemeriksaan ulang *HCV RNA* dan ALT setelah 48 minggu post terapi. Apabila didapatkan hasil ALT normal dan *HCV RNA* (-) maka tidak perlu dilakukan pemeriksaan ulang lagi.
- 44) Pasien sirosis yang mencapai SVR tetap harus menjalankan pemeriksaan surveillance karsinoma hepatoselular dengan AFP dan ultrasonografi abdominal setiap 6 bulan
- 45) Meskipun sudah mencapai SVR, pasien yang berisiko tinggi (penasun, tato, promiskuitas, transfusi darah, pasien hemodialisis, pasien HIV) untuk terinfeksi hepatitis C berulang, perlu dilakukan penilaian *HCV RNA* kembali.

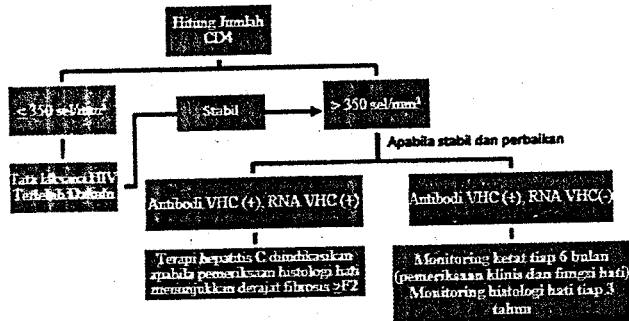
BAB IV

PENATALAKSANAAN HEPATITIS C PADA POPULASI KHUSUS

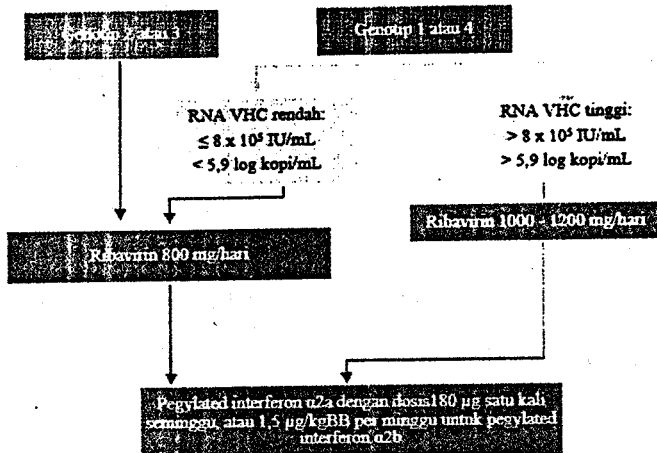
4.1. Pasien dengan Koinfeksi HIV-VHC

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). Adanya kesamaan moda transmisi antara HIV dan VHC menyebabkan tingginya prevalensi koinfeksi HIV dan VHC. Transmisi VHC yang paling efisien adalah melalui darah, dengan kemampuan penyebaran tersebut 10 kali lebih efektif dibandingkan transmisi HIV. Hal ini menyebabkan tingginya angka koinfeksi HIV-VHC pada pasien (90%). 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 HIV dan VHC 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 genotip 1. Beberapa studi di Eropa dan Amerika Serikat menunjukkan prevalensi koinfeksi HIV-VHC berkisar antara 30-50%.^{13, 47}

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 HIV-VHC dan virus hepatitis B (VHB) ditemukan pada 6,9% kasus.



Gambar 14. Inisiasi terapi VHC pada pasien koinfeksi HIV-VHC
 Ket: Kondisi stabil didefinisikan sebagai teratasinya infeksi oportunistik, peningkatan nilai CD4, dan teraturnya penggunaan ARV



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

Rekomendasi

- 46) Skrining rutin HIV sangat direkomendasikan pada pasien dengan hepatitis C, dilakukan juga penilaian risiko paparan.
- 47) Semua pasien koinfeksi HIV-VHC adalah kandidat untuk mendapat pengobatan hepatitis C dengan syarat CD4 >350 sel/mm³.
- 48) Penundaan terapi VHC harus dipikirkan pada pasien koinfeksi HIV-VHC dengan VHC genotipe 1 dan jumlah virus tinggi (>800.000 IU/mL) jika hasil penilaian fibrosis masih

menunjukkan penyakit hati awal (F0/1), oleh karena SVR yang rendah pada kelompok pasien ini.

- 49) Regimen Peg-IFN/RBV dapat digunakan pada pasien koinfeksi HIV-VHC seperti pada pasien tanpa infeksi HIV dengan lama pengobatan selama 1 tahun untuk semua genotipe.
- 50) Dosis ribavirin diberikan berbasis berat badan pada pasien dengan VHC genotip 1, sedangkan pada genotipe 2 dan 3 ribavirin diberikan dengan dosis tetap 800 mg/hari.
- 51) Pasien hepatitis C yang akan diberikan terapi tidak boleh dikombinasi dengan ARV jenis didanosine, zidovudine, dan stavudin.

4.2. Pasien dengan Koinfeksi VHC-VHB

Pada pasien koinfeksi VHC-VHB seringkali kadar DNA VHB rendah atau tidak terdeteksi, walaupun dapat juga berfluktuasi. Umumnya VHC lebih dominan sebagai penyebab utama hepatitis kronik. Terapi kombinasi Peg-IFN/RBV menjadi pilihan terapi pada koinfeksi VHC-VHB sama seperti pasien monoinfeksi VHC. Tingkat SVR pada pasien koinfeksi VHC-VHB umumnya sebanding dengan pasien monoinfeksi VHC.¹³

Terdapat risiko kemungkinan terjadinya reaktivasi VHB selama atau setelah SVR tercapai. Pada kasus tersebut, atau pada keadaan dimana replikasi VHB terdeteksi secara signifikan, dapat menjadi indikasi pemberian terapi analog nukleosida/nukleotida. Belum ada konsensus terhadap penggunaan *triple therapy* pada populasi koinfeksi VHC-VHB.⁴⁷

Pasien dengan kedua hasil *anti-HCV* dan HBsAg positif, tetapi dengan kadar serum DNA VHB signifikan dan serum *HCV RNA* tidak terdeteksi maka dilakukan kembali pemeriksaan *HCV RNA* tiga bulan kemudian. Bila pada pemeriksaan berikutnya ditemukan *HCV RNA* tetap tidak terdeteksi maka tatalaksana hepatitis B kronis diberikan pada pasien tersebut.⁴⁷

Rekomendasi

- 52) Skrining rutin HBsAg direkomendasikan pada pasien dengan infeksi VHC kronik.
- 53) Pemeriksaan skrining karsinoma hepatoselular, mencakup USG hati dan AFP (alpha fetoprotein) diperlukan untuk pasien koinfeksi VHC-VHB.
- 54) Kriteria pemberian terapi antivirus pada pasien koinfeksi VHB-VHC sama dengan pasien monoinfeksi VHC.

- 55) Pada koinfeksi VHB dan VHC, menentukan jenis virus yang dominan akan sangat membantu dalam tatalaksana.
- 56) Pada pasien yang *Anti-HCV*, HBsAg, dan PCR VHC positif, pemberian Peg-IFN dan ribavirin selama 48 minggu untuk VHC genotipe 1 dan 24 minggu untuk VHC genotipe 2 atau 3.
- 57) Untuk pasien dengan *Anti-HCV* dan HBsAg positif, tetapi kadar serum DNA VHB signifikan dan serum *HCV RNA* tidak terdeteksi maka tatalaksana diberikan untuk hepatitis B.
- 58) Pada pasien hepatitis C yang HBsAg dan anti-HBs negatif direkomendasikan untuk mendapat vaksinasi hepatitis B.
- 59) Pemberian vaksin hepatitis A pada pasien hepatitis C kronik.

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.¹³ 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.¹³

Terapi kombinasi Peg-IFN dan ribavirin menjadi terapi standar 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.¹³

Studi farmakokinetik pada pasien penyakit ginjal tahap akhir menunjukkan tidak ada dampak yang signifikan antara paparan obat dengan disfungsi ginjal. Tidak ada publikasi data yang menggambarkan keamanan dan efikasi terapi antivirus termasuk DAA pada pasien gagal ginjal dengan infeksi VHC, sehingga sangat penting dilakukan studi lebih lanjut.

Tabel 13. Penyesuaian dosis *dual therapy* pada pasien penyakit ginjal kronik-VHC^{a*}

Stadium Penyakit Ginjal Kronik	IFN ^b	Ribavirin ^b	Efek Samping
1 dan 2	Peg-IFNa2a : 180 µg/minggu Peg-IFNa2b : 1.5 µg/kg/minggu	800-1200 mg/hari dibagi menjadi 2 dosis pemberian (pemberian oral)	IFN : sakit kepala, <i>flu-like illness</i> , depresi Ribavirin : anemia akibat hemolisis
3 dan 4	Peg-IFNa2a : 135 µg/minggu Peg-IFNa2b : 1 µg/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 <i>erythropoietin</i>
5	Peg-IFNa2a : 135 µg/minggu Peg-IFNa2b : 1 µg/kg/minggu	200-400 mg/hari (pemberian oral)	idem
5D	a2a IFN : 3mU 3x dalam seminggu a2b IFN : 1 µg/kg/minggu atau Peg-IFN a2a : 135 µg/minggu Peg-IFN a2b : 1 µg/kg/minggu	200 mg/hari atau 200 mg 3x dalam seminggu (pemberian oral)	idem

^aPasien 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.

^bPasien 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.

Rekomendasi

- 60) Pasien hemodialisis, khususnya pasien yang menjadi kandidat yang cocok untuk transplantasi ginjal, harus dipertimbangkan untuk terapi antivirus.
- 61) Terapi antivirus harus menggunakan PegIFN dengan penyesuaian dosis yang tepat.
- 62) Ribavirin dapat digunakan dengan dosis 200 mg, tetapi dengan hati-hati.
- 63) Pasien yang menjalani hemodialisis sangat berisiko mendapat infeksi nosokomial maka perlu melakukan pemantauan untuk mencegah infeksi nosokomial.
- 64) Pasien hemodialisis harus dilakukan penapisan hepatitis C dengan tes serologi dan RT-PCR saat hemodialisis pertama atau ketika dikirim dari unit hemodialisis lainnya. 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.

4.4. Pasien dalam Keadaan Hamil

Ribavirin berpotensi teratogenik (kategori X). 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 (kondom pria atau penggunaan kondom wanita ditambah spermisida) yang harus digunakan selama pengobatan VHC dan sampai enam bulan pasca pengobatan dihentikan. Tes kehamilan harus dilakukan rutin setiap bulan dan jika pasien atau pasangan pasien hamil, maka terapi harus dihentikan segera.⁴⁹ Akibat adanya interaksi obat, kontrasepsi oral mungkin menjadi tidak efektif karena terjadinya penurunan kadar kontrasepsi oral dalam plasma ketika diminum bersamaan dengan BOC.⁴⁹

Rekomendasi

- 65) Pasien dalam keadaan hamil dilarang diberikan terapi antivirus.
- 66) Pasien harus diedukasi mengenai penggunaan kontrasepsi selama terapi antivirus sampai 6 bulan pasca terapi dihentikan untuk mencegah kehamilan dan tes kehamilan harus dilakukan rutin tiap bulan.
- 67) Dua alternatif kontrasepsi yang efektif seperti kontrasepsi intrauterus dan metode penghalang (kondom) dan harus digunakan oleh pasien maupun pasangan pasien yang berisiko hamil.
- 68) 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.

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 mempercepat terjadinya fibrosis dimana sebanyak 6% -23% pasien akan berkembang menjadi sirosis. Sejak 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 SVR pada monoterapi (38%) serupa dengan terapi kombinasi (33%).⁵⁰

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 SVR 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 yang merupakan indikasi pemberian antivirus sebelum transplantasi hati maka sebaiknya pemberian antivirus dilakukan secepat mungkin. Target terapi adalah SVR tercapai atau setidaknya sebelum dilakukan transplantasi hati muatan virus *HCV RNA* sudah tidak terdeteksi.

4.5.1.2. Re-infeksi Hepatitis C Pasca Transplantasi Hati

Pada 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 SVR dan pasien dengan genotipe 2/3 memiliki respons pengobatan yang lebih baik dibandingkan genotipe 1.

Rekomendasi

- 69) 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
- 70) Peg-IFN dengan atau tanpa ribavirin menjadi regimen lini pertama untuk terapi pasien dengan infeksi VHC pasca transplantasi hati

4.5.2. Transplantasi Organ Lainnya

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 cangkok 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.¹³

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.¹³

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.¹³

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.¹³

Rekomendasi

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

- 72) Terapi antivirus berbasis IFN- α dihubungkan dengan risiko yang signifikan terjadinya penolakan ginjal cangkok dan hal ini harus dihindari kecuali kalau terdapat indikasi sangat kuat untuk pemberian terapi antivirus, contohnya *aggressive cholestatic hepatitis*

4.6. Talasemia dan Hemofilia

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 SVR 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/mL).⁴⁷

Rekomendasi

- 73) Pada pasien talasemia atau hemophilia dengan hepatitis C kronis terapi kombinasi Peg-IFN/RBV dapat diberikan dengan pengawasan yang lebih ketat

4.7. Pasien yang Tidak Mendapat Terapi Maupun Gagal Terapi

Pasien hepatitis C kronik yang tidak mendapat terapi maupun gagal terapi harus ditindaklanjuti atau diikuti secara berkala. Alasan mengapa tidak diterapi maupun gagal terapi harus didokumentasikan dengan jelas. Pola respons pengobatan harus terdokumentasi dengan jelas pada pasien yang gagal dengan *dual therapy* maupun *triple therapy*. 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.

Rekomendasi

- 74) Pasien yang tidak diterapi harus dilakukan pemeriksaan derajat fibrosis hati menggunakan metode non-invasif setiap 1 sampai 2 tahun
- 75) Pasien dengan sirosis hati harus dilakukan skrining karsinoma hepatoselular setiap 6 bulan

DAFTAR PUSTAKA

1. 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.
2. Mihardja L, Dewi M, Lestari CSW, Handayani S, Rofiq A, Setiawati V, et al. LAPORAN RISKEDAS TAHUN 2007 BIDANG BIOMEDIS. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2012. 1-75.
3. Bartensclager R, Lohmann V. Replication of hepatitis C virus. *J Gen Virol*. 2000;81(7):1631-48.
4. 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 Int*. 2011;31:61-80.
5. 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 Inter*. 2010;30(8):1152-60.
6. Organization WHO. GUIDELINES FOR THE SCREENING, CARE AND TREATMENT OF PERSONS WITH HEPATITIS C INFECTION. Switzerland: WHO Library Cataloguing; 2014.
7. Chen SL, Morgan TR. The Natural History of Hepatitis C Virus (HCV) Infection. *Int J Med Sci*. 2006;3(2):47-52.
8. 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. *Int Arch Occup Environ Health*. 2008;81(3):347-54.
9. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(9):558-67.
10. McIntyre PG, Tosh K, McGuire W. Caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to infant hepatitis C virus transmission. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2006;4.
11. Thomas DL, Seeff LB. Natural History of Hepatitis C. *Clin Liver Dis*. 2005;9:383-98.
12. 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.
13. Liver EAFTSoT. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;60(2):392-420.
14. Pawlowsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36(S1):65-73.
15. Shiha G, Sarin S, Ibrahim A, Omata M, Kumar A, Lesmana L, 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.

16. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, 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.
17. Castéra L, Sebastiani G, Le Bail B, de Lédinghen 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.
18. Chevalié 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.
19. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, 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.e18.
20. 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.
21. Poordad F, Landaverde C. Review: Rapid virological response to peginterferon alfa and ribavirin treatment of chronic hepatitis C predicts sustained virological response and relapse in genotype 1 patients. *Therap Adv Gastroenterol*. 2009;2(2):91-7.
22. Fried MW, Shiffman ML, Redy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, et al. Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *N Eng J Med*. 2002;347(13):975-82.
23. Kershenobich D, Muñoz L, Malé R, Gaytan J, Sánchez F. Proceed with caution: Peginterferon alpha-2a versus peginterferon alfa-2b in chronic hepatitis C. A systematic review of randomized trials. *Hepatology*. 2010;52(6):2240-1.
24. Yu ML, Chuang WL. Treatment of chronic hepatitis C in Asia: When East meets West. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(3):336-45.
25. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi 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.
26. Hadziyannis S, Sette JH, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon- α 2a and Ribavirin Combination Therapy in Chronic Hepatitis CA Randomized Study of Treatment Duration and Ribavirin Dose. *Ann Intern Med*. 2004;140(5):346-55.
27. Ahad M, Alim M, Ekram S. Interferon to PEG-Interferon: A Review. *TAJ*. 2004;17(2):113-6.
28. Foster G. Pegylated Interferons for the Treatment of Chronic Hepatitis C. *Drugs*. 2010;70(2):147-65.

29. 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.
30. 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.
31. Poordad F, Bronowicki JP, Gordon SC, Zeuzem S, Jacobson IM, Sulkowski MS, et al. Factors That Predict Response of Patients With Hepatitis C Virus Infection to Boceprevir. *Gastroenterology*. 2012;143(3):608-18.e5.
32. Manns M, Zauzem S, Sood A, Lurie Y, Cornberg M, Klinker H, et al. Reduced dose and duration of peginterferon alfa-2b and weight-based ribavirin in patients with genotype 2 and 3 chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2010;55(3):554-63.
33. Vierling J, Flamm S, Gordon S, Lawitz E, Bronowicki JP, Davis M, et al. Efficacy of Boceprevir in Prior Null Responders to Peginterferon/Ribavirin: The PROVIDE Study. 62th Annual Meeting of the American San Francisco 2011.
34. Marcellin P, Cheinquer H, Curescu M, Dusheiko GM, Ferenci P, Horban A, et al. High sustained virologic response rates in rapid virologic response patients in the large real-world PROPHESYS cohort confirm results from randomized clinical trials. *Hepatology*. 2012;56(6):2039-50.
35. 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.
36. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, 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.
37. 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 α mono and combination therapy regimens. *Gut*. 2005;54(7):1014-20.
38. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology*. 2002;36(S1):237-44.
39. Soza A, Everhart JE, Ghany MG, Doo E, Heller T, Promrat K, et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36(5):1273-9.
40. Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(3):639-44.
41. Argo CK, Loria P, Caldwell SH, Lonardo A. Statins in liver disease: A molehill, an iceberg, or neither? *Hepatology*. 2008;48(2):662-9.
42. Shavakhi A, Minakari M, Bighamian A, Sadeghian S, Shavakhi S, Khamisi N, et al. Statin efficacy in the treatment of hepatitis C genotype I. *J Res Med Sci*. 2014;19:S1-S4.

43. 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
44. 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.
45. McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, Rodriguez-Torres M, Sigal S, Bourliere M, et al. Eltrombopag for Thrombocytopenia in Patients with Cirrhosis Associated with Hepatitis C. *N Eng J Med.* 2007;357(22):2227-36.
46. 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.
47. Omata M, Kanda T, Yu ML, Yokosuka O, Lim SG, Jafri W, et al. APASL consensus statements and management algorithms for hepatitis C virus infection. *Hepatol Int.* 2012;6(2):409-35.
48. Fabrizi F. Hepatitis C Virus Infection and Dialysis: 2012 Update. *ISRN Nephrology.* 2013;11.
49. 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.
50. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An update. *Hepatology.* 2009;49(4):1335-74.
51. Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment Extension to 72 weeks of Peginterferon and Ribavirin in Hepatitis C Genotype 1-Infected Slow Responders. *Hepatology.* 2007;46(6):1688-94.

DAFTAR NAMA ANGGOTA PPHI YANG MENGHADIRI PERTEMUAN PENYUSUNAN KONSENSUS NASIONAL PENATALAKSANAAN HEPATITIS C DI INDONESIA 2014

Pertemuan Tim Penyusun di Jakarta pada tanggal 5 April 2014

Dr. dr. Rino A. Gani, SpPD, KGEH (Ketua Umum PB-PPHI)
Dr. Irsan Hasan, SpPD, KGEH (Sekretaris Jenderal PB-PPHI)
Dr. Andri Sanityoso, SpPD, KGEH (PB-PPHI)
Dr. Agus Sudiro Waspodo, SpPD, KGEH (PB-PPHI)
Dr. Juferdy Kurniawan, SpPD (PB-PPHI)
Dr. Lianda Siregar, SpPD, KGEH (PPHI Cabang Jakarta)
Dr. Ali Djumhana, SpPD, KGEH (PPHI Cabang Bandung)

Pertemuan Tim Penyusun dengan Perwakilan Cabang PPHI se-Indonesia di Jakarta pada tanggal 10 Mei 2014

Dr. dr. Rino A. Gani, SpPD, KGEH (Ketua Umum PB-PPHI)
Dr. Irsan Hasan, SpPD, KGEH (Sekretaris Jenderal PB-PPHI)
Dr. Andri Sanityoso, SpPD, KGEH (PB-PPHI)
Dr. dr. C. Rinaldi A. Lesmana, SpPD, KGEH, FACP (PB-PPHI)
Dr. Agus Sudiro Waspodo, SpPD, KGEH (PB-PPHI)
Dr. Poernomo Boedi Setiawan, SpPD, KGEH (PB-PPHI)
Dr. Juferdy Kurniawan, SpPD (PB-PPHI)
Prof. dr. Iswan A. Nusi, SpPD, KGEH (PPHI Cabang Surabaya)
Prof. Dr. dr. Nasrul Zubir, SpPD, KGEH (PPHI Cabang Padang)
Dr. Lianda Siregar, SpPD, KGEH (PPHI Cabang Jakarta)
Dr. Ali Djumhana, SpPD, KGEH (PPHI Cabang Bandung)
Dr. Fauzi Yusuf, SpPD, KGEH (PPHI Cabang Nanggroe Aceh Darussalam)
Dr. dr. Hery Djagat Purnomo, SpPD, KGEH (PPHI Cabang Semarang)
Dr. Putut Bayupurnama, SpPD, KGEH (PPHI Cabang Yogyakarta)
Dr. Ali Imron Yusuf, SpPD, KGEH (PPHI Cabang Lampung)
Dr. dr. Fardah Akil, SpPD, KGEH (PPHI Cabang Makassar)
Dr. Suyata, SpPD, KGEH (PPHI Cabang Palembang)
Dr. Paulus Kusnanto, SpPD, KGEH (PPHI Cabang Surakarta)
Dr. Haris Widita, SpPD, KGEH (PPHI Cabang Mataram)
Dr. Arles, SpPD (PPHI Cabang Pekan Baru)
Dr. I Ketut Mariadi, SpPD (PPHI Cabang Denpasar)
Dr. Ignatia Sinta Murti, SpPD (PPHI Cabang Samarinda)

