



KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA  
NOMOR HK.01.07/MENKES/681/2019  
TENTANG  
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN  
TATA LAKSANA HEPATITIS C

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA,

- Menimbang : a. bahwa penyelenggaraan praktik kedokteran harus dilakukan sesuai dengan standar pelayanan kedokteran yang disusun dalam bentuk Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran dan standar prosedur operasional;
- b. bahwa untuk memberikan acuan bagi fasilitas pelayanan kesehatan dalam menyusun standar prosedur operasional perlu mengesahkan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran yang disusun oleh organisasi profesi;
- c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Keputusan Menteri Kesehatan tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Hepatitis C;
- Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 29 Tahun 2004 tentang Praktik Kedokteran (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2004 Nomor 116, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 4431);
2. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 144, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5063);

3. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2014 tentang Tenaga Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 298, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5607);
4. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 269/Menkes/Per/III/2008 tentang Rekam Medis;
5. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1438/Menkes/Per/IX/2010 tentang Standar Pelayanan Kedokteran (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2010 Nomor 464);
6. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 2052/Menkes/Per/X/2011 tentang Izin Praktik dan Pelaksanaan Praktik Kedokteran (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2011 Nomor 671);
7. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 64 Tahun 2015 tentang Organisasi dan Tata Kerja Kementerian Kesehatan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2015 Nomor 1508) sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 30 Tahun 2018 tentang Perubahan Atas Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 64 Tahun 2015 tentang Organisasi dan Tata Kerja Kementerian Kesehatan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2018 Nomor 945);

Memperhatikan : Surat Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia Nomor 070/EKST/PPHI/VII/2019 tanggal 09 Juli 2019;

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN TENTANG PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA HEPATITIS C.

KESATU : Mengesahkan dan memberlakukan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Hepatitis C.

- KEDUA : Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Hepatitis C, yang selanjutnya disebut PNPk Hepatitis C merupakan pedoman bagi dokter sebagai pembuat keputusan klinis di fasilitas pelayanan kesehatan, institusi pendidikan, dan kelompok profesi terkait.
- KETIGA : PNPk Hepatitis C sebagaimana dimaksud dalam Diktum KEDUA tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Keputusan Menteri ini.
- KEEMPAT : PNPk Hepatitis C sebagaimana dimaksud dalam Diktum KETIGA harus dijadikan acuan dalam penyusunan standar prosedur operasional di setiap fasilitas pelayanan kesehatan.
- KELIMA : Kepatuhan terhadap PNPk Hepatitis C sebagaimana dimaksud dalam Diktum KETIGA bertujuan memberikan pelayanan kesehatan dengan upaya terbaik.
- KEENAM : Penyesuaian terhadap pelaksanaan PNPk Hepatitis C dapat dilakukan oleh dokter hanya berdasarkan keadaan tertentu yang memaksa untuk kepentingan pasien, dan dicatat dalam rekam medis.
- KETUJUH : Menteri Kesehatan, gubernur, dan bupati/wali kota melakukan pembinaan dan pengawasan terhadap pelaksanaan PNPk Hepatitis C dengan melibatkan organisasi profesi.
- KEDELAPAN : Keputusan Menteri ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Jakarta  
pada tanggal 18 Oktober 2019

MENTERI KESEHATAN  
REPUBLIK INDONESIA,

ttd

NILA FARID MOELOEK

LAMPIRAN  
KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN  
REPUBLIK INDONESIA  
NOMOR HK.01.07/MENKES/681/2019  
TENTANG  
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN  
KEDOKTERAN  
TATA LAKSANA HEPATITIS C

BAB 1  
PENDAHULUAN

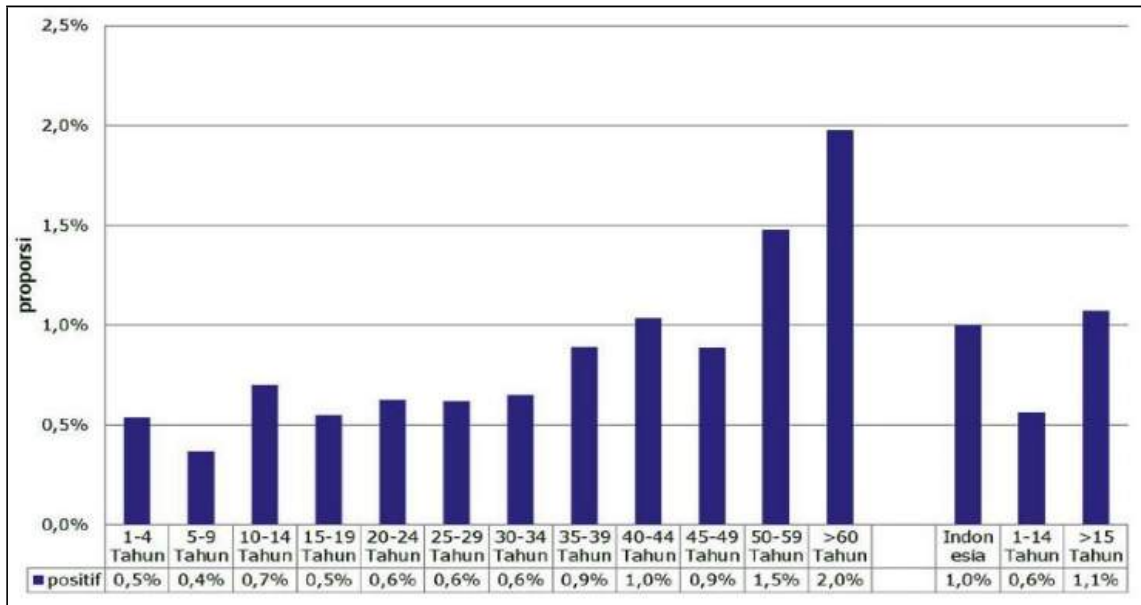
A. Latar Belakang

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

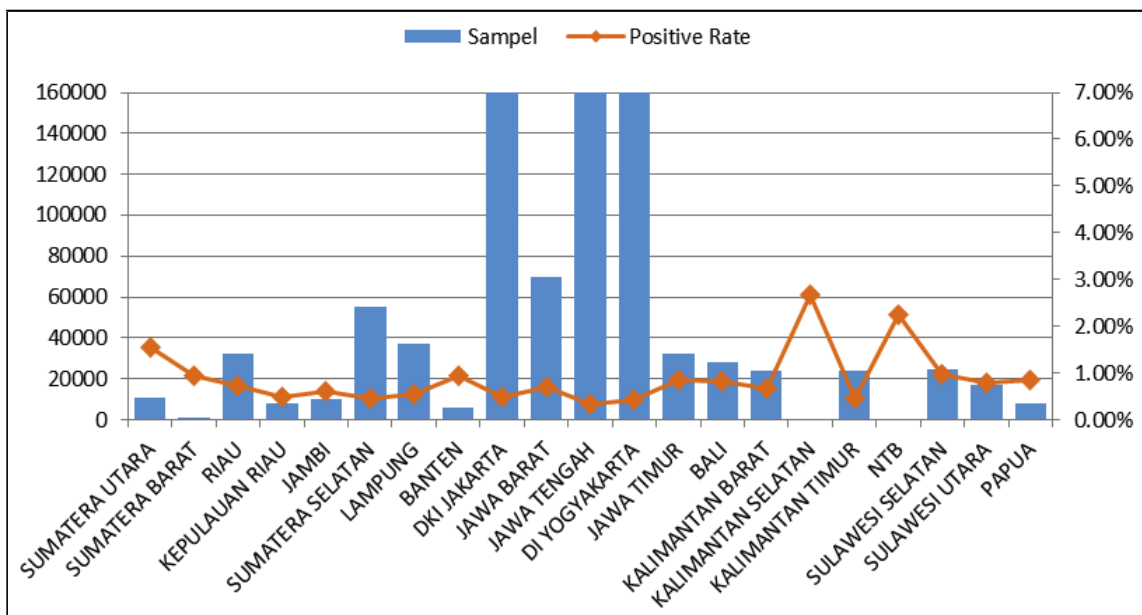
Prevalensi hepatitis C di Indonesia berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2007 dari 12.715 laki-laki dan 14.821 perempuan didapatkan anti-HCV positif sebesar 1,7% dan 2,4%. Data dari uji serologi Riskesdas 2013 terhadap 38.312-40.791 spesimen menunjukkan prevalensi anti-HCV penduduk Indonesia sebesar 1%. Hal ini menunjukkan penurunan dari Riskesdas 2007. Hal ini juga didukung oleh data terbaru tahun 2014 yang menunjukkan prevalensi anti-HCV positif sebesar 0,8-1% di Indonesia.

Data hasil surveilans hepatitis C oleh Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan (Ditjen P2P) pada tahun 2007-2012 yang dilaksanakan di 21 provinsi dengan 128 unit pengumpul data (50 rumah sakit, 51 laboratorium dan 27 unit transfusi darah PMI) dengan jumlah sampel 5.064.431 didapatkan anti-HCV positif

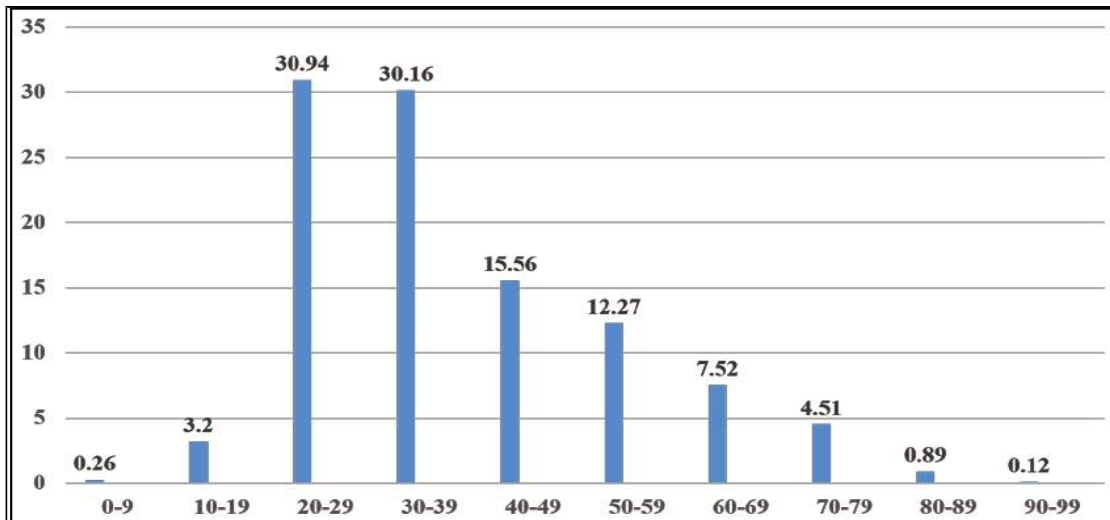
pada 35.453 sampel (0,7%). Data juga menunjukkan jumlah kasus terbanyak didapatkan pada golongan umur 20-29 tahun (30,94%) dengan perbandingan laki-laki : perempuan adalah 83% : 17%. (lihat Gambar 1, 2 dan 3.)



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

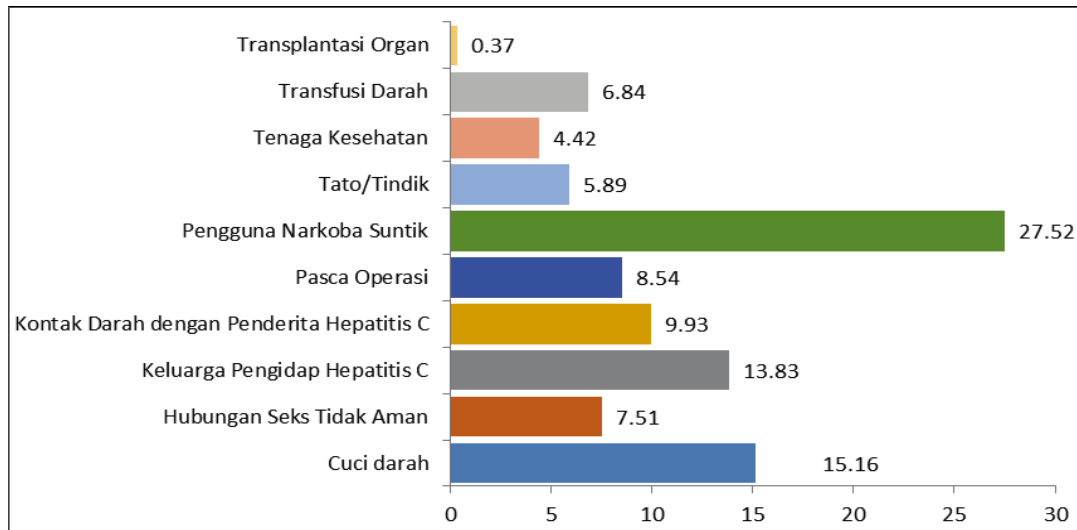


Gambar 2. Distribusi jumlah pemeriksaan dan kasus hepatitis C berdasarkan provinsi tahun 2012 (Hasil surveilans hepatitis C oleh Ditjen P2P)



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

Transmisi VHC terutama melalui paparan media darah dan cairan tubuh yang terkontaminasi virus hepatitis C. Risiko tertular VHC sangat tinggi pada pengguna narkoba suntik (penasun). Penularan VHC melalui praktik medis yang tidak steril juga cukup tinggi. Pada tahun 2000, data WHO menunjukkan adanya 2 juta kasus infeksi hepatitis C baru akibat praktik medis yang tidak aman. Pemberian transfusi produk darah terutama di negara berkembang juga berisiko tinggi tertular virus hepatitis C. Berdasarkan *WHO's Global Database of Blood Safety* diperkirakan 43% produk darah di negara berkembang tidak mendapatkan penapisan virus hepatitis C yang adekuat. Prevalensi transmisi perinatal dari ibu yang tertular hepatitis C ke bayi adalah sebesar 5%. 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. Data faktor risiko dari hasil surveilans oleh Direktorat Jenderal Pengendalian dan Penyehatan Lingkungan pada tahun 2007-2012 dapat dilihat dalam gambar.



Gambar 4. Proporsi (%) faktor risiko kasus hepatitis C positif di semua unit pengumpul data berdasarkan pengakuan pasien (Hasil surveilans hepatitis C oleh Ditjen tahun 2007-2012)

Sebagian besar hepatitis C akut akan menetap dan menjadi hepatitis C kronik. Progresivitas hepatitis C kronik berjalan lambat. Komplikasi yang dapat timbul dari infeksi hepatitis C adalah sirosis hati dan karsinoma sel hati (KSH). Angka mortalitas akibat komplikasi penyakit sirosis hati terkait infeksi hepatitis C kronik sekitar 4% per tahun.

Terapi infeksi VHC kini telah berkembang dengan pesat dengan kehadiran obat *direct-acting antiviral* (DAA) yang memberikan tangkai kesembuhan yang tinggi dan toleransi yang tinggi. DAA terdiri dari kombinasi dua atau lebih obat yang diminum secara oral sehingga lebih memudahkan dibandingkan dengan terapi berbasis interferon. Terdapat beberapa pertimbangan sebelum dapat memulai terapi DAA seperti genotipe virus dan status sirosis pasien. Selain itu, beberapa populasi khusus pada infeksi VHC memerlukan perhatian khusus seperti pada pasien dengan koinfeksi virus lain seperti HIV maupun VHB, pada pasien yang menjalani dialisis, transplantasi organ dan jaringan, serta pada anak dan wanita hamil. Oleh karena itu, pemberian DAA saat ini menjadi kompetensi spesialis penyakit dalam, spesialis penyakit dalam konsultan gastroenterohepatologi atau spesialis anak konsultan gastroenterohepatologi.

## B. Permasalahan

1. Prevalensi infeksi VHC semakin meningkat setiap tahunnya
2. Sebagian besar hepatitis C akut akan menetap menjadi hepatitis C kronik yang merupakan salah satu penyebab utama sirosis dan KHS
3. Seringkali pasien datang dalam keadaan terlambat dengan sirosis dekompensata dan KHS
4. Munculnya resistensi terhadap obat-obat antivirus hepatitis C
5. Keterbatasan pilihan terapi yang ada di berbagai tempat di Indonesia
6. Belum adanya vaksin hepatitis C sehingga penurunan faktor risiko menjadi cara yang paling tepat untuk pencegahan infeksi

## C. Tujuan

### 1. Tujuan Umum

Meningkatkan kapasitas petugas kesehatan dalam tata laksana hepatitis C serta meningkatkan pelayanan kesehatan masyarakat

### 2. Tujuan Khusus

- a. Menurunkan angka morbiditas dan mortalitas pasien yang terinfeksi VHC
- b. Mencegah perkembangan penyakit yaitu sirosis hati dan KHS
- c. Pencegahan transmisi virus melalui penurunan faktor risiko
- d. Membantu dokter dan pelayan kesehatan dalam tata laksana infeksi VHC

## D. Sasaran

1. Seluruh tenaga kesehatan yang melakukan perawatan serta memberikan layanan pengobatan hepatitis C secara komprehensif.
2. Para pengelola program tingkat nasional, provinsi, kabupaten/kota, dan para perencana kesehatan lain yang terlibat dalam program perawatan, dukungan, dan pengobatan hepatitis C.
3. Para pengelola program pengendalian virus hepatitis di tingkat nasional, provinsi, dan kabupaten/kota serta pemangku kebijakan kesehatan lain yang terlibat dalam program pengendalian infeksi hepatitis C sebagai rujukan untuk perencanaan dan pelaksanaan program.



4. Badan dan organisasi yang bekerja sama dengan pemerintah dalam usaha pencegahan dan pengobatan virus hepatitis di Indonesia.

## BAB 2 METODOLOGI

### A. Penelusuran Pustaka dan Telaah Klinis

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

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

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

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

### B. Derajat Rekomendasi

Derajat rekomendasi yang digunakan dalam PNPk ini menggunakan sistem *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE). Derajat rekomendasi dibagi menjadi lemah atau kuat berdasarkan kualitas bukti-bukti yang mendukung dan keseimbangan antara akibat yang diinginkan maupun tidak diinginkan dari suatu langkah tata laksana infeksi VHC. Derajat rekomendasi berdasarkan sistem GRADE dapat dilihat pada Tabel 1.

Terdapat empat determinan untuk rekomendasi kuat, yaitu keseimbangan antara efek yang diinginkan dan tidak diinginkan, kualitas bukti, nilai dan preferensi, dan biaya (alokasi sumber dana). Semakin besar perbedaan antara efek yang diinginkan dan tidak diinginkan, semakin besar kemungkinan rekomendasi kuat diberikan. Semakin tinggi kualitas bukti, semakin mungkin rekomendasi kuat diberikan. Semakin bervariasi nilai-nilai yang berlaku di masyarakat, semakin lemah rekomendasi yang diberikan. Semakin tinggi biaya intervensi, semakin lemah rekomendasi yang diberikan.

Tabel 1. Sistem grading rekomendasi, diadaptasi dari sistem GRADE.

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

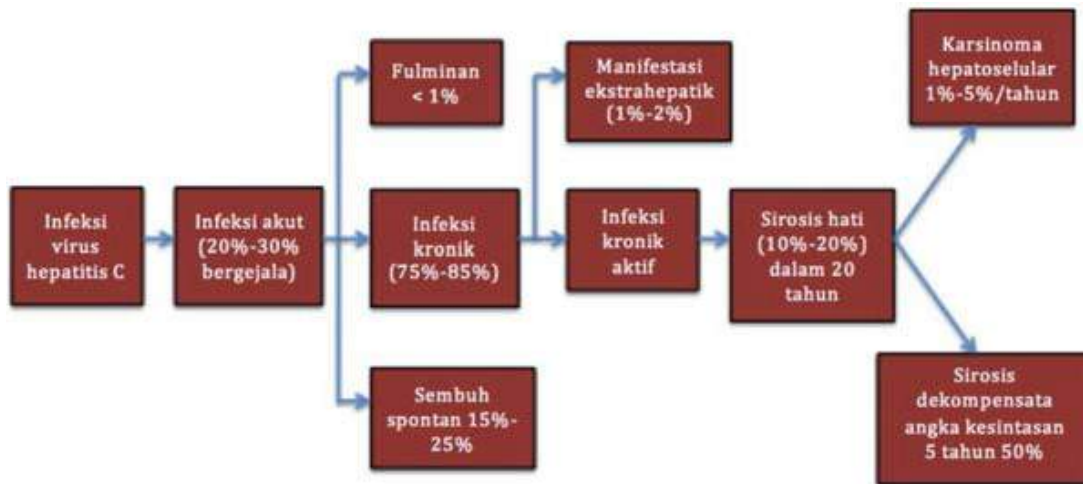
### BAB 3 HASIL DAN PEMBAHASAN

#### A. Perjalanan Penyakit

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

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

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 mellitus tipe 2. 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% pertahun berkembang menjadi karsinomahepatoselular (KHS). Angka mortalitas akibat komplikasi penyakit sirosis hati terkait infeksi hepatitis C kronik sekitar 4% per tahun. Manifestasi ekstra hepatic yang berhubungan dengan keberadaan infeksi hepatitis C kronik adalah krioglobulinemia, *lichen planus*, *porphyria cutaneus tarda*, limfositik sialadenitis dan glomerulonefritis membranosa. Selain itu juga di dapatkan adanya hubungan antara limfoma nonhodgkin dan infeksi hepatitis C kronik.



**Gambar 5.** Perjalanan alamiah infeksi virus hepatitis C

## B. Diagnosis

Diagnosis hepatitis C ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Sebagian besar pasien dengan infeksi kronik VHC baru akan menimbulkan gejala saat kondisi kerusakan hati semakin parah.

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

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

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

1. Pemeriksaan Laboratorium

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

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

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 di perlukan pemeriksaan lanjutan yaitu pemeriksaan RNA VHC.

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

demikian, pemeriksaan RNA VHC kualitatif serta pemeriksaan antigen *core* VHC berpotensi untuk dipakai.

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

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

Tabel 2. Interpretasi hasil anti-HCV dan RNA VHC.

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

2. Penilaian Muatan Virus RNA VHC dan Genotipe Virus

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

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

3. Penilaian Genetik Host

Interleukin 28 B (IL 28 B) merupakan suatu polimorfisme gen yang terletak dekat dengan interferon lambda. Terdapat 3 sub tipe IL 28 B yaitu genotipe CC, genotipe CT dan genotipe TT. Alel mayor dari SNPs IL 28 B tidak hanya dihubungkan dengan respons yang lebih baik pada terapi dengan Peg/IFN/ribavirin namun juga dengan bersihan spontan VHC. Frekuensi alel IL 28 B juga bergantung pada genotipe VHC. Pada infeksi VHC genotipe 1, frekuensi alel mayor lebih rendah daripada pasien yang terinfeksi genotipe 2 atau 3.

Pemeriksaan gen IL 28 B dapat memberikan informasi yang berguna dalam menentukan jenis terapi pada pasien hepatitis C genotipe 1. IL 28 B 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 IL 28 B tidak mutlak diperlukan untuk memulai terapi antivirus.

Distribusi polimorfisme IL 28 B sangat bervariasi pada populasi dunia sehingga hal inilah yang menjelaskan adanya respon terapi yang berbeda-beda antara etnik dan populasi di seluruh dunia. Persentase IL 28 B genotipe CC di Asia Selatan mencapai 65-98% dan Asia Timur mencapai 90-100%. Studi yang dilakukan di RSCM (2013) menunjukkan data IL 28 B pada populasi Indonesia mayoritas memiliki genotipe CC(83,6%).

4. Penilaian 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.

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). 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.

Hasil dari pemeriksaan ini dijabarkan dalam satuan *kilopascals* (kPa). Hasil dari pemeriksaan ini kemudian disetarakan dengan skor METAVIR. Pasien dikatakan fibrosis signifikan (METAVIR  $\geq$  F2) pada 7.9 kPa, fibrosis lanjut (METAVIR  $\geq$  F3) pada  $\geq$  8.8 kPa, dan sirosis (METAVIR  $\geq$  F4) pada  $\geq$  11.7 kPa. Perlu diperhatikan bahwa berbagai alat *transient elastography* dapat memiliki nilai batas yang berbeda-beda.

Pemeriksaan fibrosis secara histologis dilakukan melalui biopsi hati. Biopsi hati merupakan standar emas untuk pemeriksaan gangguan hati dan tes paling spesifik untuk menilai perjalanan, maupun *grading* dan *staging* penyakit hati tertentu.

Beberapa pemeriksaan penanda fibrosis seperti *Aspartate Aminotransferase-Platelet Ratio Index/* APRI, FIBRO SpectII, 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. Pemeriksaan noninvasif yang lazim dilakukan di Indonesia adalah USG, *transientelastography* (fibroscan) dan *Aspartate Aminotransferase-Platelet Ratio Index/APRI*. Berikut adalah formulasi penghitungan skor FIB-4 dan APRI:

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

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

Penggunaan APRI untuk menilai fibrosis bermakna (METAVIR $\geq$ F2) dan sirosis (METAVIR F4) memiliki nilai *cut-off* yang berbeda. Dengan menggunakan strategi ini, pasien dengan nilai APRI diatas *cut-off* tinggi diprioritaskan mendapatkan terapi karena mereka memiliki probabilitas yang besar mengalami sirosis. Sedangkan bagi pasien dengan nilai APRI dibawah *cut-off* rendah, terapi dapat ditunda karena mereka memiliki probabilitas rendah mengalami fibrosis bermakna sehingga perlu dilakukan evaluasi dan penilaian secara berkala. Pada pasien dengan nilai APRI diantara *cut-off* rendah dan tinggi, dianjurkan penilaian ulang setiap 1 atau 2 tahun. Pada praktiknya, *cut-off* rendah akan memberikan nilai sensitivitas yang lebih tinggi, sehingga lebih dianjurkan untuk dipakai. Skor APRI tidak hanya dipakai untuk menilai kebutuhan terapi, tetapi juga dapat digunakan sebagai *follow up* setelah terapi. Berikut adalah table nilai *cut-off* untuk pemeriksaan APRI, DIB4, dan *fibroscan*:

	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	-	-	11-14kPa

Tabel 3. Nilai *cut-off* untuk deteksi sirosis dan fibrosis signifikan.

Diagnosis hepatitis C dapat ditegakkan dari anamnesis, pemeriksaan fisik yang sesuai, dan pemeriksaan penunjang yang meliputi pemeriksaan serologi, pemeriksaan jumlah virus (RNA VHC), USG, transient elastografi, dan biopsi

## C. Terapi

### 1. Evaluasi Pre Terapi

Langkah-langkah evaluasi pre-terapi pada infeksi hepatitis C kronik bertujuan untuk: (1) menemukan hubungan kausal infeksi kronik VHC dengan penyakit hati, (2) melakukan penilaian derajat kerusakan sel hati, (3) menemukan adanya penyakit komorbid atau koinfeksi dan (4) menentukan regimen terapi.

### 2. Tujuan Akhir Terapi

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

Tujuan terapi pada infeksi hepatitis C adalah eradikasi virus hepatitis C dengan harapan mencegah munculnya komplikasi penyakit hati fibrosis, sirosis, karsinoma hepatoselular dan kematian
--

### 3. Indikasi Terapi

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

Terapi perlu diprioritaskan pada pasien dengan fibrosis berat (METAVIR score F3-F4), koinfeksi HIV maupun VHB, kandidat transplantasi hati, rekurensi VHC pasca transplantasi. Terapi VHC diprioritaskan pula pada pasien dengan sindrom metabolik, manifestasi ekstrahepatik, bukti kerusakan organ, dan morbiditas psikososial signifikan. Di samping itu, terlepas dari status fibrosis, pasien yang memiliki risiko tinggi menularkan virus juga menjadi target terapi, misalnya pada pengguna narkoba suntik, homoseksual dengan HIV, narapidana, pekerja seks komersial, wanita yang berpotensi hamil, serta pekerja pelayanan kesehatan.

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

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

Tabel 4. Indikasi terapi infeksi VHC.

Indikasi terapi pada infeksi VHC adalah seluruh pasien hepatitis C kronik baik *naive* maupun gagal terapi dengan penyakit hati kompensata dan dekompensata.

#### 4. Kontraindikasi Terapi

##### Kontraindikasi Ribavirin

Kontraindikasi ribavirin terdiri dari kontraindikasi absolut dan relatif. Kontraindikasi absolut antara lain kehamilan, wanita menyusui, infeksi berat dan gagal jantung yang tidak terkontrol. Sedangkan kontraindikasi relatif ribavirin antara lain Hb <10 mg/dl, kreatinin serum 1,5mg/dl. Berikut adalah kontraindikasi penggunaan ribavirin:




Kondisi	Ribavirin
Kontraindikasi absolut	<ul style="list-style-type: none"><li>- Kehamilan atau penolakan kontrasepsi</li><li>- Wanita menyusui</li><li>- Penyakit penyerta berat, termasuk infeksi berat</li><li>- Gagal jantung yang tidak terkontrol</li><li>- Penyakit paru obstruktif kronik</li><li>- Hipersensitivitas terhadap ribavirin</li><li>- Koadministrasi didanosin</li></ul>
Kontraindikasi relatif	<ul style="list-style-type: none"><li>- Indeks hematologi abnormal(Hb &lt; 10 g/dL, hitung neutrofil &lt; <math>1,5 \times 10^9/L</math>, hitung platelet &lt; <math>90 \times 10^9/L</math>), kreatinin serum &gt; 1,5 mg/dl</li><li>- Hemoglobinopati (anemia sel sabit atau talassemia)</li><li>- Penyakit arteri koroner signifikan</li></ul>









































Tabel 5. Kontraindikasi Penggunaan Peg-interferon alfa dan Ribavirin

#### Kontraindikasi terapi berbasis DAA



































































Terdapat beberapa kontraindikasi atau perhatian khusus pada manajemen terapi berbasis DAA, terutama terkait fungsi hati dan ginjal. Dalam hal ini, setiap regimen yang berbasis sofosbuvir tidak direkomendasikan bila terdapat kondisi gagal ginjal dengan eGFR < 30 ml/menit/ $1,73m^2$ , sementara simeprevir dan elbasvir/grazoprevir dikontraindikasikan pada sirosis *child Pugh* B atau C. Diperlukan kewaspadaan dan perhatian khusus pada penggunaan obat-obatan lain terkait dengan kemungkinan interaksi obat. Berikut adalah rangkuman interaksi DAA dengan penggunaan obat-obatan:

Keterangan:

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

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

Gambar 6. Interaksi penting DAA

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

Gambar 7. Interaksi DAA dengan Obat Dislipidemia

Nama Obat	Simeprevir	Daclatasvir	Sofosbuvir	Sofosbuvir/ Ledipasvir	Elbasvir/ Grazoprevir	Sofosbuvir/ Velpatasvir	
Anti depresan	Amitriptilin						
	Citalopram						
	Duloxetine						
	Escitalopram						
	Fluoxetine						
	Paroxetine						
	Sertralin						
	Trazodon						
	Trimipramin						
	Venlafaxin						
Antipsikotik	Amisulpirid						
	Aripiprazol						
	Chlorpromazin						
	Clozapin						
	Flupentixol						
	Haloperidol						
	Olanzapin						
	Quetiapin						
	Risperidon						

Gambar 8. Interaksi DAA dengan Obat Sistem Saraf Pusat

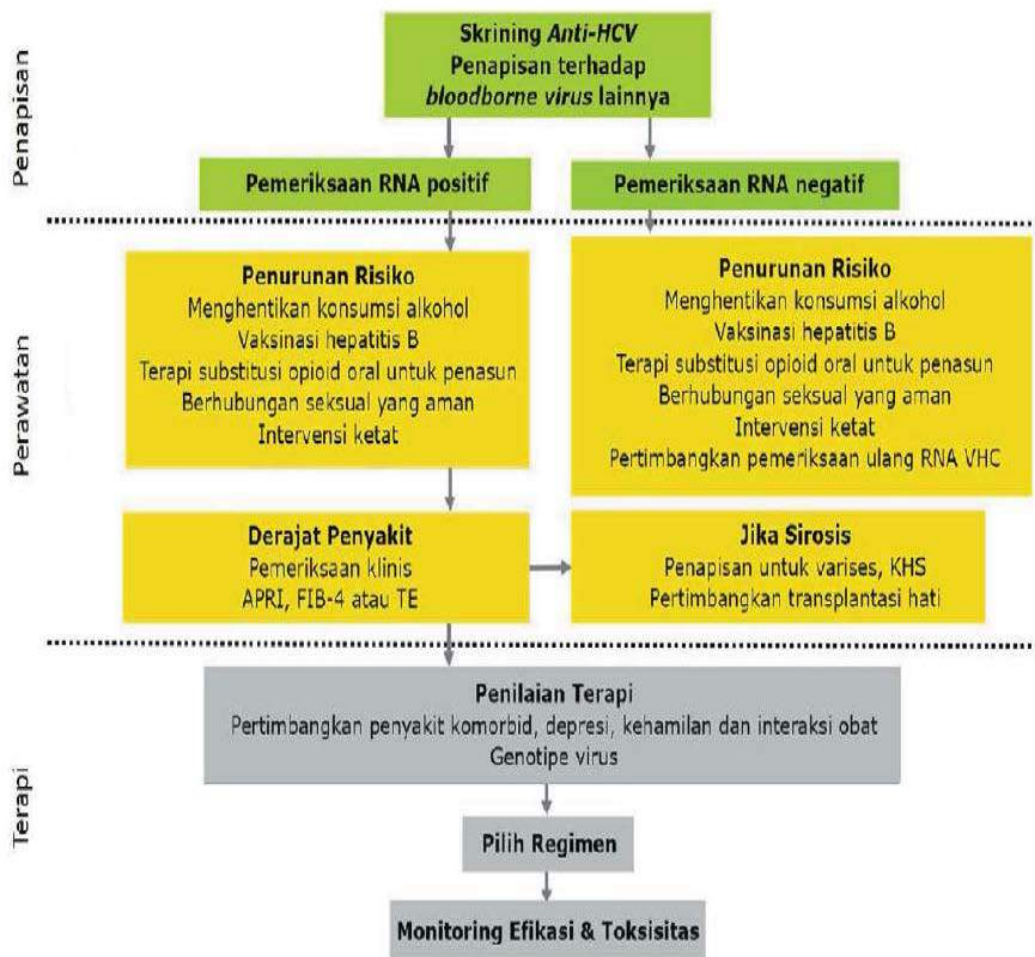
Nama Obat		Simeprevir	Daclatasvir	Sofosbuvir	Sofosbuvir/ Ledipasvir	Elbasvir/ Grazoprevir	Sofosbuvir/ Velpatasvir
Anti aritmia	Amiodaron						
	Digoksin						
	Flecainid						
Antiplatelet Antikoagulan	Clopidogrel						
	Dabigatran						
	Warfarin						
	Ticagrelor						
Penyekat beta	Atenolol						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

Gambar 9. Interaksi DAA dengan Obat Kardiovaskular



5. Alur Tata laksana Pasien Hepatitis C

Terdapat sejumlah pertimbangan klinis yang penting dalam manajemen pasien dengan infeksi hepatitis C kronik. Hal-hal tersebut akan mempengaruhi pemilihan regimen tata laksana dan pemantauan efek samping terkait. Berikut adalah alur tata laksana pasien untuk memandu klinisi dan pembuat kebijakan dalam mengidentifikasi faktor-faktor yang memengaruhi pilihan terapi.



Gambar 10. Alur Tata laksana Hepatitis C pada Populasi Dewasa

6. Pilihan Terapi

Dalam kurun waktu 10 tahun terakhir, pilihan terapi standar untuk hepatitis C kronik adalah terapi kombinasi antara *Pegylated Interferon- $\alpha$ 1* (Peg-IFN) dan ribavirin (RBV). Terapi ini memberikan hasil yang kurang memuaskan pada pasien dengan genotipe 1 karena hanya 40-50% pasien yang berhasil mencapai *sustained*

*virological respons* (SVR24) sedangkan pada genotipe 2 dan 3 sekitar 80% dapat mencapai SVR 24.

Kemajuan yang dicapai pada terapi hepatitis C kronik adalah penemuan agen *direct acting antiviral* (DAA). DAA yang pertama kali dipakai di Indonesia adalah boceprevir, yang merupakan kelompok obat generasi pertama. Pada awalnya, boceprevir diberikan sebagai tambahan bagi kelompok pasien yang tidak merespons terapi peg-IFN dan ribavirin. Seiring dengan perkembangan DAA, muncul kelompok DAA generasi baru, yaitu simeprevir, sofosbuvir, ledipasvir, daclatasvir, elbasvir, dan grazoprevir. Obat-obat ini memiliki angka SVR 12 yang lebih tinggi dibandingkan dengan terapi berbasis interferon, waktu pengobatan yang lebih singkat, tersedia dalam sediaan oral dan memiliki efek samping yang lebih sedikit.

Pilihan terapi utama pada infeksi VHC adalah kombinasi DAA dengan SVR12 yang tinggi dan efek samping yang minimal

#### 7. Terapi dengan direct acting antiviral

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

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

Kelompok kedua merupakan NS5A *protein inhibitor* (berakhiran-*asvir*), terbagi atas dua generasi, yaitu generasi pertama dengan

*barrier* genetik menengah yang terdiri atas daclatasvir, ledipasvir, dan ombitasvir; dan generasi kedua dengan aktivitas pan-genotipik dan *barrier* genetik tinggi yang terdiri atas elbasvir, velpatasvir, dan odalasvir.

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

<b>Nama Obat</b>	<b>Golongan Obat</b>	<b>Dosis</b>	<b>Ekskresi</b>	<b>Efek Samping</b>
<b>Simeprevir</b>	NS3/4A inhibitor	150 mg	100% feses	Mual, ruam, gatal, dispnea, peningkatan bilirubin darah, fotosensitif
<b>Grazoprevir</b>	NS3/4A inhibitor	100 mg	1% urin 99% feses	<i>Fatigue</i> , sakit kepala, mual
<b>Ledipasvir</b>	NS5A inhibitor	90 mg	1% urin 99% feses	<i>Fatigue</i> , sakit kepala
<b>Daclatasvir</b>	NS5A inhibitor	60 mg	10% urin 90% feses	<i>Fatigue</i> , sakit kepala, mual, diare
<b>Elbasvir</b>	NS5A inhibitor	50 mg	1% urin 99% feses	<i>Fatigue</i> , sakit kepala, mual
<b>Velpatasvir</b>	NS5A inhibitor	100 mg	94% urin 0,4% feses	<i>Fatigue</i> , sakit kepala, mual, anemia
<b>Sofosbuvir</b>	NS5B inhibitor	400 mg	80% urin 15% feses	<i>Fatigue</i> , sakit kepala, demam

Tabel 6. Profil Farmakologis DAA

Terkait dengan barrier resistensinya, regimen DAA berhadapan dengan risiko resistensi apabila diberikan pada kelompok yang terinfeksi oleh varian khusus yang dikenal sebagai *resistant associated variants (RAV)*. Pada NS3/4A inhibitor, varian yang memiliki substitusi Q80K dikaitkan memiliki potensi resistensi atau kegagalan terapi yang lebih tinggi. Demikian pula halnya dengan inhibitor NS5A yang berhadapan dengan risiko resistensi akibat substitusi M28T, Q30R, L31M/V, dan Y93H/N untuk infeksi virus genotipe 1, dimana RAV ini juga dapat mempengaruhi respons terapi. Dengan demikian, pada setiap kasus kecurigaan resistensi atau kegagalan terapi dengan regimen DAA, diperlukan pemeriksaan resistensi genotipik. Hasil pemeriksaan ini akan dijadikan sebagai pertimbangan untuk modifikasi terapi, baik melalui pemanjangan durasi, penambahan agen lain terutama ribavirin, maupun substitusi regimen.

8. Pemilihan Regimen Terapi secara umum

Sofosbuvir + Simeprevir

Penggunaan sofosbuvir (400 mg) dan simeprevir (150 mg) diteliti dalam uji fase IIB COSMOS untuk infeksi genotipe 1. Pada kohort kedua, 87 pasien naïve dan *null responders* PegIFN dan ribavirin METAVIRF3-F4 diterapi selama 12 atau 24 minggu, dengan atau tanpa ribavirin. Hasil yang didapat yaitu SVR 12 pada 93% dan 93% pasien dengan atau tanpa ribavirin berturut-turut. Sedangkan pada terapi selama 24 minggu, SVR 12 dicapai pada 93% dan 100% pasien dengan atau tanpa ribavirin. Data dari studi TRIO menunjukkan SVR 12 pada 88% pasien naïve tanpa sirosis dan 75% pasien naïve dengan sirosis, serta SVR12 pada 87% dan 76% pada pasien yang sudah mendapatkan terapi tanpa sirosis dan dengan sirosis, berturut-turut.

Studi COSMOS mengenai sofosbuvir dan simeprevir telah dilakukan, dan pada kohort pertama, 80 pasien *null responders* PegIFN dan ribavirin METAVIRF0-F2 diterapi selama 12 atau 24 minggu, dengan atau tanpa ribavirin. Hasil yang didapat yaitu SVR12 pada 96% dan 93% pasien dengan atau tanpa ribavirin berturut-turut. Sedangkan pada terapi selama 24 minggu, SVR 12 dicapai pada 79% dan 93% pasien dengan atau tanpa ribavirin. Studi TRIO menunjukkan hasil SVR 12 pada 87% dan 76% pada

pasien yang sudah mendapatkan terapi tanpa sirosis dan dengan sirosis, berturut-turut.

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

Sofosbuvir + Ledipasvir ( $\pm$  Ribavirin)

Ledipasvir adalah NS5A *inhibitor* dengan aktivitas antiviral terhadap VHC genotipe 1. Sedangkan sofosbuvir merupakan *nucleotide polymerase inhibitor* yang memiliki aktivitas antiviral terhadap VHC seluruh genotipe. Setelah uji fase 2, Studi ION-1 dilakukan dengan jumlah sampel 865 orang. Dilakukan pemberian kombinasi dosis tetap ledipasvir (90 mg) dan sofosbuvir (400 mg) dengan atau tanpa ribavirin selama 12 atau 24 minggu kepada pasien naïve VHC genotipe 1. Sejumlah 67% pasien terinfeksi genotipe 1a, 70% memiliki genotipe non-CCIL28B, dan 16% memiliki sirosis. Hanya 3 orang yang mengalami kegagalan virologis. Terapi 12 minggu kombinasi dosis tetap ledipasvir/sofosbuvir dengan atau tanpa ribavirin menghasilkan SVR 12 97% dan 99% berturut-turut. Kemudian, terapi 24 minggu kombinasi dosis tetap ledipasvir/sofosbuvir dengan atau tanpa ribavirin menghasilkan SVR 12 99% dan 98%. Dari seluruhnya, hanya 6 pasien yang mengalami efek samping yaitu selulitis, nyeri dada, gastroenteritis, fraktur lengan, nyeri dada non-kardiak, dan pneumonia.

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

96,4% atau 100% berturut-turut, pada pasien naïve VHC genotipe 1.

Studi ION-2 dengan sampel 440 orang terinfeksi genotipe 1 yang tidak mencapai SVR 12 setelah terapi PegIFN dan ribavirin dengan atau tanpa *protease inhibitor*, diberikan kombinasi ledipasvir (90 mg) dan sofosbuvir (400 mg) dengan atau tanpa ribavirin selama 12 atau 24 minggu. Sejumlah 52% pasien sudah mendapatkan terapi *protease inhibitor* sebelumnya. Dari total 440 pasien, 55,7% merupakan *relapsers* dan 44,3% merupakan *null responders*. Terapi dengan ledipasvir/sofosbuvir dengan atau tanpa ribavirin selama 12 minggu menghasilkan SVR 12 pada 96% atau 94% pasien berturut-turut. Sedangkan terapi dengan ledipasvir/sofosbuvir dengan atau tanpa ribavirin selama 24 minggu menghasilkan SVR 12 pada 99% atau 99% pasien. Sebelas orang mengalami *relapse* dengan 6 diantaranya memiliki *NS5A RAV (Resistant associated variants)* VHC pada awal terapi. Tidak ada efek samping berat ditemukan. Pada pasien dengan sirosis dekompensata, ribavirin digunakan untuk mencapai SVR 12. Studi lain di Jepang juga menunjukkan terapi kombinasi ledipasvir/sofosbuvir selama 12 minggu dengan atau tanpa ribavirin pada pasien yang sudah mendapatkan terapi sebelumnya menghasilkan SVR 12 pada 100% atau 100% pasien berturut-turut.

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

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

pasien VHC genotipe 4, pasien *naive* (1orang dengan sirosis) menunjukkan hasil SVR 12 mencapai 95%.

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

Sofosbuvir + Daclatasvir ( $\pm$  Ribavirin)

Kombinasi sofosbuvir (400 mg) dan daclatasvir (60 mg) selama 12 minggu sudah dipublikasikan pada studi fase IIb pasien tanpa sirosis dengan infeksi genotipe 1. Dengan durasi 24 minggu, tercapai SVR 12 pada 100% pasien *naive*, baik dengan atau tanpa ribavirin. Sedangkan dalam fase IIb pada pasien yang gagal dengan terapi pegIFN, ribavirin, dengan telaprevir atau boceprevir, dicapai SVR 12 100% dan 95%, tanpa atau dengan ribavirin. Dengan terapi selama 12 minggu, SVR 12 dicapai pada 98% pasien *naive* tanpa menggunakan ribavirin. Sofosbuvir dan daclatasvir juga menjadi alternatif regimen pada terapi genotipe 2, diberikan selama 24 minggu, dan berhubungan dengan angka SVR 12 yang tinggi yaitu 96%.

Sebagai alternatif terapi infeksi genotipe 3, sofosbuvir juga dapat dikombinasikan dengan daclatasvir 60 mg per hari selama 12 minggu. Studi ALLY3 pada 101 pasien *naive* menunjukkan bahwa kombinasi terapi ini memberikan hasil SVR 12 sebesar 90%, ditemukan lebih baik pada pasien tanpa sirosis (97% pada F0-F3) dibandingkan pasien sirosis (58% pada F4). Oleh karena itu, terapi direkomendasikan untuk diperpanjang hingga 24 minggu pada pasien sirosis, dengan atau tanpa ribavirin.

Sofosbuvir 400 mg dan daclatasvir 60 mg dapat diberikan selama 12 minggu pada pasien tanpa sirosis infeksi genotipe 3 yang memiliki riwayat pengobatan sebelumnya, dengan SVR 12 sebesar 91,5%. Apabila pasien mengalami sirosis, dengan strategi terapi serupa hanya ditemukan SVR 12 pada 62,2-73,7% pasien. Oleh

karena itu, sofosbuvir dan daclatasvir perlu dikombinasikan dengan ribavirin sesuai berat badan, untuk diberikan selama 24 minggu. Penambahan ribavirin pada pasien tanpa sirosis dapat meningkatkan SVR 12 hingga 100%, sedangkan pada pasien sirosis dapat meningkatkan SVR 12 hingga 89,5%. Secara *in vitro*, kombinasi sofosbuvir dan daclatasvir juga memiliki efektivitas yang baik terhadap genotipe 1 dan 4. Sehingga studi terhadap pasien dengan infeksi VHC genotype 1 dapat diekstrapolasikan terhadap pasien dengan infeksi VHC genotype 4.

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

Grazoprevir + Elbasvir ( $\pm$  Ribavirin)

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

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

Hasil ini mendukung penelitian sebelumnya yaitu studi C-WORTHY yang melibatkan pasien dengan monoinfeksi VHC dan koinfeksi VHC/HIV. Pada studi ini didapatkan hasil SVR 12 pada 92% pasien genotipe 1a dan 95% pasien genotipe 1b *naïve* tanpa sirosis. Keberadaan NS5A RAS pada pasien dengan infeksi genotipe 1a



sangat mengurangi SVR 12 terapi grazoprevir/elbasvir.<sup>43</sup> Hasil SVR 12 terapi grazoprevir/elbasvir selama 12 minggu berbeda signifikan yaitu 58% pada pasien terinfeksi genotipe 1a dengan NS5A RAV dan 99% pada pasien tanpa NS5A RAV, terlebih pada kelompok dengan kadar RNA VHC tinggi ( $\geq 800.000$  IU/ml).<sup>19,44</sup> Apabila diketahui adanya NS5A RAV pada pasien yang terinfeksi genotipe 1a maka durasi terapi disarankan menjadi 16 minggu dan disertai ribavirin. Hal ini berdasarkan hasil uji fase 2 dan 3 terapi grazoprevir/elbasvir dan ribavirin selama 16 atau 18 minggu yang menunjukkan SVR 12 mencapai 100% pada pasien yang terinfeksi genotipe 1 dengan NS5A RAV.

Pada studi fase 2C-SALVAGE, grazoprevir (100 mg), elbasvir (50 mg), dan ribavirin diberikan pada pasien terinfeksi VHC genotipe 1 yang gagal dengan terapi PegIFN dan ribavirin serta *protease inhibitor* generasi awal. Hasilnya yaitu SVR 12 pada 96,2% pasien dengan 3 orang mengalami *relapse* pada minggu ke-8 sesudah terapi. Ketiga pasien yang mengalami *relapse* memiliki RAV pada awal terapi yang terdeteksi kembali saat *relapse*.

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

#### Sofosbuvir + Velpatasvir ( $\pm$ Ribavirin)

Pemberian kombinasi sofosbuvir (400 mg) dan velpatasvir (100mg) selama 12 minggu telah disetujui FDA sebagai modalitas terapi pasien *naive* hepatitis C genotipe 1. Pada studi ASTRAL-1, pemberian sofosbuvir/velpatasvir selama 12 minggu genotipe 1, 2, 4, 5, dan 6. Pada 328 pasien genotipe 1, sebanyak 323 pasien mencapai SVR 12 dan tidak ditemukan perbedaan bermakna antar

subgenotipe (98% 1a dan 99% 1b). Dari 121 pasien seluruh genotipe dengan sirosis, 120 pasien mencapai SVR 12 (99%). Tidak ditemukan perbedaan bermakna mengenai efek samping serius jika dibandingkan dengan plasebo.

Pada studi ASTRAL-2, peneliti membandingkan pemberian 12 minggu sofosbuvir/velpatasvir dengan 12 minggu sofosbuvir/ribavirin pada 226 pasien *naive* atau gagal terapi dengan atau tanpa sirosis. Hasil yang didapat menunjukkan sofosbuvir/velpatasvir lebih unggul dalam efikasi pencapaian SVR 12 (99% dibandingkan 94%).<sup>47</sup> Studi ASTRAL-1 juga meneliti 104 pasien genotipe 2 *naive* dan gagal terapi dengan atau tanpa sirosis. Hasil yang didapat adalah pencapaian SVR 12 pada semua pasien.<sup>46</sup> *Pooled analysis* dari studi ASTRAL-1 dan -2 memberikan hasil SVR 12 100% pada pasien sirosis (29/29) dan 99% pada pasien *naive* (194/195). Keberadaan RAV pada penelitian ini tidak berhubungan dengan kegagalan virologis.

Pemberian sofosbuvir/velpatasvir untuk pasien genotipe 3 juga sudah disetujui FDA berdasarkan studi ASTRAL-3. Studi ini membandingkan sofosbuvir/velpatasvir 12 minggu dengan sofosbuvir/ribavirin 24 minggu pada 552 pasien *naive* dan gagal terapi dengan atau tanpa sirosis. Hasil SVR 12 yang dicapai pada pasien *naive* tanpa sirosis adalah 98% (160/163), sedangkan pada pasien dengan sirosis dicapai SVR 12 93% (40/43). Dari 250 pasien yang mendapat sofosbuvir/velpatasvir, sebanyak 43 pasien (16%) memiliki RAV NS5A diawal terapi, dimana 88% mencapai SVR 12 dibandingkan dengan SVR 12 97% pada pasien tanpa polimorfisme. Studi ASTRAL-1 juga memasukkan 64 pasien dengan genotipe 4 *naive* tanpa sirosis. Hasil yang dicapai adalah SVR 12 pada seluruh pasien (100%). Kombinasi sofosbuvir/velpatasvir juga disetujui sebagai terapi genotipe 5 dan 6 berdasarkan studi ASTRAL-1 dimana 96% pasien genotipe 5 (23/24) dan 100% pasien genotipe 6 (38/38) berhasil mencapai SVR 12.

## 9. Pemilihan Terapi pada Pasien dengan Sirosis

### Sirosis Hati Kompensata

Pemberian terapi anti virus direkomendasikan bagi pasien hepatitis C kronik yang telah menderita sirosis hati selama tidak ada

kontraindikasi pemberian antivirus. Hal ini bertujuan untuk mencapai SVR 12 dan menurunkan insidensi terjadinya berbagai macam komplikasi akibat sirosis hati. Studi yang ada menunjukkan tercapainya SVR 12 pada pasien sirosis hati kompensata, menurunkan insidensi terjadinya sirosis hati dekompensata, dan karsinoma hepatoselular. Meskipun demikian, peluang untuk mencapai SVR 12 lebih rendah pada pasien dengan sirosis hati dibandingkan pada pasien non-sirosis. Adapun pemberian jenis, dosis, dan durasi terapi pada pasien hepatitis C dengan sirosis hati disesuaikan dengan genotipe virus.

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.

Sirosis Hati Dekompensata

Terapi dengan Regimen DAA

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

Pada infeksi VHC genotipe 1, studi SOLAR menunjukkan bahwa kombinasi sofosbuvir dan ledipasvir dapat memberikan hasil SVR 12 sebesar 80-90% namun menurun hingga 70% pada pasien dengan skor Child Pugh C. Di samping itu, pada studi yang sama ditemukan pula bahwa terdapat peningkatan skor MELD sebanyak 2 poin pada 40-50% pasien, namun ditemukan perburukan pada 5-

10% pasien. Secara umum, sofosbuvir dan ledipasvir dikombinasikan dengan ribavirin, dapat digunakan pada sirosis dekompensata genotipe 1, 4, 5, dan 6.

Studi mengenai kombinasi sofosbuvir dan simeprevir pada pasien sirosis dekompensata akibat infeksi VHC genotipe 1 menunjukkan capaian SVR 12 sebesar kurang lebih 80%. Meskipun demikian, kadar simeprevir dapat mengalami peningkatan *area under the curve* yang signifikan pada kondisi dekompensata, sehingga pemakaian simeprevir tidak direkomendasikan. Peg-IFN dan elbasvir/grazoprevir dalam hal ini juga dikontraindikasikan penggunaannya untuk sirosis dekompensata.

Untuk infeksi VHC genotipe 2, belum diketahui apakah penggunaan ribavirin dapat meningkatkan SVR 12, hanya saja tetap disinyalir bahwa respons terapi dengan sofosbuvir dan ribavirin setara dengan kelompok lain pada umumnya. Pada umumnya, terapi sofosbuvir dan daclatasvir/velpatasvir lebih direkomendasikan.

Studi ALLY-1 memperlihatkan bahwa kombinasi isofosbuvir, daclatasvir, dan ribavirin memberikan SVR 12 sebesar 76% pada pasien genotipe 1a, 100% pada pasien genotipe 1b, 80% pada genotipe 2, 83% pada genotipe 3, dan 100% pada genotipe 4. Afdhal, et al. meneliti mengenai penggunaan DAA bagi pasien dengan infeksi VHC genotipe 3. Dengan menggunakan kombinasi isofosbuvir dan daclatasvir, diperoleh SVR 12 yang lebih tinggi (70%) bila dibandingkan dengan sofosbuvir dan ledipasvir (60%). Kombinasi terapi ini juga dapat digunakan untuk infeksi genotipe 5 maupun 6. Studi ASTRAL-4 menggunakan regimen sofosbuvir/velpatasvir dengan atau tanpa ribavirin terbukti memberikan hasil yang memuaskan pada populasi dengan sirosis dekompensata. Hasil terapi terbaik diperoleh dengan regimen sofosbuvir/velpatasvir dan ribavirin selama 12 minggu, yaitu 94% untuk genotipe 1a, 100% untuk genotipe 1b, 2, dan 4, dan 85% untuk genotipe 3.

Berikut adalah rangkuman pemilihan regimen DAA:

Terapi Hepatitis C (DAA): Tanpa sirosis

GT	SOF/LED	SOF,DAC	SOF,SIM	ELB/GRA	SOF/VEL
1	12	12	12	12* 16 (+RBV)**	12
2	12	12	-	-	12
3	-	12	-	-	12
4	12	12	12	12 16 (+RBV)**	12
5	12	12	-	-	12
6	12	12	-	-	12

\*Diberikan kepada pasien yang bukan NS5A RAV genotipe 1a

\*\*Diberikan kepada pasien dengan NS5A RAV genotipe 1a

Terapi Hepatitis C (DAA): Sirosis kompensata

GT	SOV, RBV	SOF/LED	SOF,DAC	SOF,SIM	ELB/GRA	SOF/VEL
1	-	12 (+RBV) 24 (-RBV)	12 (+RBV) 24 (-RBV)	12 (+RBV) 24 (-RBV)	12* 16 (+RBV)**	12
2	16-24	12	12	-	-	12
3	24	-	24 (+/-RBV)	-	-	12 (+RBV)
4	-	12 (+RBV) 24 (-RBV)	12 (+RBV) 24 (-RBV)	12 (+RBV) 24 (-RBV)	12* 16 (+RBV)**	12
5	-	12 (+RBV) 24 (-RBV)	12 (+RBV) 24 (-RBV)	-	-	12
6	-	12 (+RBV) 24 (-RBV)	12 (+RBV) 24 (-RBV)	-	-	12

\*Diberikan kepada pasien yang bukan NS5A RAV genotipe 1a

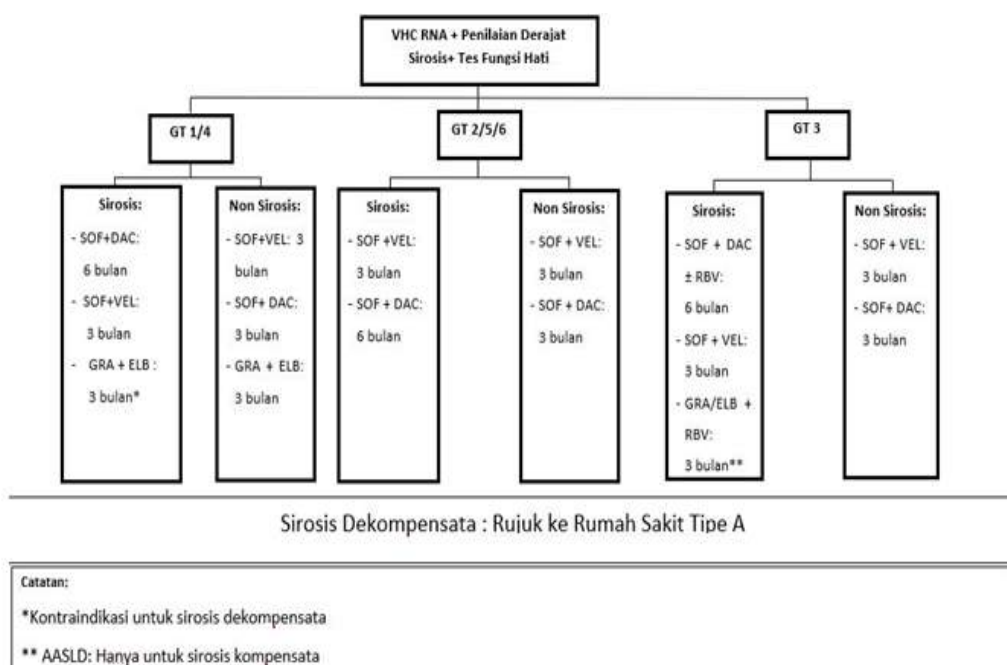
\*\*Diberikan kepada pasien dengan NS5A RAV genotipe 1a

Terapi Hepatitis C (DAA): Sirosis dekompensata

GT	SOF, LED	SOF,DAC	SOF,SIM	ELB/GRA	SOF,VEL
1	12 (+RBV) 24 (-RBV)	12 (+RBV) 24 (-RBV)	KontraIndikasi	KontraIndikasi	12 (+RBV) 24 (-RBV)
2	-	12 (+RBV) 24 (-RBV)			12 (+RBV) 24 (-RBV)
3	-	24 (+/-RBV)			24 (+/-RBV)
4	12 (+RBV) 24 (-RBV)	12 (+RBV) 24 (-RBV)			12 (+RBV) 24 (-RBV)
5	12 (+RBV) 24 (-RBV)	12 (+RBV) 24 (-RBV)			12 (+RBV) 24 (-RBV)
6	12 (+RBV) 24 (-RBV)	12 (+RBV) 24 (-RBV)			12 (+RBV) 24 (-RBV)

10. Alur Terapi Hepatitis C

Untuk memudahkan terapi hepatitis C pada fasilitas kesehatan, maka alur pemberian terapi dikhususkan pada terapi berbasis sofosbuvir dengan kombinasi daclatasvir, simeprevir maupun ribavirin.



Gambar 11. Alur Pemberian Terapi VHC

#### 11. Terapi Hepatitis Akut

Sebagian besar pasien hepatitis C akut adalah asimtomatik. Tata laksana hepatitis C akut dapat ditunda sampai 12-16 minggu untuk menunggu terjadinya resolusi spontan terutama pada pasien hepatitis C akut yang simtomatik. Namun apabila tidak diterapi, sebanyak 50-90% cenderung akan berlanjut menjadi kronis. Oleh karenanya, terapi antivirus harus dipertimbangkan untuk mencegah progresi hepatitis C akut menjadi kronis.

Waktu yang ideal untuk memulai terapi saat ini masih belum dapat ditentukan. Pasien dengan infeksi VHC akut dapat diterapi menggunakan regimen sofosbuvir/ledipasvir (genotipe 1, 4, 5, atau 6), sofosbuvir/daclatasvir (semua genotipe), dan sofosbuvir/velpatasvir (semua genotipe) selama 8 minggu. Hasil SVR yang tinggi (>90%) dilaporkan pada sejumlah studi kecil menggunakan regimen berbasis sofosbuvir.

Selain itu tidak ada bukti yang menunjukkan perlunya terapi antivirus sebagai profilaksis paska pajanan apabila memang tidak ditemukan bukti adanya transmisi VHC.

#### 12. Monitoring Keberhasilan Terapi

Pemantauan keberhasilan terapi harus dilakukan dengan pengukuran kadar RNA VHC. Pengukuran ini sebaiknya dilakukan pada waktu yang spesifik. Teknik *realtime*-PCR dengan nilai deteksi terendah adalah <15IU/mL, digunakan untuk memantau kadar RNA VHC.

#### 13. Penilaian Efek Samping dan Antisipasi Efek Samping Obat

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

Pada genotipe 1, salah satu pilihan terapi yang dapat digunakan adalah grazoprevir dan elbasvir. Keamanan kedua obat ini diuji melalui beberapa studi yang melibatkan 1700 subjek dengan infeksi virus hepatitis C kronik dengan atau tanpa sirosis. Dari studi-studi ini didapatkan bahwa efek samping yang sering timbul pada penggunaan grazoprevir dan elbasvir selama 12 minggu adalah

*fatigue* (7%), sakit kepala (7%), mual (5%), insomnia (5%), dan diare (5%). Sedangkan efek samping yang sering timbul pada penggunaan grazoprevir dan elbasvir ditambahkan dengan RBV selama 16 minggu antara lain anemia (8%) dan sakit kepala (6%). Selain itu, efek samping lain yang dapat timbul antara lain *fatigue*, dispnea, pruritus, nyeri perut, depresi, dan arthralgia namun dengan persentase yang lebih kecil.

14. Faktor yang Berperan Terhadap Keberhasilan Terapi  
Kepatuhan Pasien

Kepatuhan pasien dalam menjalankan terapi antivirus akan meningkatkan angka keberhasilan mencapai SVR 12/24. Oleh karena itu sebelum memulai pemberian terapi antiviral harus diberikan edukasi terlebih dahulu kepada pasien mengenai jadwal pengobatan dan berbagai efek samping yang dapat muncul selama terapi antivirus diberikan. Pasien juga dihimbau untuk rutin kontrol ke dokter untuk memantau efek samping obat dan mencegah terjadinya putus obat akibat timbulnya efek samping yang tidak diinginkan. Untuk meningkatkan angka kepatuhan pasien diperlukan kerjasama tim multidisiplin meliputi dokter internist, perawat, dokter kejiwaan, dukungan sosial (keluarga, teman). Terutama bagi pasien dari golongan sosial ekonomi lemah dan penggunaan narkoba, dukungan sosial dan konsultasi kejiwaan sangat menentukan keberhasilan terapi antivirus. Akses konsultasi dokter dan kemudahan mendapatkan pelayanan medis juga akan membantu meningkatkan keberhasilan terapi antivirus.

15. Monitoring Post Terapi Pada Pasien yang Telah Berhasil Mencapai SVR 12

Pasien hepatitis C kronik non-sirosis yang berhasil mencapai SVR maka perlu dilakukan pemeriksaan RNA VHC 12 minggu pasca terapi dengan DAA. Jika didapatkan nilai RNA VHC negatif maka dinyatakan bebas infeksi VHC dan tidak perlu dilakukan pemeriksaan RNA VHC lagi.

Pasien hepatitis C kronik dengan sirosis yang berhasil mencapai SVR 12 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

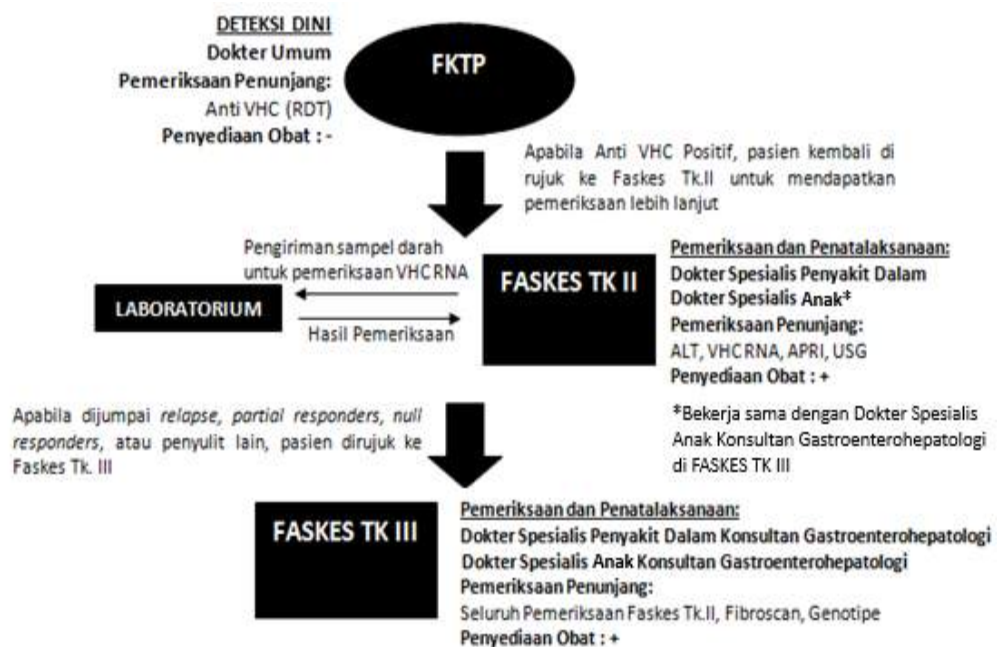


esofagus pra-terapi. Evaluasi kemungkinan terjadinya infeksi ulang dapat dilakukan apabila pasien berisiko tinggi untuk terinfeksi hepatitis C kembali.

16. Follow Up Pasien yang Belum Mendapatkan Terapi Maupun Gagal Terapi

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

17. Alur Rujukan Infeksi VHC



Berikut adalah alur rujukan untuk pasien dengan infeksi VHC kronik:

Gambar 12. Alur Rujukan Hepatitis C

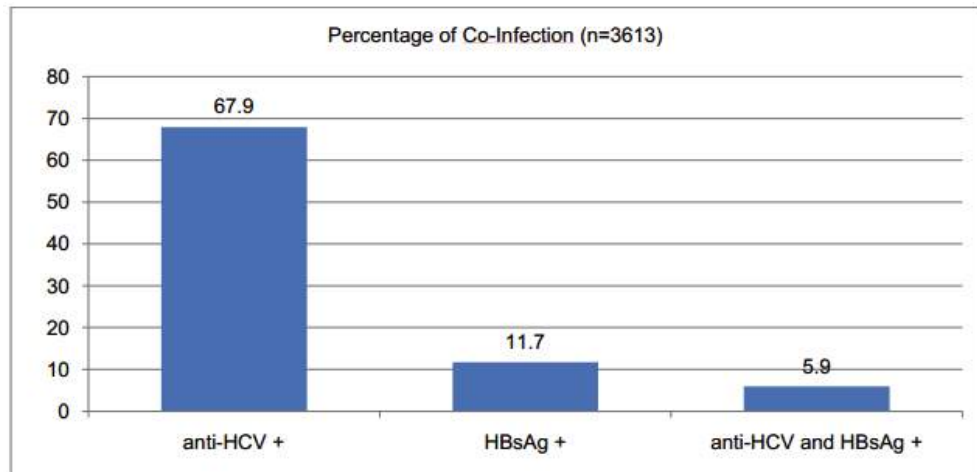
## 18. Terapi pada Populasi Khusus

### a. Pasien dengan Koinfeksi VHC-HIV

Infeksi virus hepatitis C (VHC) telah menjadi salah satu ancaman terbesar terhadap kesintasan pasien dengan infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), yang telah mendapatkan terapi antiretroviral (ARV). Pasien dengan koinfeksi VHC-HIV umumnya mengalami progresi fibrosis yang lebih cepat serta risiko dekompensasi hati yang lebih besar. Adanya kesamaan moda transmisi antara VHC dan HIV menyebabkan tingginya prevalensi koinfeksi VHC dan HIV. Transmisi VHC yang paling efisien adalah melalui darah, dengan kemampuan penyebaran tersebut 10 kali lebih efektif dibandingkan transmisi HIV. Hal ini menyebabkan tingginya angka koinfeksi VHC-HIV pada penasun (90%). Dengan demikian, diperlukan skrining rutin HIV pada semua pasien dengan infeksi hepatitis C kronik, termasuk penilaian risiko pajanan.

Data pada tahun 2010 menunjukkan 1/3 dari populasi pasien dengan infeksi HIV di Amerika Serikat juga terinfeksi VHC. Data tersebut juga menunjukkan total 7 juta pasien dengan koinfeksi VHC dan HIV diseluruh dunia. Laporan dari *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) pada tahun 2013 menunjukkan hal serupa, dengan 25% dari pasien pengidap HIV di Amerika Serikat mengalami koinfeksi dengan VHC dan 80% dari pasien pengidap HIV yang menggunakan narkoba suntik mengalami koinfeksi dengan VHC. Studi lain yang dilakukan oleh Ponagmi, *et al* terhadap 1487 pasien dengan HIV di India Selatan menunjukkan angka kejadian koinfeksi yang lebih rendah, yaitu 3,02%, dengan mayoritas genotip virus hepatitis C adalah genotipe 1. Beberapa studi di Eropa dan Amerika Serikat menunjukkan prevalensi koinfeksi VHC-HIV berkisar antara 30-50%.

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

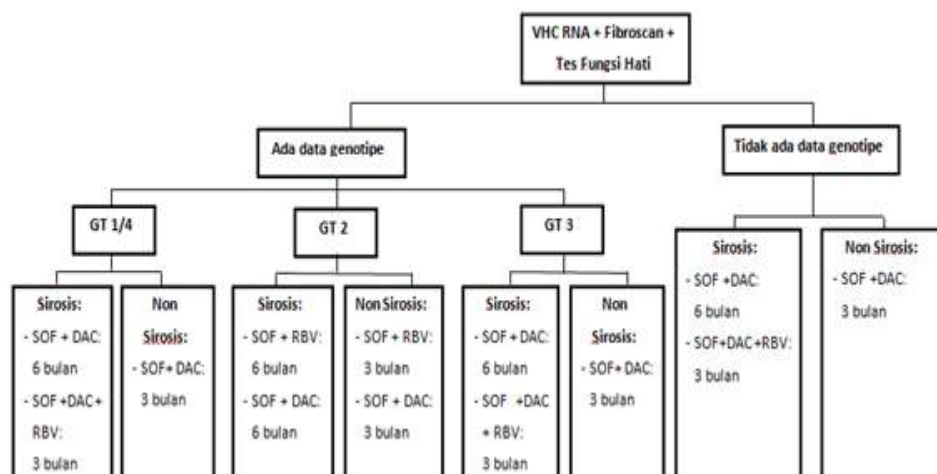


Gambar 13. Prevalensi Koinfeksi VHC-HIV pada Klinik Pokdisus RSCM.

Pada era pengobatan menggunakan DAA, efikasi dan efek samping pengobatan koinfeksi HIV/VHC serupa dengan pasien VHC monoinfeksi pada umumnya. Akan tetapi, interaksi obat perlu diperhatikan antara DAA dengan obat antiretroviral. Pada pasien koinfeksi HIV/VHC terutama yang memiliki sirosis, manfaat pemberian ARV lebih tinggi dibandingkan resiko terjadinya hepatitis imbas obat. Oleh karena itu, ARV pada pasien koinfeksi HIV/VHC diberikan tanpa memandang kadar sel limfosit T CD4. Dalam satu studi disebutkan penggunaan ARV pada jumlah CD4 diatas 500 sel/mm<sup>3</sup> menunjukkan aktivitas nekroinflamasi yang lebih perlahan pada jaringan hati.

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

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



Gambar 14. Inisiasi Terapi VHC Berdasarkan DAA antar Genotipe pada Koinfeksi HIV-VHC

Pada penggunaan daclatasvir bersamaan dengan efavirenz, diperlukan peningkatan dosis daclatasvir dari 60 mg menjadi 90 mg. Ledipasvir tidak dapat digunakan pada pasien dengan klirens kreatinin <60ml/menit apabila diadministrasikan bersamaan dengan regimen berbasis tenofovir. Apabila kombinasi ini digunakan, harus dilakukan evaluasi fungsi ginjal berkala. Simeprevir tidak boleh digunakan bersamaan dengan efavirenz, nevirapin, atau protease inhibitor.

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

Pada penggunaan daclatasvir bersamaan dengan efavirenz, diperlukan peningkatan dosis daclatasvir dari 60 mg menjadi 90 mg. Ledipasvir tidak dapat digunakan pada pasien dengan

klirens kreatinin <60 ml/menit apabila diadministrasikan bersama dengan regimen berbasis tenovfir. Apabila kombinasi ini digunakan, harus dilakukan evaluasi fungsi ginjal berkala. Simeprevir tidak boleh digunakan bersamaan dengan efavirenz, nevirapin, atau protease inhibitor.

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

= kedua obat tidak boleh diberikan bersama.

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

= tidak ada interaksi klinis yang signifikan.

Gambar 15. Interaksi Obat Hepatitis C dengan Obat Anti Retroviral

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

Gambar 16. Interaksi Obat antara Pengobatan Hepatitis C dengan Immunosupresan

b. Pasien dengan koinfeksi VHC-VHB

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

Terapi pada kasus koinfeksi VHC-VHB disesuaikan dengan virus yang lebih dominan. Umumnya, infeksi VHC lebih dominan ditemukan sebagai penyebab utama hepatitis kronik. Pada kondisi tersebut, kriteria serta pilihan terapi pada koinfeksi VHC-VHB sama seperti terapi untuk pasien monoinfeksi VHC. Tingkat SVR 12 pada pasien koinfeksi VHC-VHBpun umumnya sebanding dengan pasien monoinfeksi VHC.

Terdapat risiko kemungkinan terjadinya reaktivasi VHB selama atau setelah SVR 12 tercapai pasca terapi VHC. Pada kasus tersebut, atau pada kondisi dimana replikasi VHB terdeteksi secara signifikan, analog nukleosida/nukleotida dapat diberikan. Diperlukan perhatian khusus terhadap interaksi obat VHB-VHC secara bersamaan. Apabila pasien mengonsumsi tenofovir bersamaan dengan terapi VHC termasuk didalamnya DAA, diperlukan evaluasi dan monitoring fungsi ginjal berkala. Koadministrasi ledipasvir dan tenofovir tidak direkomendasikan pada pasien dengan klirens kreatinin < 60 ml/menit. Sejauh ini, tidak ditemukan interaksi klinis yang signifikan antara simeprevir dan lamivudin/tenofovir.

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

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

c. Pasien Dengan Penyakit Ginjal Kronik

Pasien dengan penyakit 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 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. 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.

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



sofosbuvir/ledipasvir, dan simeprevir menunjukkan efektivitas yang baik pada pasien gagal ginjal kronik dengan kerusakan ringan hingga sedang. Dosis standar simeprevir juga sudah dinyatakan aman digunakan pada pasien dengan kerusakan ginjal berat ( $\text{CrCl} < 30\text{mL}/\text{menit}$ ).

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

Studi HCV-TARGET adalah sebuah studi kohort observasional yang mengevaluasi penggunaan DAA di Amerika Utara dan Eropa. Studi ini mencari keamanan dan efektivitas sofosbuvir pada pasien dengan kerusakan ginjal ringan hingga sedang berat ( $\text{CrCl} < 30$ , 31-45, 46-60, dan  $> 60$ ). Pasien mendapatkan regimen sofosbuvir yang berbeda-beda tanpa perubahan terhadap dosis sofosbuvir (PegIFN/ribavirin/sofosbuvir, simeprevir/sofosbuvir, atau ribavirin/sofosbuvir). Hasilnya, SVR 12 setiap grup hampir sama namun terdapat perburukan fungsi ginjal pada pasien dengan  $\text{CrCl} < 30\text{mL}/\text{menit}$ , sehingga perlu pemantauan yang ketat dalam penggunaan sofosbuvir pada pasien dengan kerusakan ginjal berat. Dengan demikian, regimen berbasis sofosbuvir umumnya tidak direkomendasikan untuk pasien dengan  $\text{CrCl} < 30\text{ mL}/\text{menit}$ . Akan tetapi, apabila diperlukan regimen ini tetap dapat digunakan dengan pemantauan sangat ketat dengan catatan apabila ditemukan perburukan fungsi ginjal, terapi harus segera dihentikan.

d. Pasien dalam keadaan hamil

Ribavirin berpotensi teratogenik (kategori X), dan oleh karenanya dikontraindikasikan untuk digunakan sebagai terapi selama kehamilan. hingga saat ini belum tersedia data yang adekuat terkait penggunaan DAA selama kehamilan pada manusia. Dengan demikian, pasien dalam keadaan hamil sebaiknya tidak diberikan terapi antiviral.

Pada wanita usia reproduktif, tes kehamilan harus dilakukan sebelum memulai pengobatan VHC dan pada wanita hamil atau yang ingin hamil tidak dapat diberikan terapi. Pada pasien yang mendapatkan terapi ribavirin, kontrasepsi bagi kedua pasangan diperlukan dan harus mencakup setidaknya dua metode kontrasepsi yang harus digunakan selama pengobatan VHC dan sampai enam bulan pasca pengobatan dihentikan, mengingat lamanya waktu paruh dari ribavirin.

e. 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.

f. Transplantasi Hati

Kemunculan terapi DAA memungkinkan kesuksesan terapi pada pasien kandidat transplantasi dan setelah transplantasi hati.

g. Kandidat Transplantasi Hati

Transplantasi hati merupakan terapi pilihan untuk pasien penyakit hati lanjut dan gagal hati akut. Akan tetapi, seringkali pasca transplantasi hati mengalami re-infeksi hepatitis C. Pemberian terapi antivirus pada pasien kandidat transplantasi hati dapat mencegah re-infeksi hepatitis C jika SVR12 tercapai. Terapi antivirus diindikasikan pada pasien hepatitis C dengan sirosis hati *ChildPugh* A yang menjadi kandidat transplantasi hati akibat adanya karsinoma hepatoselular dan pada pasien hepatitis C dengan sirosis hati *ChildPugh* 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 *ChildPugh* C dikontraindikasikan dengan pemberian interferon akibat risiko tinggi terjadinya komplikasi yang mengancam jiwa.

Pada pasien hepatitis C dengan penyakit hati lanjut, termasuk pasien dengan karsinoma hepatoselular, yang merupakan indikasi pemberian antivirus sebelum transplantasi hati maka sebaiknya pemberian antivirus dilakukan secepat mungkin. Target terapi adalah SVR 12 tercapai atau setidaknya sebelum dilakukan transplantasi hati muatan virus RNA VHC sudah tidak terdeteksi.

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

Studi lain pada pasien kandidat transplantasi hati dengan terapi sofosbuvir dan RBV selama 48 minggu pada genotipe 1 dan 4 dengan sirosis *ChildPugh* A, menunjukkan 70% pasien mencapai SVR 12 setelah transplantasi. Pada genotipe 2, kombinasi sofosbuvir dan RBV merupakan pilihan terapi dengan angka SVR 12 yang tinggi. Untuk genotipe lain, kombinasi ini diberikan sampai transplantasi dilakukan jika pilihan terapi lain tidak tersedia.

Suatu studi menilai pemberian kombinasi sofosbuvir dan ledipasvir dengan RBV selama 12 atau 24 minggu pada genotipe 1 dan 4 dengan *ChildPugh* A atau sirosis dekompensata. Studi ini menunjukkan angka SVR 12 >95%

pada pasien dengan sirosis *Child-Pugh A* naïve dan gagal terapi. Sedangkan pada pasien sirosis dekompensata sebanyak 88% mencapai SVR12. Kombinasi terapi sofosbuvir dan simeprevir dengan atau tanpa RBV dalam sebuah studi kohort, menunjukkan pada genotipe 1 dan sirosis kompensata mencapai SVR 4 sebanyak 90%.

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

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

Gambar 17. Interaksi Obat DAA dengan Obat Immunosupresan

h. Re-infeksi Hepatitis C Pasca Transplantasi Hati

Pasien pasca transplantasi hati seringkali mengalami re-infeksi hepatitis C, sekitar sepertiga pasien mengalami sirosis dalam waktu 5 tahun pasca transplantasi hati. Pasien pasca transplantasi hati yang mengalami re-infeksi hepatitis C harus dipertimbangkan pemberian terapi antivirus setelah diagnosis hepatitis C kronik ditegakkan dan telah dibuktikan dengan histologi. Adanya fibrosis secara signifikan atau hipertensi portal setahun pasca transplantasi merupakan penanda terjadinya kerusakan hati yang cepat dan memerlukan pemberian terapi antivirus segera. Sekitar 30% pasien pasca transplantasi hati yang diberikan *dual therapy* dapat mencapai SVR 12 dan pasien dengan genotipe 2/3 memiliki respons pengobatan yang lebih baik dibandingkan genotipe 1.

Angka SVR 12 yang tinggi didapatkan pada penggunaan terapi

kombinasi sofosbuvir dan ledipasvir. Studi terapi berbasis sofosbuvir pada pasien setelah transplantasi dengan penyakit hati yang berat seperti hepatitis C kolestatik menunjukkan angka SVR 12 sebesar 60–70%. Ribavirin harus ditambahkan pada terapi berbasis sofosbuvir dan regimen diberikan selama 24 minggu pada pasien sirosis dekompensata atau dengan genotipe 3 setelah transplantasi.

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

i. Transplantasi ginjal

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.

Pemilihan regimen DAA serta waktu pemberiannya sangat bergantung terhadap kondisi pasien serta waktu menunggu transplantasi. Faktor pasien yang berperan antara lain adalah

adanya sirosis serta genotipe VHC. Kedua faktor ini akan mempengaruhi regimen yang akan dipilih. Pemilihan DAA pada PGK stadium 4 dan 5 terbatas pada genotipe 1 dan 4 dimana grazoprevir/elbasvir menjadi pilihan di Indonesia. Durasi terapi menggunakan grazoprevir/elbasvir adalah 12 minggu dengan pemantauan SVR 12 minggu setelahnya. Oleh karena itu jika transplantasi ginjal direncanakan lebih dari 24 minggu, pemberian grazoprevir/elbasvir dapat diberikan terlebih dahulu pada pasien genotipe 1 dan 4.

Hal ini berbeda pada pasien VHC genotipe selain 1 dan 4 maupun dengan sirosis dekompensata, dimana hanya DAA berbasis sofosbuvir yang dapat digunakan. Akan tetapi pemberian sofosbuvir pada PGK stadium 4 dan 5 masih kontroversial. Oleh karena itu pada pasien dengan genotipe selain 1 dan 4 maupun dengan sirosis dekompensata, perlu mempertimbangkan kondisi masing-masing pasien.

j. Pasien Koinfeksi VHC-TB

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

k. Pasien Pengguna Jarum Suntik (Penasun)

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

Kelompok risiko tinggi mengalami transmisi virus hepatitis C, rendahnya kepatuhan minum obat, adanya komorbid dengan penyakit psikiatri, dan ketidakstabilan psikososial. Dengan

demikian, terapi perlu dipertimbangkan ditingkat individu serta menggunakan pendekatan tim. Penasun perlu untuk diedukasikan pemeriksaan antiVHC, yang kemudian perlu diulang setiap tahun apabila hasilnya negatif.

Pilihan terapi DAA pada populasi ini sama dengan populasi pada umumnya. Penasun baru dan aktif tidak dilihat sebagai kontraindikasi absolut untuk memulai terapi VHC, namun terdapat risiko ketidakpatuhan pengobatan sehingga diperlukan monitoring yang lebih intensif. Riwayat penggunaan atau konsumsi aktif napza tidak berhubungan dengan penurunan SVR menggunakan terapi DAA. Pada klien dengan substitusi opioid (metadon/buprenorfin), tidak diperlukan penyesuaian dosis tetapi perlu dilakukan pemantauan tanda putus zat/ keracunan opioid. Pencapaian SVR pada pasien populasi ini umumnya tetap memuaskan. Pasien yang diterapi dengan elbasvir/grazoprevir selama 12 minggu memiliki pencapaian SVR 93% untuk genotipe 1 dan 92% untuk genotipe 4.

#### D. Hepatitis C pada Anak

##### 1. Penularan Hepatitis C pada Anak

Berbeda dengan pada dewasa, infeksi virus hepatitis C jarang mengenai anak. Pada umumnya anak dengan hepatitis C mendapat infeksi hepatitis C karena transfusi darah berulang yang terinfeksi hepatitis C pada saat sebelum era uji tapis hepatitis C yang baik. Umumnya anak dengan talassemia atau hemofilia dan anak yang menjalani hemodialisis yang kurang baik usaha pencegahan untuk hepatitis C dapat ditemukan infeksi hepatitis C. Pada populasi anak umumnya, sangat jarang ditemukan infeksi hepatitis C.

Transmisi vertikal hepatitis C dari ibu ke bayinya sangat berbeda dengan hepatitis B. Pada hepatitis C transmisi vertikal terjadi sekitar 5,8% (95% CI 4,2-7,8). Insidensnya meningkat bila ibu dengan koinfeksi HCV/HIV, angkanya menjadi 10,8% (95%CI 7,6-15,2).

##### 2. Diagnosis pada Anak

Diagnosis hepatitis C pada bayi kurang dari 18 bulan sulit ditentukan dengan pemeriksaan *anti-HCV*, karena pemeriksaan

anti-HCV yang dilakukan pada usia tersebut dapat mendeteksi *anti-HCV* (IgG) bayi yang berasal dari ibunya sewaktu masih di dalam kandungan, jadi belum tentu bayi tersebut memang terinfeksi HCV. Oleh sebab itu, pemeriksaan anti-HCV yang positif sebelum usia 18 bulan perlu diulang setelah bayi berusia 18 bulan atau lebih karena pada usia tersebut anti-HCV yang berasal dari ibu telah hilang. Bila hasilnya positif pada usia di atas 18 bulan, maka dapat disimpulkan memang anti-HCV tersebut berasal dari anak itu sendiri bukan dari ibunya. Pemeriksaan HCV-RNA pada usia bayi kurang dari 18 bulan bila positif juga belum tentu bayi benar menderita hepatitis C, karena sering kali HCV-RNA yang positif tersebut dapat kemudian menjadi negatif.

Pada anak berusia 18 bulan atau lebih tua, diagnosis infeksi hepatitis C sama seperti untuk dewasa. Pemeriksaan awal untuk hepatitis C kronis dilakukan dengan pemeriksaan anti-HCV, bila hasil positif atau *undeterminate* anak perlu diperiksa HCV-RNA. Bila terdeteksi positif maka infeksi hepatitis C ditegakkan. Selanjutnya anak perlu diperiksa genotipe virus hepatitis C dan ditentukan beratnya penyakit hepatitis C seperti pada dewasa. Beratnya penyakit hepatitis C menentukan dapat tidaknya diterapi. Genotipe virus diperlukan untuk memilih obat yang akan digunakan dan lamanya terapi. Genotipe virus ini juga dapat memberikan gambaran keberhasilan terapi.

Pada umumnya pasien anak dengan infeksi hepatitis C tidak perlu dilakukan biopsi hati sebelum diterapi karena hasil biopsi hati tersebut tidak akan berpengaruh pada keputusan terapi.

Biopsi hati hanya mungkin diperlukan untuk penelitian obat *direct acting antivirals* (DAA) pada anak atau bila ada kormobiditas misalnya anak dengan *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD), HIV, penyakit jantung bawaan, anak yang menggunakan obat-obat yang berpotensi hepatotoksik seperti obat antituberkulosis, antikonvulsan, atau kemoterapi, atau pada anak dengan kecurigaan penyakit hati lanjut misalnya ditemukan tanda hipertensi porta seperti splenomegali, venektasi atau terjadi hematemesis.

Pasien anak dengan hepatitis C sebaiknya juga dilakukan uji tapis untuk HBV dan HIV yaitu diperiksa HBsAg dan anti-HIV. Adanya



koinfeksi dengan HBV akan meningkatkan risiko progresifitas hepatitis C dan meningkatkan risiko untuk terjadinya karsinoma hepatoselular.

Pemantauan progresifitas penyakit perlu dilakukan pada anak dengan infeksi HCV. Pemeriksaan fisik dan laboratorium ALT dilakukan setiap 6-12 bulan sekali. Pemeriksaan dapat dilakukan lebih cepat apabila terdapat penyakit komorbid (HBV atau HIV) atau menggunakan obat hepatotoksik. Pemeriksaan HCV-RNA tidak perlu dilakukan berulang kali karena tidak berhubungan dengan beratnya penyakit dan tidak mempengaruhi keputusan dalam terapi. HCV-RNA dapat diperiksa ulang bila sebelumnya terdapat peningkatan ALT dan kemudian turun menjadi normal lebih dari 12 bulan, karena ada kemungkinan hilangnya virus hepatitis C. Anak yang telah mencapai umur 12 tahun dan akan mendapat terapi DAA perlu dilakukan pemeriksaan ulang HCV-RNA sebelum terapi dimulai, hal ini bertujuan bertujuan untuk memastikan anak memang masih terinfeksi hepatitis C.

### 3. Terapi Hepatitis C Akut pada Anak

Hepatitis C akut jarang ditemukan pada anak. Umumnya bila ditemukan pada anak akan ditunggu sekitar 8 minggu untuk melihat apakah terdapat bersihan spontan. Bila viremia HCV berlanjut lebih dari 8 minggu barulah dipertimbangkan pemberian terapi.

### 4. Terapi Hepatitis C Kronis pada Anak

Pada infeksi hepatitis C kronis, tujuan tata laksana adalah mengenali adanya komplikasi dan mengetahui anak yang dapat diberikan terapi. Tujuan pemberian antivirus adalah untuk menghilangkan gejala dan menurunkan risiko progresifitas penyakit.

Terapi infeksi VHC kronis untuk anak idealnya menggunakan obat DAA yang dapat diberikan secara oral dalam waktu yang relatif singkat dan keberhasilan terapi yang sangat tinggi pada dewasa. Sayangnya penelitian DAA pada anak masih terbatas. Walaupun demikian, berdasarkan penelitian pada anak dengan hepatitis C, anak sudah mulai menggunakan DAA seperti pada dewasa. Terdapat penelitian pada anak dengan infeksi VHC genotip 1, genotip 4, 5, dan 6, termasuk juga genotip 2 dan 3. Dari penelitian

tersebut DAA telah diteliti pada anak mulai dari usia 12 tahun dan 6-12 tahun.

5. Penelitian pada Anak

Saat ini kombinasi sofosbuvir (Sovaldi)/ribavirin, kombinasi ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni), dan Glecaprevir/pibrentasvir (Mavyret) dapat diberikan pada anak berusia 12 tahun atau lebih karena telah ada data penelitian pada anak.

Ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni) dapat diberikan pada anak usia 12 tahun atau lebih atau berat badan minimal 35 kg dengan infeksi virus hepatitis C genotipe 1,4,5 atau 6 tanpa sirosis hati atau sirosis hati dalam keadaan kompensata. Obat kombinasi ini diberikan selama 12 minggu. Keberhasilan untuk hepatitis C genotipe 1 untuk *sustained virological response* pada 12 minggu (SVR12) mencapai 98%. Untuk genotipe 4 kombinasi ledipasvir/sofosbuvir pada remaja memberikan SVR12 99%. Belum ada penelitian untuk genotipe 5 atau 6 dengan ledipasvir/sofosbuvir pada remaja, tetapi keamanan dan efektifitas kombinasi obat ini pada anak dengan genotipe 5 dan 6 diekstrapolasi dari data dewasa karena farmakokinetik remaja sama dengan dewasa.

Penelitian ledipasvir/sofosbuvir juga telah dilakukan pada 92 anak berusia 6-11 tahun dengan hepatitis C terdiri dari 88 pasien genotipe 1, 2 pasien genotipe 3, dan 2 pasien genotipe 4. Dosis yang diberikan adalah ledipasvir 45 mg-sofosbuvir 200 mg. Terapi diberikan selama 12 minggu untuk anak yang belum pernah diobati sebelumnya (n=89) dan 24 minggu pada anak dengan sirosis yang pernah mendapat terapi interferon sebelumnya (n=1). Pasien dengan genotipe 3 juga diberikan ledipasvir/sofosbuvir dan ditambah ribavirin (n=2). Pada 12 minggu setelah terapi (SVR12) terdapat 99% yang bebas virus. Efek samping yang paling sering ditemukan adalah sakit kepala dan demam.

Kombinasi sofosbuvir/ribavirin diindikasikan untuk hepatitis C genotipe 2 atau 3. Sofosbuvir yang dikombinasikan dengan ribavirin telah dilakukan penelitian pada 52 anak remaja berusia 12 tahun atau lebih. Pasien mendapat sofosbuvir 400 mg sekali sehari dan Ribavirin tergantung berat badannya 2 kali sehari selama 12 minggu (untuk genotipe 2) atau 24 minggu (untuk genotipe 3) Hasilnya sebanding dengan yang ditemukan pada dewasa. Hasilnya

adalah 100% pasien HCV genotipe 2 dan 97% pasien dengan genotipe 3 tidak terdeteksi virus pada 12 minggu (SVR12) setelah terapi dihentikan. Efek samping yang paling banyak ditemukan adalah rasa lesu dan sakit kepala.<sup>83</sup> Selain itu, saat ini masih berlangsung penelitian kombinasi sofosbuvir dan velpatasvir yang masih berlangsung dengan subjek yang besar untuk remaja dengan genotipe 2 atau 3 (NCT03022981).

Glecaprevir/pibrentasvir (Mavyret) juga dapat digunakan pada anak remaja berusia 12 tahun atau lebih. Kombinasi obat ini dapat digunakan pada hepatitis C genotipe 1,2,3, atau 4. Glecaprevir/pibrentasvir telah diteliti pada anak berusia 12 tahun atau lebih atau berat badannya minimal 45 kg pada 47 subjek tanpa sirosis hati baik pada yang belum pernah diterapi sebelumnya (n=36) selama 8 minggu dan yang pernah mendapat terapi sebelumnya dengan NS5A inhibitor atau NS3/4A protease inhibitor (n=3) selama 16 minggu. SVR12 pada penelitian ini adalah 100% (47/47).

#### 6. Pemilihan Regimen Terapi

Hepatitis C, walaupun sebelumnya dapat diterapi dengan interferon dan ribavirin pada anak yang lebih muda, tetapi terapi hepatitis C untuk anak berusia kurang dari 12 tahun sebaiknya ditunda dahulu sampai terdapat cukup bukti penelitian DAA untuk anak di bawah usia 12 tahun. Hal ini dipilih karena perjalanan penyakit HCV pada anak termasuk lambat dan terapi konvensional dengan Peg-interferon dan ribavirin sering menimbulkan efek samping yang kadang-kadang berat. Oleh sebab itu anak berusia kurang dari 12 tahun sebaiknya menunggu sampai usia 12 tahun untuk menggunakan DAA atau dapat diterapi DAA bila sudah ada data terbaru penggunaan DAA pada usia anak tersebut. Pada saat menunggu tersebut, pasien tetap perlu dimonitor ALT secara berkala 6-12 bulan sekali.

Pada anak remaja usia 12 tahun atau lebih, pilihan pertama untuk pasien tanpa sirosis atau sirosis kompensata adalah sebagai berikut:

- a. Genotipe 1,4,5,atau 6 dapat diberikan ledipasvir/sofosbuvir (untuk pasien anak dengan dengan berat badan paling sedikit 35 kg) selama 12 minggu atau diberikan kombinasi obat Glecaprevir/pibrentasvir untuk anak dengan dengan berat

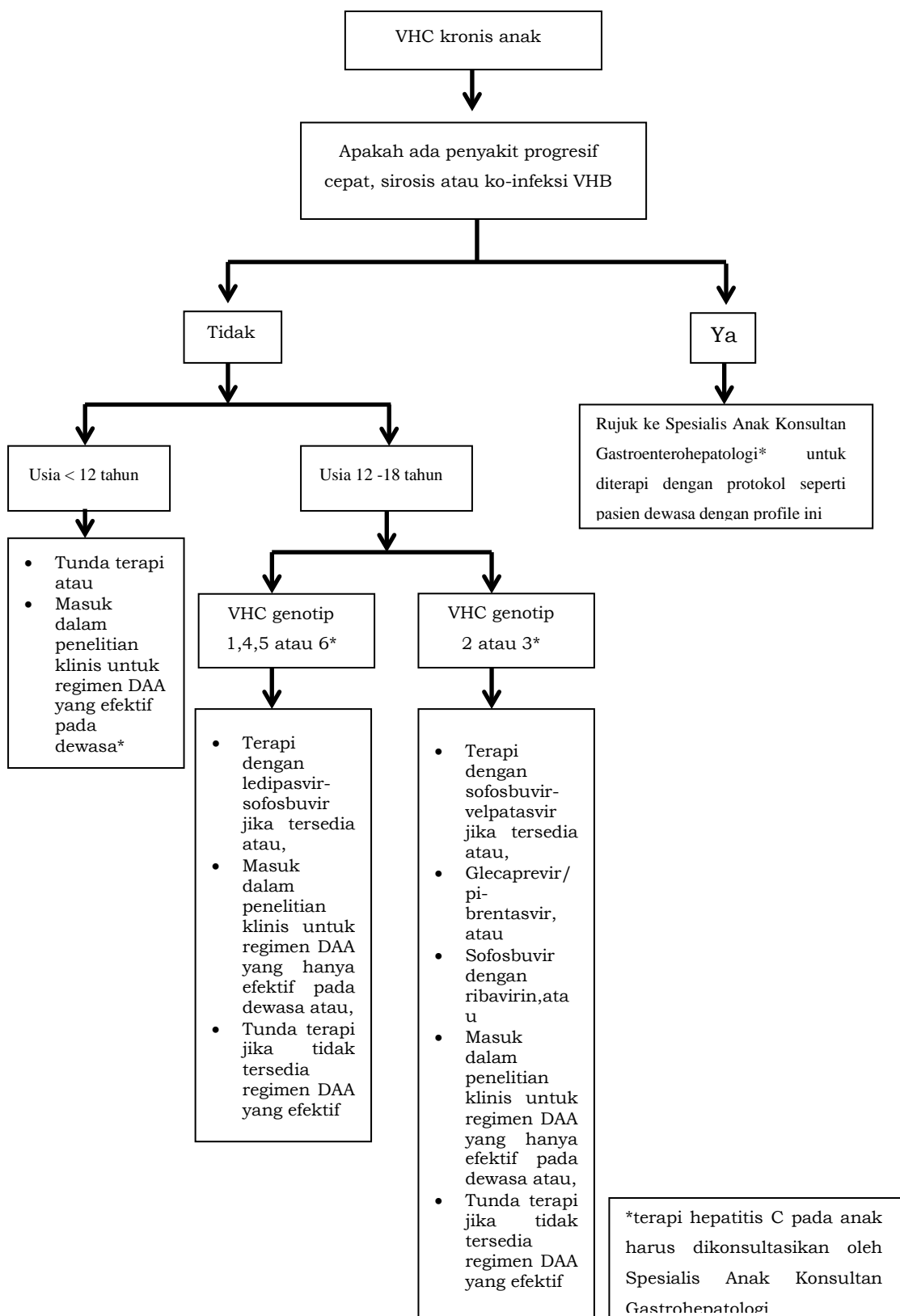
badan paling sedikit 45 kg selama 8 minggu (tanpa sirosis) atau 12 minggu bila dengan sirosis kompensata. Dosis glecaprevir 300 mg dan pibrentasvir 120 mg sekali minum (1 x sehari) diberikan bersama makanan. Glecaprevir/pibrentasvir juga diindikasikan untuk pasien yang telah mendapat terapi HCV NS5A inhibitor atau NS3/4A protease inhibitor tetapi tidak keduanya. Obat ini diberikan selama 16 minggu.

- b. Genotipe 2 atau 3 dapat diberikan Sofosbuvir dengan ribavirin, tetapi perlu diperhatikan ada potensi anak akan mengalami efek samping terhadap ribavirin. Glecaprevir/pibrentasvir dapat digunakan pada anak remaja dengan hepatitis C genotipe 2 atau 3. Pada dewasa umumnya digunakan Sofosbuvir/velpatasvir.

Hal-hal yang perlu diperhatikan bila memberikan terapi DAA:

- a. Sebelum memulai pengobatan DAA, koinfeksi dengan HBV perlu ditentukan (periksa HBsAg) karena ada kemungkinan reaktivasi HBV pada dewasa yang mendapat DAA.
- b. Ribavirin bersifat teratogenik sehingga kontraindikasi diberikan pada wanita hamil.
- c. Respons virologi terhadap terapi perlu ditentukan pada 12 minggu setelah terapi DAA selesai diberikan.
- d. Pada populasi khusus seperti anak post transplantasi organ, harap lihat bagian yang sama pada dewasa.

Gambar Algoritme tata laksana Hepatitis C pada anak



## BAB 4

### SIMPULAN DAN REKOMENDASI

#### A. Rekomendasi 1: Diagnosis Hepatitis C

1. Anamnesis dan pemeriksaan fisis penting untuk diagnosis hepatitis C dan menyingkirkan diagnosis banding. (A1)
2. Pemeriksaan *anti-HCV* dengan menggunakan teknik *enzyme immunoassay* atau *chemiluminescent immunoassay* (EIA atau CLIA) atau *Rapid Diagnostic Test* merupakan alat diagnostik awal untuk mendeteksi infeksi hepatitis C. (A1 untuk EIA atau CLIA, B1 untuk RDT)
3. Pemeriksaan RNA VHC dan muatan virus VHC dengan teknik *realtime-Polymerase chain reaction* (PCR) atau *Rapid Molecular Test* (seperti GenXpert). Muatan virus dinyatakan dalam satuan IU/mL untuk konfirmasi diagnosis pada pasien dengan *anti-HCV* (+). (A1)
4. Apabila diduga suatu infeksi hepatitis C dan didapatkan *anti-HCV* (-), maka dilanjutkan dengan pemeriksaan RNA VHC (seperti No. 3 di atas) untuk memastikan diagnosis. (A1)
5. Diagnosis hepatitis C kronik harus dibuktikan dengan keberadaan *anti-HCV* dan RNA VHC positif dengan atau tanpa tanda-tanda penyakit hati kronik. (A1)

#### B. Rekomendasi 2: Evaluasi Pra-Terapi

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

C. Rekomendasi 3: Tujuan dan Indikasi Terapi

1. Tujuan pemberian antivirus adalah eradikasi virus hepatitis C dengan harapan mencegah munculnya komplikasi penyakit hati, fibrosis, sirosis, karsinoma hepatoselular, dan kematian. (A1)
2. Terapi antivirus diindikasikan bagi seluruh pasien hepatitis C kronik naïve dan gagal terapi dengan penyakit hati kompensata dan dekompensata, tanpa kontraindikasi. Untuk terapi hepatitis C akut dapat diberikan pengobatan antivirus. (A1)
3. Sebelum memulai terapi antivirus, harus dilakukan pemeriksaan untuk menilai ada atau tidaknya kontraindikasi pemberian terapi antivirus atau interaksi obat. (A1)

D. Rekomendasi 5: Pemberian terapi DAA

1. Genotipe 1

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

- 1) Sofosbuvir 400 mg dengan ledipasvir 90 mg selama 12 minggu (A1), atau
- 2) Sofosbuvir 400 mg dengan daclatasvir 60 mg selama 12 minggu (A1), atau
- 3) Sofosbuvir 400 mg dengan simeprevir 150 mg selama 12 minggu (A1), atau
- 4) Sofosbuvir 400 mg dengan velpatasvir 100mg selama 12 minggu (A1), atau
- 5) Grazoprevir 100 mg dan elbasvir 50 mg setiap hari selama 12 minggu (tidak boleh ditemukan NS 5A RAV) (A1); grazoprevir/elbasvir dengan ribavirin selama 16 minggu pada subtipe 1 a (bila ditemukan NS 5A RAV atau kadar RNA VHC  $\geq 800.000$  IU/ml) (B2) atau kombinasi grazoprevir 100mg dan elbasvir 50 mg setiap hari selama 12 minggu pada subtipe 1b (A1), atau

b. Pada pasien terinfeksi VHC genotipe 1 dengan sirosis terkompensasi, pilihan terapi adalah:

- 1) Sofosbuvir 400 mg, ledipasvir 90 mg, dan ribavirin (1000 atau 1200 mg pada pasien  $< 75$  kg atau  $\geq 75$  kg) selama 12 minggu (A1), atau
- 2) Sofosbuvir 400 mg dengan velpatasvir 100 mg selama 12

minggu (A1), atau

- 3) Grazoprevir 100 mg dan elbasvir 50 mg setiap hari selama 12 minggu (tidak boleh ditemukan NS 5A RAV) (A1); grazoprevir/elbasvir dengan ribavirin selama 16 minggu pada subtipe 1a (bila ditemukan NS 5A RAV atau kadar RNAVHC  $\geq 800.000$  IU/ml) (B2) atau kombinasi grazoprevir 100 mg dan elbasvir 50 mg setiap hari selama 12 minggu pada subtipe 1b (A1), atau

c. Alternatif pada pasien terinfeksi VHC genotipe 1 dengan sirosis adalah:

- 1) Sofosbuvir 400 mg, daclatasvir 60 mg, dan ribavirin (1000 atau 1200 mg pada pasien  $<75$  kg atau  $\geq 75$  kg) selama 12 minggu (B1), atau
- 2) Sofosbuvir 400mg, simeprevir 150mg, dan ribavirin (1000 atau 1200 mg pada pasien  $<75$ kg atau  $\geq 75$  kg) selama 12 minggu. (B1)

d. Apabila pasien memiliki kontraindikasi terhadap ribavirin, terapi regimen dengan ribavirin dapat tetap diberikan tanpa pemberian ribavirin namun dengan durasi yang lebih lama yaitu 24 minggu. (B1)

## 2. Genotipe 2

a. Pasien terinfeksi VHC genotipe 2 naïve dan gagal terapi tanpa sirosis, pilihan terapi adalah:

- 1) Sofosbuvir (400mg) dan velpatasvir (100 mg) selama 12 minggu (A1), atau
- 2) Kombinasi sofosbuvir (400mg) dan ribavirin [1000 mg ( $<75$  kg) – 1200 mg ( $> 75$  kg)] selama 12 minggu (A1).

b. Alternatif pada pasien terinfeksi VHC genotipe 2 tanpa sirosis adalah:

- 1) Sofosbuvir (400 mg) dan ledipasvir (90 mg) selama 12 minggu (B1), atau
- 2) Sofosbuvir (400mg) dan daclatasvir (60 mg) selama 12 minggu (B1).



- c. Pasien terinfeksi VHC genotipe 2 naive dan gagal terapi dengan sirosis, pilihan terapi adalah pilihan terapi adalah:
    - 1) Sofosbuvir (400 mg) dan velpatasvir (100 mg) selama 12 minggu (A1), atau
    - 2) Kombinasi sofosbuvir(400 mg) dan ribavirin selama 16-24 minggu (A1).
  - d. Pada pasien dengan infeksi VHC genotipe 2, alternatif terapi adalah:
    - 1) Sofosbuvir (400 mg) dan ledipasvir (90 mg) selama 12 minggu (B1), atau
    - 2) Sofosbuvir (400 mg) dan daclatasvir (60 mg) selama 12 minggu (B1), atau
3. Genotipe 3
- a. Pasien terinfeksi VHC genotipe 3 tanpa sirosis, baik naïve maupun gagal terapi, pilihan terapi adalah:
    - 1) Sofosbuvir (400 mg) dan velpatasvir (100 mg) selama 12 minggu (A1), atau
    - 2) Sofosbuvir (400 mg) dan daclatasvir (60 mg) selama 12 minggu (A1), atau
    - 3) Sofosbuvir (400 mg) dan ribavirin selama 24 minggu (A1).
  - b. Pasien terinfeksi VHC genotipe 3 dengan sirosis kompensata, baik naïve maupun gagal terapi, pilihan terapi adalah:
    - 1) Sofosbuvir (400 mg), velpatasvir (100 mg), dan ribavirin selama 12 minggu (A1), atau
    - 2) Sofosbuvir (400 mg) dan ribavirin selama 24 minggu (A1).
  - c. Alternatif pada pasien terinfeksi VHC genotipe 3 dengan sirosis adalah:  
Sofosbuvir (400 mg), daclatasvir (60 mg), ribavirin selama 24 minggu (B1)
4. Genotipe 4
- a. Pada pasien terinfeksi VHC genotipe 4 tanpa sirosis, pilihan terapi adalah:
    - 1) Sofosbuvir (400 mg) dengan ledipasvir (90 mg) selama 12 minggu (A1), atau
    - 2) Sofosbuvir (400 mg) dengan simeprevir 150 mg selama 12 minggu (A1), atau

- 3) Sofosbuvir (400 mg) dan velpatasvir (100 mg) selama 12 minggu (A1), atau
  - 4) Grazoprevir 100 mg dan elbasvir 50 mg setiap hari selama 12 minggu (A1), atau grazoprevir/elbasvir dengan ribavirin selama 16 minggu (bila kadar RNA VHC  $\geq 800.000$  IU/ml) (B2).
- b. Pada pasien terinfeksi VHC genotipe 4 dengan sirosis terkompensasi, pilihan terapi adalah:
- 1) Sofosbuvir (400 mg) dan velpatasvir (100 mg) selama 12 minggu (B1), atau
  - 2) Grazoprevir 100 mg dan elbasvir 50 mg setiap hari selama 12 minggu (tidak boleh ditemukan NS 5A RAV)(A1); grazoprevir/elbasvir dengan ribavirin selama 16 minggu (bila kadar RNA VHC  $\geq 800.000$  IU/ml) (B2).
- c. Alternatif pada pasien terinfeksi VHC genotipe 4 dengan sirosis terkompensasi adalah:
- 1) Sofosbuvir 400 mg, ledipasvir 90 mg, dan ribavirin (1000 atau 1200 mg pada pasien  $<75$  kg atau  $\geq 75$  kg) selama 12 minggu (B1), atau
  - 2) Kombinasi sofosbuvir 400 mg, simeprevir 150 mg, dan ribavirin (1000 atau 1200 mg pada pasien  $<75$  kg atau  $\geq 75$  kg) selama 12 minggu (B1), atau
  - 3) sofosbuvir 400 mg, daclatasvir 60 mg, dan ribavirin (1000 atau 1200 mg pada pasien  $< 75$  kg atau  $\geq 75$  kg) selama 12 minggu (B2).
- Apabila terdapat kontraindikasi ribavirin, terapi regimen dengan ribavirin dapat tetap diberikan tanpa pemberian ribavirin namun dengan durasi yang lebih lama yaitu 24 minggu. (B2)
5. Genotipe 5 dan 6
- a. Pada pasien dengan infeksi VHC genotipe 5 atau 6 tanpa sirosis, pilihan terapi adalah:
- 1) Sofosbuvir (400 mg) dan ledipasvir (90 mg) selama 12 minggu (A1), atau
  - 2) Sofosbuvir (400 mg) dan velpatasvir (100 mg) selama 12 minggu. (A1)

- b. Alternatif terapi pada pasien terinfeksi VHC genotipe 5 atau 6 tanpa sirosis adalah:  
Sofosbuvir (400 mg) dan daclatasvir (60 mg) selama 12 minggu (B1), atau
- c. Pada pasien infeksi VHC genotipe 5 atau 6 dengan sirosis kompensata, pilihan terapi adalah sofosbuvir (400 mg) dan velpatasvir (100 mg) selama 12 minggu. (A1).
- d. Alternatif terapi pada pasien terinfeksi VHC genotipe 5 atau 6 dengan sirosis kompensata adalah:
  - 1) Sofosbuvir, ledipasvir, dan *weight-based* RBV selama 12 minggu, atau (B1)
  - 2) Sofosbuvir, daclatasvir, dan *weight-based* RBV selama 12 minggu. (B1)
- e. Apabila terdapat kontraindikasi ribavirin, terapi regimen dengan ribavirin dapat tetap diberikan tanpa pemberian ribavirin namun dengan durasi yang lebih lama yaitu 24 minggu. (B2)

E. Rekomendasi 6: Pemberian Terapi pada Pasien Sirosis

- 1. Pemberian jenis, dosis, dan durasi terapi pada pasien hepatitis C dengan sirosis dekompensata yaitu dengan:
  - a. Sofosbuvir, daclatasvir, dan RBV selama 12 minggu (semua genotipe (A1), dengan pengecualian 24 minggu untuk genotipe 3 (B1)) atau
  - b. Sofosbuvir dan daclatasvir selama 24 minggu (semua genotipe, kecuali genotipe 3) (B1), atau
  - c. Sofosbuvir, velpatasvir, dan RBV selama 12 minggu (semua genotipe (A1), dengan pengecualian 24 minggu untuk genotipe 3 (B1)), atau
  - d. Sofosbuvir dan velpatasvir selama 24 minggu (semua genotipe, kecuali genotipe 3) (B1), atau
  - e. Sofosbuvir, ledipasvir, dan RBV selama 12 minggu (1,4,5 atau 6), atau (A1)
  - f. Sofosbuvir dan RBV selama 16-20 minggu (genotipe 2).(B1)

2. Penggunaan simeprevir dan elbasvir/grazoprevir dikontraindikasikan pada pasien dengan sirosis dekompensata. (A1)
3. Diperlukan monitor ketat (dua minggu sekali) terhadap efek samping terapi antivirus pada pasien sirosis hati. (A1)
4. Pasien sirosis hati dekompensata dengan kontra indikasi untuk diberikan terapi antivirus, sebaiknya segera dirujuk untuk transplantasi hati. (A1)

F. Rekomendasi 7: Terapi Infeksi VHC Akut

1. Sebelum memulai terapi, direkomendasikan untuk memonitoring HCV-RNA selama 12-16 minggu untuk melihat ada atau tidak klirens virus spontan. (B1)
2. Pasien dengan hepatitis C akut dapat diterapi dengan regimen DAA menggunakan kombinasi sofosbuvir/ledipasvir (genotipe 1, 4, 5, atau 6), sofosbuvir/velpatasvir (semua genotipe), sofosbuvir/daclatasvir (semua genotipe), selama 8 minggu tanpa ribavirin. (B1)
3. Apabila ditemukan koinfeksi VHC-HIV dan/atau kadar RNA VHC >1 juta IU/mL, terapi dengan DAA perlu diperpanjang hingga 12 minggu. (B2)

G. Rekomendasi 8: Monitoring Terapi

1. Pada *non dual therapy*, RNA VHC dinilai pada awal terapi dan minggu ke-12 setelah terapi dihentikan. (A2)
2. Penilaian efek samping klinis dilakukan setiap kali pasien kontrol.
  - a. Pada pasien yang memakai ribavirin, diperlukan pemeriksaan hemoglobin dan retikulosit pada minggu ke- 1, 2 dan 4 sejak terapi mulai diberikan, dapat diulang dengan interval setiap 4-8 minggu. (A1)
  - b. Pada pasien yang memakai sofosbuvir, pemeriksaan fungsi ginjal harus dilakukan berkala. (B1)
  - c. Pada pasien yang memakai simeprevir, dapat terjadi timbulnya ruam dan peningkatan bilirubin. (A1)
  - d. Pada pasien yang memakai grazoprevir/elbasvir, pemeriksaan fungsi hati dilakukan pada minggu ke-8 dan 12 terapi. (B1)
3. Apabila ditemukan efek samping, monitor klinis dan laboratorium harus lebih ketat (dua minggu sekali). (A1)

4. Pada regimen kombinasi DAA dan RBV, penyesuaian dosis dilakukan pada RBV jika terjadi efek samping. (A1)
5. Edukasi dan konsultasi sebelum pemberian terapi antivirus diharapkan dapat meningkatkan kepatuhan pasien selama mendapatkan terapi antivirus. (A1)

H. Rekomendasi 9: Edukasi Pasien untuk Keberhasilan Terapi

Edukasi dan konsultasi sebelum pemberian terapi antivirus diharapkan dapat meningkatkan kepatuhan pasien selama mendapatkan terapi antivirus. (A1)

I. Rekomendasi 10: Terapi VHC pada KoInfeksi HIV-VHC

1. Setelah penilaian risiko pajanan dan konseling, direkomendasikan skrining rutin HIV pada pasien dengan hepatitis C. (A1)
2. Terapi berbasis DAA pada pasien koinfeksi VHC-HIV sama dengan pasien monoinfeksi VHC, diberikan tanpa memandang CD4. (B1)
3. Diperlukan penilaian kemungkinan interaksi obat pada pasien koinfeksi VHC-HIV yang akan diberikan terapi VHC dan HIV. (A1)

J. Rekomendasi 11: Terapi VHC pada Ko-Infeksi VHC-VHB

1. Skrining rutin HBsAg direkomendasikan pada pasien dengan infeksi VHC kronik. (A1).
2. Pada koinfeksi VHC dan VHB, menentukan jenis virus yang dominan akan sangat membantu dalam tata laksana. (B1)
3. Kriteria pemberian terapi serta pilihan terapi antivirus pada pasien koinfeksi VHC-VHB dengan dominasi infeksi VHC sama dengan pasien monoinfeksi VHC. (B2)
4. Apabila terjadi peningkatan DNA VHB serum, pengobatan anti VHB harus diberikan. (A1)
5. Pada pasien dengan dominasi infeksi VHB, dapat diberikan analog nukleos(t)ida dengan memperhatikan interaksi antar obat yang mungkin dapat muncul. (A1)
6. Evaluasi fungsi ginjal diperlukan apabila tenofovir diberikan secara bersamaan dengan DAA dan regimen terapi lain yang diketahui meningkatkan kadar tenofovir.(A1)

7. Koadministrasi ledipasvir dengan tenofovir tidak disarankan pada pasien dengan klirens kreatinin < 60 ml/menit. (B2)
8. Pemeriksaan skrining karsinoma hepatoselular, mencakup USG hati dan AFP (alphafetoprotein) diperlukan untuk pasien koinfeksi VHC-VHB. (B1)
9. Pada pasien hepatitis C direkomendasikan untuk mendapat vaksinasi hepatitis A, apabila ditemukan HBsAg dan anti-HBs negatif direkomendasikan pula untuk mendapat vaksinasi hepatitis B.(A1)

K. Rekomendasi 12: Terapi VHC pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik

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

L. Rekomendasi 13: Terapi VHC pada Kehamilan

1. Pengobatan hepatitis C tidak diberikan pada kehamilan. Pada pasien wanita usia subur tidak diperbolehkan hamil selama pengobatan.
2. Belum ada data yang cukup mengenai penggunaan DAA pada pasien dalam kehamilan. (C1)
3. Jika terjadi kehamilan pada saat pemberian pengobatan hepatitis C maka pengobatan harus segera dihentikan dan kelangsungan kehamilan dipertimbangkan dengan pasien, keluarga pasien dan pihak lain yang terkait. (A1)

M. Rekomendasi 14: Terapi VHC pada Kandidat Transplantasi Organ

1. Untuk mencegah rekurensi VHC pada pasien pasca transplantasi hati, pasien dengan sirosis dekompensata diberikan terapi dengan regimen tanpa interferon dengan target sebelum transplantasi virus sudah tidak terdeteksi selama minimal 4 minggu. (A1)
2. Pasien dengan indikasi transplantasi karena KSH dapat diterapi dengan regimen yang sama dengan terapi hepatitis C tanpa sirosis atau dengan sirosis kompensata. (B1)
3. Pasien post transplantasi hati diberikan terapi sesuai dengan status sirosisnya, yaitu tanpa sirosis atau dengan sirosis kompensata (*Child-Pugh A*) (A1), atau sirosis dekompensata (*Child-Pugh B* atau *C*). (B1)
4. Tidak perlu dilakukan penyesuaian dosis immunosupresan untuk pemakaian regimen sofosbuvir dengan daclatasvir, ledipasvir, atau velpatasvir kecuali untuk everolimus. (A2)
5. Terapi pada pasien pasca transplantasi hati dengan infeksi VHC berulang harus dimulai pada saat yang tepat dengan hati-hati dan dibawah pengawasan oleh klinisi yang berpengalaman dalam transplantasi (A1)
6. Rekomendasi DAA untuk pasien yang sedang menunggu transplantasi ginjal pada VHC genotipe 1 dan 4 adalah grazoprevir/elbasvir selama 12 minggu dengan pemantauan SVR 12 minggu setelahnya. Untuk genotipe selain 1 dan 4 atau dengan sirosis dekompensata harus mempertimbangkan kondisi pasien (B1)

N. Rekomendasi 15: Terapi VHC pada ko-infeksi VHC-TB

1. Pasien dengan koinfeksi VHC-TB perlu menyelesaikan terapi TB terlebih dahulu sebelum memulai terapi VHC dengan regimen DAA. (B1)
2. Diperlukan monitor fungsi hati ketat terkait hepatotoksisitas pada penggunaan OAT. (B1)
3. Penasun perlu melakukan pemeriksaan anti VHC rutin setiap tahun apabila ditemukan hasil negatif. (A1)
4. Penasun baru dan aktif, maupun terapi substitusi opioid, tidak dilihat sebagai kontraindikasi absolut untuk memulai terapi VHC, namun terdapat risiko ketidak patuhan terapi. (B1)
5. Regimen terapi pada populasi ini sama dengan populasi pada umumnya. (B)



DAFTAR PUSTAKA

1. Saab S, Gordon SC, Park H, dkk. Cost-effectiveness Analysis of Sofosbuvir Plus Peg-interferon/ribavirin in the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 657-675.
2. Bartenschlager R, Lohmann V. Replication of Hepatitis C Virus. *Journal of General Virology*. 2000; 81(7): 1631-48.
3. Thomas DL, Seeff LB. Natural History of Hepatitis C. *Clin Liver Dis*. 2005; 9 (3):383-98.
4. Chen SL, Morgan TR. The Natural History of Hepatitis C Virus (HCV) Infection. *Int J Med Sci*. 2006; 3(2): 47-52.
5. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, dkk. Estimating Progression to Cirrhosis in Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology*. 2001; 34(4): 809-16.
6. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatitis C Virus Infection. *J Hepatol*. 2014; 60(2): 392-420.
7. World Health Organization. Guidelines on Hepatitis B and C Testing. Geneva. November 2016.
8. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Diagnosis and Management of Chronic Viral Hepatitis: Antigens, Antibodies and Viral Genomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008; 22(6): 1031-48.
9. Thompson AJ, Muir AL, Silkowski MS, dkk. Interleukin-28B Polymorphism Improves Viral Kinetics and is the Strongest Pretreatment Predictor of Sustained Virology Response in Genotype 1 Hepatitis C Virus. *Gastroenterology*. 2010; 139 (1): 120-9.
10. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, dkk. Genetic Variation in IL-28B Predicts Hepatitis C Treatment Induced Viral Clearance. *Nature*. 2009; 461 (7262): 399-401.
11. Shiha G, Sarin SK, Ibrahim AE, dkk. Liver Fibrosis: Consensus Recommendation of The Asian Pacific Association for The Study of The Liver (APASL). *Hepato Int*. 2009; 3(2): 323-33.
12. Castera L, Vergniol J, Foucher J, dkk. Prospective Comparison of Transient Elastography, Fibrotest, APRI, and Liver Biopsy for The Assesment of Fibrosis in Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005; 128(2): 343-50.

13. Brener S. Transient Elastography for Assessment of Liver Fibrosis and Steatosis: An Evidence-Based Analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2015; 15(18): 1-45.
14. Castera L, Sebastiani G, LeBail B, dkk. Prospective Comparison of Two Algorithms Combining Non-invasive Methods for Staging Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C. *J Hepatol.* 2010; 52(2): 191-8.
15. World Health Organization. Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hepatitis C Infection. Geneva. 2014.
16. World Health Organization. Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hepatitis C Infection. Geneva. Updated Version April 2016.
17. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol.* 2015; 63: 199-236.
18. AASLD/IDSAHCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing and Treating Adults Infected with Hepatitis C Virus. *Hepatology.* 2015; 62(3): 932-54. Updated July 2016.
19. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol.* 2016; Article in Press.
20. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, dkk. 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.
21. Hadziyannis SJ, Settel H, Morgan TR, dkk Peginterferon-alpha 2a and Ribavirin Combination Therapy in Chronic Hepatitis C: a Randomised Trial. *Ann Intern Med.* 2014; 140(5): 346-55.
22. Tamori A, Enomoto M, Kawada N. Recent Advances in Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C. *Mediators of Inflammation.* Volume 2015. Article ID 6841628.
23. Ahad M, Alim M, Ekram AS. Interferon to Peg-Interferon: A Review. 2009.
24. Chung RT, Gale M, Polyak SI, dkk. Mechanisms of Action of Interferon and Ribavirin in Chronic Hepatitis C: Summary of a Workshop. *Hepatology.* 2008; 47(1): 306-20.
25. Wyles DL. Resistance Associated Variants (RAVs): Important in Deciding Best Therapy. 2016

26. Charlton M, Gane E, Manss MP, Brown Jr RS, Curry MP, Kwo PY, et al. Sofosbuvir and Ribavirin for Treatment of Compensated Recurrent Hepatitis C Virus Infection After Liver Transplantation. *Gastroenterology*. 2015; 148:108-117.
27. Dieterich D, Bacon BR, Flamm SL, dkk. Evaluation of Sofosbuvir and Simeprevir-based Reimens in the TRIO Network: Academic and Community Treatment of a Real-world, Hetero-geneous Population. *Hepatology*. 2014; 60: 220A.
28. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, dkk. Simeprevir plus Sofosbuvir, with or without Ribavirin, to Treat Chronic Infection with Hepatitis C Virus Genotype 1 in Non-Responders to Pegylated Interferon and Ribavirin and Treatment-naïve Patients: the COSMOS Randomized Study. *Lancet*. 2014; 384: 1756-1765.
29. Omata M, Kanda T, Wei L, dkk. APASL Consensus Statements and Recommendation on Treatment of Hepatitis C. *Hepatol Int*. 2016.
30. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, dkk. Sofosbuvir and Ledipasvir Fixed-Dose Combination with and without Ribavirin in Treatment-Naïve and Previously Treated Patients with Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection (LONESTAR): an Open-Label, Randomised, Phase 2 Trial. *Lancet*. 2014; 383: 515-523.
31. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, dkk. Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med*. 2014; 370(20): 1889-1898.
32. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, dkk. Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks for Chronic HCV Without Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1879-1888.
33. Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, dkk. Ledipasvir and Sofosbuvir Fixed-dose Combination with and without Ribavirin for 12 Weeks in Treatment-naïve and Previously Treated Japanese Patients with Genotype 1 Hepatitis C: an Opel-label, Randomized, Phase 3 Trial. *Lancet Infect Dis*. 2015; 15(6): 645-653.
34. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, dkk. Ledipasvir and Sofosbuvir for Previously Treated HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1483-1493.
35. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, dkk. Ledipasvir and Sofosbuvir plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients with Advanced Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015; 149: 649-659.

36. Gane EJ, Hyland RH, Yang Y, dkk. Ledipasvir/Sofosbuvir Single Tablet Regimen is Effective in Patients with HCV Genotype 2 Infection. In: 15th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease (ISVHLD), Berlin, Germany, on 26-28 June 2015. [http://www.natap.org/2015/HCV/070215\\_02.htm](http://www.natap.org/2015/HCV/070215_02.htm). Accessed on 1 Feb 2016.
37. Kohli A, Kappor R, Sims Z, dkk. Ledipasvir and Sofosbuvir for Hepatitis C Genotype 4: a Proof of Concept, Single Center, Open Label Phase 2a Cohort Study. *Lancet Infect Dis.* 2015; 15(9): 1049-54.
38. Gane EJ, Hyland RH, An D, dkk. High Efficacy of LDV/SOF Regimens for 12 Weeks for Patients with HCV Genotype 3 or 6 Infection. *Hepatology.* 2014; 60: 12274A.
39. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, dkk. Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection. *N Engl J Med.* 2014; 370: 211-221.
40. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP. All Oral 12 Week Treatment with Daclatasvir plus Sofosbuvir in Patients with Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection: ALLY-3 Phase III Study. *Hepatology.* 2015; 61(4): 1127-35.
41. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, dkk. Grazoprevir plus Elbasvir in Treatment-Naive and Treatment Experienced Patients with Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection and Stage 4-5 Chronic Kidney Disease (the C-SURFER Study): a Combination Phase 3 Study. *Lancet.* 2015; 386:1537-1545.
42. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, dkk. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naïve Cirrhotic and NonCirrhotic Patients with Chronic HCV Genotype 1,4, or 6 Infection: a Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2015; 163: 1-13.
43. Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft J, dkk. Efficacy and Safety of 8 Weeks versus 12 Weeks of Treatment with Grazoprevir (MK-5172) and Elbasvir (MK-8742) with or without Ribavirin in Patients with Hepatitis C Virus Genotype 1 Mono-Infection and HIV/Hepatitis C Virus Co-infection (C-WORTHY): a Randomised, Open-label Phase 2 Trial. *Lancet.* 2015; 385(9973):1087-97.
44. Thompson A, Zeuzem S, Rockstroh J, dkk. 2015. The Combination of Grazoprevir and Elbasvir+RBV is Highly Effective for the Treatment of GT1a-Infected Patients. American Association for the Study of Liver Diseases, The Liver Meeting 2015, San Fransisco, Abstract 703.

45. Buti M, Gordon SC, Zuckerman E, dkk. Grazoprevir, Elbasvir, and Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection After Failure of Pegylated Interferon and Ribavirin with an Earlier-Generation Protease Inhibitor: Final 24-Week Results From C-SALVAGE. *Clinical Infectious Diseases*. 2016; 62(1): 32-36.
46. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, dkk. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1,2,4,5, and 6 Infection (ASTRAL-1). *N Engl J Med*. 2015; 373: 2599-2607.
47. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, dkk. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection (ASTRAL-2&3). *N Engl J Med*. 373: 2608-17.
48. Singal AG, Volk ML, Jensen D, dkk. 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.
49. Van Der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, dkk. 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.
50. Schmid M, Kreidl A, Jessner W, dkk. Suppression of Haematopoiesis During Therapy of Chronic Hepatitis C with Different Interferon Alpha Mono and Combination Therapy Regimens. *Gut*. 2005; 54(7): 1014-20.
51. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, dkk. Daclatasvir with Sofosbuvir and Ribavirin for Hepatitis C Virus Infection with Advanced Cirrhosis or Post Liver Transplantation Recurrence. *Hepatology*. 2016; 63(5): 1493-505.
52. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, dkk. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2618-28.
53. Deterding K, Gruner N, Buggisch P, dkk. Delayed Versus Immediate Treatment for Patients with Acute Hepatitis C: a Randomized Controlled non-Inferiority Trial. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13: 497-506.
54. Mangia A, Santoro R, Copetti M, dkk. Treatment Optimization and Prediction of HCV Clearance in Patients with Acute HCV Infection. *J Hepatol*. 2013; 59: 221-228.
55. Fierer DS, Dieterich DT, Mullen MP, dkk. Telaprevir in the Treatment of Acute Hepatitis C Virus Infection in HIV-Infected Men. *Clin Infect Dis*. 2014; 58: 873-879.

56. Camma C, Almasio P, Craxi A. Interferon as Treatment for Acute Hepatitis C. A Metaanalysis. *Dig Dis Sci.* 1996; 41: 1248-1255.
57. Camma C, Alamsio P, Craxi A. Interferon as Treatment for Acute Hepatitis C. A Meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 1996; 41: 1248-1255.
58. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, dkk. Peginterferon Alfa-2a Plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *New England Journal of Medicine.* 2002; 437(13): 975-82.
59. Yuniastuti E, Djoerban Z, Djauzi S, dkk. Coinfection of Hepatitis B and C Among HIV Infected Patients: a Database of HIV Clinic Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta 2004-2009. 2011.
60. Cowie B, Dore G, Sasadeusz J, editors. Co-infection: HIV & Viral Hepatitis, A Guide for Clinical Management. 4th ed. Darlinghurst: Australasian Society for HIV Medicine (ASHM); 2010.
61. Molina JM, Orkin C, Iser DM, dkk. Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON-2): a multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2015; 385: 1098-106.
62. Saxena V, Korashy FM, Sise ME, dkk. Safety and Efficacy of Sofosbuvir-Containing Regimens in Hepatitis C Infected Patients with Impaired Renal Function. *Liver Int.* 2016 Feb 29. Doi: 10.1111/liv.13102.
63. Yee HS, Chang MF, Pocha C, dkk. 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.
64. Lamers MH, Broekman MM, Boucher CA, dkk. Treatment of Hepatitis C Monoinfection in Adults-Dutch National Guidelines. *Neth J Med.* 2013; 71(7): 377-85.
65. Berenguer M, Palau A, Aguilera V, dkk. Clinical Benefits of Antiviral Therapy in Patients with Recurrent Hepatitis C Following Liver Transplantation. *Am J Transplant.* 2008; 8: 679-687.
66. Curry MP, Fornis X, Chung RT, dkk. Sofosbuvir and Ribavirin Prevent Recurrence of HCV Infection After Liver Transplantation: an Open-Label Study. *Gastroenterology.* 2015; 148: 100-107.

67. Flamm SL, Everson GT, Charlton M, dkk. Ledispavir/sofosbuvir with Ribavirin for the Treatment of HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis: Preliminary Results of a Prospective, Multicenter Study. *Hepatology*. 2014; 60:320A.
68. Reddy KR, Everson GT, Flamm SL, dkk. Ledispavir/sofosbuvir sith ribavirin for the treatment of HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis: Preliminary Results of a Prospective, Multicenter Study. *Hepatology*. 2014; 60: 200A-201A.
69. Jensen DM, O'Leary JG, Pockros P, dkk. Safety and Efficacy of Sofosbuvir-Containing Regimens for Hepatitis C: Real-World Experience in a Diverse, Longitudinal Observational Cohort. *J Hepatol*. 2014; 60: 219A.
70. Brown RS, Reddy KRJ, O'Leary JG, dkk. Safety and Efficacy of New DAA-based Therapy for Hepatitis C Post-Transplant: Interval Results from the HCV-TARGET Longitudinal, Observational Study. *Hepatology*. 2014; 60: 1269A.
71. Forns X, Charlton M, Denning J, dkk. Sofosbuvir Compassionate use Program for Patients with Severe Recurrent Hepatitis C After Liver Transplantation. *Hepatology*. 2015; 61: 1485-1494.
72. Leroy V, Dumortier J, Coilly A, dkk. High Rates of Virological Response and Major Clinical Improvement During Sofosbuvir and Daclatasvir-based Regimens for the Treatment of Fibrosing Cholestatic HCV Recurrence After Liver Transplantation: the ANRS CO23 CUPILT Study. *Hepatology*. 2014; 60: 207A.
73. Coilly A, Fougerou C, De Ledinghen V, dkk. The Association of Sofosbuvir and Daclatasvir for Treating Severe Recurrence of HCV Infection After Liver Transplantation. *EASL-The International Liver Congress 2015 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, Vienna, Austria, 22-26 April 2015*.
74. Jordan AE, Masson CL, Mateu-Gelabert P, dkk. Perceptions of Drug Users Regarding Hepatitis C Screening and Care: a Qualitative Study. *Harm Reduct J*. 2013; 10:10.
75. Sylvestre DL. Hepatitis C in Drug Users: What to do? *HCV Advocate*. 2006. Recommendations for Prevention and Control of Hepatitis C Virus (HCV) Infection and HCV-related Chronic Disease. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep*. 1998; 47(RR-19): 1-39.

76. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Direktorat Jenderal Penegahan dan Pengendalian Penyakit. Pedoman Tata laksana dan Rujukan Hepatitis C di Fasyankes. 2017.
77. Yeung LT, King SM, Roberts EA. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology*. 2001;34:223-9.
78. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, dkk. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009;49:1335-74.
79. Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, dkk. The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology*. 2017;66:371-8.
80. El-Khayat HR, Kamal EM, El-Sayed MH, dkk. The effectiveness and safety of ledipasvir plus sofosbuvir in adolescents with chronic hepatitis C virus genotype 4 infection: a real-world experience. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:838-44.
81. FDA. FDA approves two hepatitis C drugs for pediatrics patients. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-two-hepatitis-c-drugs-pediatric-patients>. Published 2019. Accessed June,13, 2019.
82. Murray KF, Balistreri WF, Bansal S, dkk. Safety and Efficacy of Ledipasvir-Sofosbuvir With or Without Ribavirin for Chronic Hepatitis C in Children Ages 6-11. *Hepatology*. 2018;68:2158-66.
83. Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta RP, dkk. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology*. 2017;66:1102-10.
84. Mavyret (glecaprevir/pibrentasvir) [Package insert]. In: North Chicago, IL:Abbvie; april 2019.

MENTERI KESEHATAN  
REPUBLIK INDONESIA,

ttd

NILA FARID MOELOEK