

12-31-2023

Kombinasi Sofosbuvir-Ledipasvir dan Sofosbuvir- Daclatasvir pada Pengobatan Pasien Hepatitis C di Indonesia

Andri Sanityoso Sulaiman Dr

Hepatobiliary Division, Medical Staff Group of Internal Medicine, Faculty of Medicine Universitas Indonesia, Cipto Mangunkusumo National General Hospital, Jakarta, Indonesia., andri_sani@yahoo.com

Irsan Hasan Dr

Hepatobiliary Division, Medical Staff Group of Internal Medicine, Faculty of Medicine Universitas Indonesia, Cipto Mangunkusumo National General Hospital, Jakarta, Indonesia., irsan_h@yahoo.com

Cosmas Rinaldi Adithya Lesmana Dr

Hepatobiliary Division, Medical Staff Group of Internal Medicine, Faculty of Medicine Universitas Indonesia, Cipto Mangunkusumo National General Hospital, Jakarta, Indonesia., medicaldr2001id@yahoo.com

Juferdy Kurniawan Dr

Hepatobiliary Division, Medical Staff Group of Internal Medicine, Faculty of Medicine Universitas Indonesia, Cipto Mangunkusumo National General Hospital, Jakarta, Indonesia., juferdy.k@gmail.com

Gita Aprilicia

Hepatobiliary Division, Medical Staff Group of Internal Medicine, Faculty of Medicine Universitas Indonesia, Cipto Mangunkusumo National General Hospital, Jakarta, Indonesia., gita.2a3@gmail.com
Part of the [Internal Medicine Commons](#), and the [Virus Diseases Commons](#)

See next page for additional authors
Recommended Citation

Sulaiman, Andri Sanityoso Dr; Hasan, Irsan Dr; Lesmana, Cosmas Rinaldi Adithya Dr; Kurniawan, Juferdy Dr; Aprilicia, Gita; Nugroho, Yayah Dr; Wahyuni, Nunuk Tri Dr; and Sulaiman, Budiman Sujatmika (2023) "Kombinasi Sofosbuvir-Ledipasvir dan Sofosbuvir- Daclatasvir pada Pengobatan Pasien Hepatitis C di Indonesia," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 10: Iss. 4, Article 3.

DOI: 10.7454/jpdi.v10i4.1501

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol10/iss4/3>

This Original Article is brought to you for free and open access by the Faculty of Medicine at UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in Jurnal Penyakit Dalam Indonesia by an authorized editor of UI Scholars Hub.

Kombinasi Sofosbuvir-Ledipasvir dan Sofosbuvir- Daclatasvir pada Pengobatan Pasien Hepatitis C di Indonesia

Authors

Andri Sanityoso Sulaiman Dr, Irsan Hasan Dr, Cosmas Rinaldi Adithya Lesmana Dr, Juferdy Kurniawan Dr, Gita Aprilicia, Yayah Nugroho Dr, Nunuk Tri Wahyuni Dr, and Budiman Sujatmika Sulaiman

Kombinasi Sofosbuvir-Ledipasvir dan Sofosbuvir-Daclatasvir pada Pengobatan Pasien Hepatitis C di Indonesia

Combination of Sofosbuvir-Ledipasvir and Sofosbuvir-Daclatasvir for Treatment HCV Patients in Indonesia

Andri Sanityoso Sulaiman^{1,2}, Irsan Hasan¹, Cosmas Rinaldi Adithya Lesmana¹, Juferdy Kurniawan¹, Gita Aprilicia¹, Yayah Nugroho², Nunuk Tri Wahyuni², Budiman Sujatmika Sulaiman²

¹Divisi Hepatobilier, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

²Klinik Hati Prof Ali Sulaiman, Jakarta

Korespondensi:

Andri Sanityoso Sulaiman. Divisi Hepatobilier, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia. Email: andri_sani@yahoo.com

ABSTRAK

Pendahuluan. *Direct-acting antivirals* (DAAs) telah dikembangkan untuk pengobatan virus hepatitis C (VHC). Terapi hepatitis C dengan menggunakan DAA telah menunjukkan respons virologis berkelanjutan yang tinggi (*sustained virologic response/SVR*) dan durasi terapi yang lebih singkat. Sofosbuvir-ledipasvir (SOF/LDV) adalah tablet kombinasi DAA dengan dosis tetap yang direkomendasikan untuk pasien yang terinfeksi genotipe 1, 4, 5, dan 6. Di negara berkembang, SOF/LDV masih dapat digunakan sebagai obat paduan dengan biaya yang lebih ekonomis untuk semua genotipe dibandingkan dengan sofosbuvir-daclatasvir (SOF/DCV). Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi efikasi kombinasi sofosbuvir-ledipasvir pada semua genotipe pasien hepatitis C dibandingkan dengan DAA yang tersedia di Indonesia (sofosbuvir-daclatasvir).

Metode. Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif terhadap pasien yang mendapatkan terapi hepatitis C di Klinik Hati dan Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo pada periode Januari hingga Desember 2017. Data demografi, karakteristik awal virus, dan karakteristik awal laboratorium dikumpulkan dari rekam medis. *Polymerase chain reaction* (PCR) kuantitatif untuk muatan virus hepatitis C dinilai pada titik akhir penelitian. Efikasi SOF/LDV dan SOF/DCV dilakukan dengan respons virologis yang berkelanjutan pada minggu ke-12 (SVR-12).

Hasil. Sebanyak 214 pasien hepatitis C diikutsertakan dalam penelitian ini. Sebanyak 69 pasien diobati dengan SOF/LDV, sedangkan 145 pasien diobati dengan SOF/DCV. Pada kelompok SOF/LDV, sebanyak 20 (29%) pasien memiliki pengalaman terapi, 9 (13%) menerima terapi 24 minggu, dan 26 (37,7%) pasien memiliki sirosis. Pada kelompok SOF/DCV, 24 (16,6%) pasien memiliki pengalaman terapi, 38 (26,2%) menerima terapi 24 minggu, dan 41 (28,3%) pasien memiliki sirosis. Pasien hepatitis C didominasi oleh genotipe 1 pada kedua kelompok SOF/LDV dan SOF/DCV (63,7 vs. 67,6%). Virus hepatitis C tidak terdeteksi pada seluruh pasien setelah terapi kombinasi SOF/LDV, dengan angka SVR-12 adalah 69/69 (100%). Sementara itu, angka SVR-12 mencapai 142/145 (97,9%) pada kelompok SOF/DCV.

Kesimpulan. SOF/LDV efektif pada semua genotipe pasien hepatitis C dan biaya kombinasi dosis tunggal SOF/LDV lebih terjangkau bagi pasien di negara berkembang dibandingkan dengan rejimen SOF/DCV.

Kata Kunci: *Direct-acting antivirals* (DAAs), sofosbuvir-daclatasvir (SOF/DCV), sofosbuvir-ledipasvir (SOF/LDV), SVR-12, virus hepatitis C

ABSTRACT

Introduction. *Direct-acting antivirals* (DAAs) has been developed for treatment hepatitis C virus (HCV). Therapy of HCV using DAA has shown high sustained virologic response (SVR) and shortening duration of therapy. Sofosbuvir-ledipasvir (SOF/LDV) is fixed dose combination tablet of DAAs which recommended for genotype 1, 4, 5, and 6 infected patients. In developing countries, SOF/LDV still can be used as cost-effective regimen in all genotype compared with sofosbuvir-daclatasvir (SOF/DCV). This study aimed to evaluate the efficacy of combination sofosbuvir-ledipasvir in all genotypes of HCV patients compared with available DAA in Indonesia (sofosbuvir-daclatasvir).

Methods. A retrospective study was conducted among patients who received HCV therapy in Klinik Hati and Cipto Mangunkusumo Hospital during January until December 2017. Demographic data, baseline characteristics virus, and baseline characteristics laboratory were collected from medical record. Quantitative polymerase chain reaction (PCR) for

HCV RNA were assessed at the end point of study. The efficacy of SOF/LDV and SOF/DCV were carried out by sustained virological response at 12 weeks (SVR-12).

Results. A total of 214 HCV patients were include in this study. Sixty-nine patients treated with SOF/LDV, whereas 145 patients treated with SOF/DCV. In group of SOF/LDV, 20 (29%) patients had an experience therapy, 9 (13%) received 24-week therapy, 26 (37.7%) patients observed with cirrhosis. In group of SOF/DCV, 24 (16.6%) patients had an experience therapy, 38 (26.2%) received 24-week therapy, 41 (28.3%) patients observed with cirrhosis. The patients were dominated by HCV genotype 1 in both of group SOF/LDV and SOF/DCV (63.7% vs. 67.6%). All patients had undetected HCV RNA virus after the combination therapy of SOF/LDV, with the SVR-12 rate was 69 (100%) patients. Meanwhile, SVR-12 rate was achieved in 142 (97.9%) patients in group SOF/DCV.

Conclusion. SOF/LDV is effective in all genotype of HCV patients and the cost fix dose combination of SOF/LDV more affordable to patients in developing countries compared with SOF/DCV regimen.

Keywords: Direct acting antiviral agents (DAAs), HCV, sofosbuvir-daclatasvir (SOF/DCV), sofosbuvir-ledipasvir (SOF/LDV), SVR-12

PENDAHULUAN

Infeksi hepatitis C telah menjadi epidemi global. Pada tahun 2015, *World Health International* (WHO) memperkirakan bahwa 71 juta penduduk dunia terinfeksi hepatitis C kronis.¹ Total kematian terkait hepatitis C mencapai 399.000 penduduk pada tahun 2018, yang sebagian besar disebabkan oleh karsinoma hepatoseluler dan sirosis akibat infeksi virus hepatitis C.²

Virus hepatitis C (VHC) ditandai dengan variabilitas genetik yang beragam. Terdapat 7 genotipe dan lebih dari 67 subtipe VHC yang telah teridentifikasi di seluruh dunia.³ Genotipe yang paling banyak ditemukan di Indonesia adalah genotipe 1, dengan prevalensi diperkirakan 62,7%, diikuti oleh genotipe 2 (16,4%), genotipe 3 (13,0%), dan sebagian kecil genotipe 4 (2,7%), genotipe 5 (0,9%), dan genotipe 6 (1,3%).⁴ Genotipe 1 adalah genotipe yang paling sulit diobati dengan obat paduan *pegylated* interferon/ribavirin (Peg-IFN/RBV). Sebuah studi oleh Juniastuti⁵ di Indonesia melaporkan bahwa hanya 73,5% pasien mencapai *early virological response* (EVR) dan *sustained virological response* (SVR) setelah pengobatan dengan Peg-IFN/RB. Sejak tahun 2016, *direct acting antiviral agent* (DAA) diusulkan menjadi pengobatan standar baru untuk pasien hepatitis C di Indonesia. Penemuan DAA telah mengubah pengobatan hepatitis C dengan meningkatkan *sustained virologic response* (SVR) dan memperpendek durasi pengobatan.⁶ Pencapaian SVR setelah pengobatan dengan DAA dikaitkan dengan berkurangnya risiko penyakit hati dan komplikasinya, termasuk dekomposisi sirosis, karsinoma hepatoseluler, dan kematian.⁷

Beberapa obat paduan kombinasi sofosbuvir (SOF) telah menunjukkan efektivitas dan keamanan yang unggul untuk mengobati infeksi VHC kronis. Secara khusus, kombinasi SOF dengan inhibitor protein nonstruktural 5A (NS5A), misalnya ledipasvir (LDV), daclatasvir (DCV), atau velpatasvir (VEL) telah menunjukkan efektivitas tinggi dengan tingkat SVR pada 12 minggu pasca pengobatan mencapai 80-90%.⁸ Sebagian besar data tentang

efektivitas DAA pada pasien hepatitis C berasal dari negara barat, hanya sedikit data yang diperoleh dari negara di Asia, khususnya Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas kombinasi Sofosbuvir-Ledipasvir pada semua genotipe pasien hepatitis C dibandingkan dengan DAA yang tersedia di Indonesia (sofosbuvir-daclatasvir).

METODE

Semua pasien dewasa dengan hepatitis C positif berusia di atas 18 tahun yang diobati dengan sofosbuvir di Klinik Hati Prof Ali Sulaiman dan Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo pada periode Januari hingga Desember 2017 diikutsertakan dalam penelitian ini secara retrospektif. Kriteria eksklusi adalah pasien dalam masa kehamilan, pasien dengan keganasan, dan pasien dengan adanya gangguan ginjal. Sumber data serial kasus SOF/LDV hanya diperoleh dari Klinik Hati Prof Ali Sulaiman, sedangkan data serial kasus SOF/DCV diperoleh dari Klinik Hati Prof Ali Sulaiman dan Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo.

Pada kelompok pertama, pasien menerima kombinasi SOF/LDV dengan dosis tetap tunggal secara oral (90 mg ledipasvir dan 400 mg sofosbuvir). Pada kelompok lain, pasien menerima SOF/DCV (60 mg daclatasvir dan 400 mg sofosbuvir). Jika pasien memiliki koinfeksi dengan *human immunodeficiency virus* (HIV), pasien menerima penyesuaian dosis daclatasvir 90 mg. Durasi pemberian DAA pada regimen SOF/DCV diberikan selama 12 minggu atau 24 minggu tergantung pada adanya sirosis hati. Sementara pada regimen SOF/LDV, sebagian besar pasien diberikan terapi selama 12 minggu dan ditambahkan menjadi 24 minggu pengobatan sesuai dengan kesanggupan pembiayaan pasien.

Sebelum terapi, beberapa pemeriksaan klinis dan laboratorium dilakukan. *Viral load* HCV RNA, genotipe, riwayat terapi sebelumnya, ada tidaknya sirosis, riwayat diabetes melitus, dan kekakuan hati dikumpulkan

sebelum terapi. Efikasi utama SOF/LDV dan SOF/DCV dilakukan dengan SVR-12 (tingkat SVR pada 12-minggu paska pengobatan). SVR didefinisikan sebagai virus yang tidak terdeteksi setelah dinilai dengan *polymerase chain reaction* (PCR) kuantitatif untuk RNA HCV. Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan SPSS versi 25. Data dinyatakan sebagai rerata [simpang baku (SB)] atau median (rentang) untuk data kontinu dan dinyatakan sebagai proporsi n (%) untuk data kategorikal. Perbandingan antarkelompok dinilai dengan uji *t-test independent* atau uji Man-Whitney untuk data kontinu dan uji *chi square* untuk data kategorikal. Nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik. Penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (no: 0068/UN2.F1/ETIK/2018, nomor protokol: 17-12-1208)

HASIL

Sebanyak 214 pasien hepatitis C yang mendapat terapi sofosbuvir diikutsertakan dalam penelitian ini. Sebanyak 69 pasien menerima SOF/LDV dan 145 pasien menerima SOF/DCV (Tabel 1). Pada kelompok SOF/LDV, sebagian besar pasien dalam penelitian ini menerima terapi selama 12 minggu (87%), sementara sisanya menerima terapi kombinasi selama 24 minggu. Lebih dari 1/3 dari total pasien (37,7%) didiagnosis sirosis, sedangkan median kekakuan hati pada subjek penelitian ini adalah 11,80 kPa (3,60 - 49,70 kPa). Sebagian besar subjek tidak memiliki riwayat diabetes melitus (DM), hanya 6 pasien (8,7%) yang memiliki riwayat DM. Koinfeksi HIV tercatat pada 1 pasien (1,4%). Pada kelompok SOF/DCV, pasien yang menerima terapi selama 12 minggu lebih rendah dibandingkan kelompok SOF/LDV (masing-masing 73,8% vs. 87%) dan pada sirosis hati lebih rendah dibandingkan kelompok SOF/LDV (masing-masing 28,3% vs. 37,7%). Median kekakuan hati pada SOF/DCV adalah 12,30 kPa (5,2 - 37,4 kPa). Pada kelompok pasien dengan SOF/DCV, sebanyak 10 (6,9%) pasien memiliki riwayat DM dan sebanyak 14 (9,7%) memiliki koinfeksi HIV.

Pasien didominasi oleh HCV genotipe 1, baik pada kelompok SOF/LDV maupun SOF/DCV [44 (63,7%) pasien vs. 98 (67,6%)]. Rerata tingkat RNA HCV yang terdeteksi pada subjek sebelum pemberian terapi SOF/LDV dan SOF/DCV memiliki *viral load* yang sama [$1,14 \times 10^6$ ($1,43 \times 10^2 - 4,39 \times 10^7$) vs. $3,67 \times 10^5$ ($1,29 \times 10^3 - 1,49 \times 10^8$); $p=0,639$].

Semua pasien tidak terdeteksi virus RNA HCV setelah terapi kombinasi SOF/LDV, dengan proporsi SVR-12 adalah 69 (100%) pasien. Hanya sebagian kecil dari total subjek pengobatan kelompok SOF/LDV yang membutuhkan durasi terapi yang lama untuk mencapai SVR (24 minggu), yaitu 9 dari 69 pasien SOF/LDV. Proporsi SVR-12 pada kelompok

SOF/DCV adalah 142 (97,9%) pasien. Dari 3 pasien non-SVR-12 pada kelompok SOF/DCV adalah genotipe 3 dan menerima terapi selama 12 minggu. Salah satu dari pasien yang gagal terapi memiliki koinfeksi. Analisis angka SVR-12 berdasarkan genotipe HCV dilakukan dalam penelitian ini (Gambar 1).

DISKUSI

Penemuan DAA sebagai modalitas terapi merupakan salah satu pondasi penting dalam penatalaksanaan hepatitis C. Terapi dengan DAA menunjukkan hasil SVR yang lebih baik, durasi pengobatan yang lebih singkat secara signifikan, dan menunjukkan profil toksisitas yang cukup rendah. Terapi DAA juga terbukti berhasil pada pasien hepatitis C yang tidak dapat menerima pengobatan interferon (misalnya intoleransi interferon, sirosis lanjut, dan adanya komorbiditas).⁹

Genotipe yang paling sering ditemui pada penelitian ini adalah genotipe 1. Distribusi genotipe ini serupa dengan penelitian lain yang dilakukan di Indonesia, dengan prevalensi genotipe 1 berkisar antara 46,7-64,4%.¹⁰⁻¹² Genotipe 1 adalah genotipe yang paling sulit diobati dengan obat paduan interferon.¹³ Pada penelitian ini, meskipun mayoritas infeksi adalah genotipe 1, pemberian SOF/LDV dan SOF/DCV menunjukkan hasil yang baik (angka SVR-12: 100% vs. 97,9%). Hasil ini didukung oleh penelitian yang dilakukan di Thailand, dengan tingkat SVR-12 secara keseluruhan yang dicapai adalah 98,0% (IK95%: 96,7-98,8%) dan SVR-12 pada obat paduan kombinasi SOF/LDV ialah 97,9% (IK95%: 94,8-99,2%).⁸

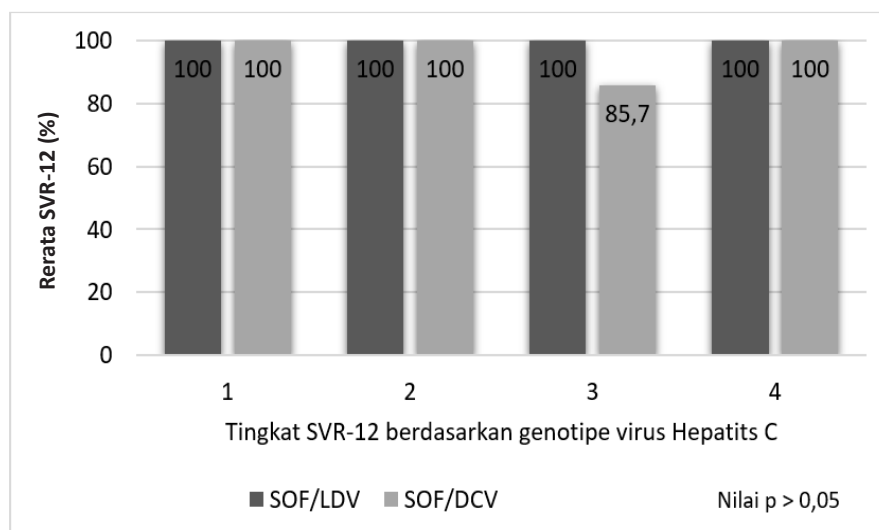
Pada penelitian ini, 100% SVR-12 tercapai pada 69 pasien dengan variasi genotipe HCV yang diobati dengan SOF/LDV, sedangkan terdapat tiga pasien yang gagal mencapai SVR-12 pada pengobatan kelompok SOF/DCV. Meskipun tidak terdapat perbedaan yang signifikan dalam hasil SVR-12 antara kelompok SOF/DCV dan kelompok SOF/LDV, perlu diketahui bahwa kelompok SOF/DCV memiliki jumlah sampel yang lebih besar ($n=145$) dibandingkan dengan kelompok sofosbuvir-ledipasvir ($n=69$). Dalam analisis statistik, peningkatan jumlah sampel dapat memengaruhi hasil dan meningkatkan kemungkinan deteksi perbedaan yang kecil antarkelompok.

Tiga pasien yang gagal mencapai SVR-12 memiliki HCV genotipe 3. *Hepatitis C Virus Therapeutic Registry and Research Network* (HCV-TARGET) melaporkan bahwa HCV genotipe 3 masih menjadi tantangan untuk diobati, terutama pada pasien dengan sirosis.¹⁴ Genotipe 3 merupakan genotipe yang unik di antara genotipe-genotipe virus hepatitis C karena memiliki angka steatosis yang lebih tinggi, perkembangan fibrosis yang lebih cepat, dan

Tabel 1. Parameter demografis dan klinis awal pasien hepatitis C

Variabel	Sofosbuvir-ledipasvir (n=69)	Sofosbuvir-daclatasvir (n=145)	Nilai p
Usia (tahun), rerata (SB)	51,1 (15,66)	51,9 (14,82)	0,696
Pria, n (%)	40 (58,0)	94 (64,8)	0,413
Terapi, n (%)			
Pengobatan terdahulu	20 (29)	24 (16,6)	0,055
Naif	49 (71)	121 (83,4)	
Durasi pengobatan, n (%)			
24 minggu	9 (13)	38 (26,2)	0,046
12 minggu	60 (87)	107 (73,8)	
Sirosis, n (%)	26 (37,7)	41 (28,3)	0,219
Kekakuan hati (kPa), median (RIK)	11,80 (3,60 – 49,70)	12,30 (5,2 – 37,4)	0,149
Diabetes melitus, n (%)	6 (8,7)	10 (6,9)	0,850
Koinfeksi HIV, n (%)	1 (1,4)	14 (9,7)	0,056
Karakteristik dasar virus hepatitis C			
HCV RNA awal, median (RIK)	1,14 x 10 ⁶ (1,43 x 10 ² – 4,39 x 10 ⁷)	3,67 x 10 ⁵ (1,29 x 10 ³ – 1,49 x 10 ⁸)	0,639
Genotipe, n (%)			
1/1a/1b/1c	11 (15,9)/ 12 (17,4)/ 20 (29)/ 1 (1,4)	28 (19,3)/ 32 (22,1)/ 33 (22,8)/ 5 (3,4)	0,062
2/ 2a/ 2c	4 (5,8%) / - / -	4 (2,8)/ 3 (2,1)/ 1 (0,7)	
3 / 3a / 3f / 3k	5 (7,2)/ 1 (1,4)/ - / -	9 (6,2)/ 6 (4,1)/ 1 (0,7)/ 5 (3,4)	
4/4a/4c/4h	4 (5,8)/ 2 (2,9)/ 1 (1,4)	1 (0,7)/ - / - / 3 (2,1)	
Indeterminan	8 (11,6)	8 (5,5)	
Tidak diketahui	-	6 (4,1)	
Karakteristik dasar laboratorium			
Trombosit, rerata (SB)	200 (66,53) 10 ³ /μL	171 (94,14) 10 ³ /μL	0,145
Bilirubin, median (RIK)	0,70 (0,10 – 4,05) mg/dL	0,82 (0,16 – 4,41) mg/dL	0,583
SGOT, median (RIK)	68 (12 – 336) U/L	53 (20 – 245) U/L	0,097
SGPT, median (RIK)	69 (7 – 327) U/L	47 (3 – 204) U/L	0,173
Kreatinin, rerata (SB)	0,92 (0,24) mL/min	0,92 (0,27) mL/min	0,269
Albumin, median (RIK)	4,20 (2,6 – 4,9) g/dL	4,23 (2,5 – 5,0) g/dL	0,880
Luaran terapi			
SVR-12, n (%)			
Ya	69 (100)	142 (97,9)	0,561
Tidak	0 (0)	3 (2,1)	

SB= simpang baku; RIK= rentang interkuartil



Gambar 1. Tingkat SVR-12 berdasarkan genotipe virus hepatitis C

angka kesembuhan yang lebih rendah.¹⁵ Dalam penelitian ini, efektivitas SOF/DCV pada pasien hepatitis C genotipe 3 lebih rendah dibandingkan dengan obat paduan SOF/LDV (3/21 pasien genotipe-3 yang diobati dengan SOF/DCV tidak dapat mencapai SVR-12). Salah satu dari pasien yang mengalami kegagalan terapi pada pasien dengan genotipe 3 adalah pasien dengan koinfeksi HIV. Koinfeksi HIV dapat menjadi salah satu faktor yang memengaruhi respons pengobatan. Pasien dengan koinfeksi HIV memiliki karakteristik klinis yang berbeda akibat adanya kondisi immunosupresif yang dapat memengaruhi respons pengobatan. Regimen SOF/LDV dapat digunakan sebagai terapi alternatif di Indonesia ketika sofosbuvir velpatasvir (SOF/VEL) masih terbatas.

European Association for the Study of the Liver (EASL) telah merekomendasikan SOF/LED sebagai terapi obat paduan untuk genotipe 1, 4, 5, dan 6.¹⁶ Meskipun demikian, penelitian Dar¹⁷ yang melakukan evaluasi SOF/LDV pada pasien dengan genotipe 3 memperoleh hasil bahwa SVR-12 *rate* masih cukup baik, yaitu pada pasien non-sirosis genotipe 3 mencapai 96%, sementara pada pasien sirosis genotipe 3 sebesar 75%. Selain itu, studi meta-analisis pada 12 studi dengan 711 pasien yang diberikan terapi SOF/LED menyebutkan bahwa *pooled SVR-12 rate* sebesar 89,8% (IK95%; 85,9 – 92,7%), dengan rincian SVR-12 per genotipe 1, 2, 3, 4, 6 ialah 92,4%, 90%, 80,9%, 81,0%, dan 75,0%.¹⁸ Dalam penelitian ini, peneliti memberikan pengobatan SOF/LED kepada seluruh pasien di klinik hati tanpa mempertimbangkan variasi genotipe karena saat itu satu-satunya opsi obat yang tersedia adalah SOF/LED. Sofosbuvir diperkenalkan di Indonesia pada tahun 2016 melalui program akses khusus. Kombinasi SOF/LED diperkenalkan pertama kali, kemudian diikuti dengan alternatif pilihan pengobatan menggunakan SOF/DCV yang tersedia untuk berbagai genotipe virus di Indonesia.

Durasi pengobatan untuk kombinasi sofosbuvir-ledipasvir tergantung pada keberadaan sirosis dan tingkat keparahannya. Berdasarkan panduan tata laksana pengobatan hepatitis C, durasi pengobatan 12 minggu diberikan pada pasien yang mengalami sirosis kompensata. Sementara itu, durasi pengobatan diperpanjang hingga 24 minggu pada pasien yang mengalami sirosis dekompensata. Di antara 26 pasien sirosis dalam kelompok yang diobati dengan SOF/LED, 17 orang menerima terapi selama 12 minggu, sedangkan 9 pasien lainnya menjalani obat paduan pengobatan selama 24 minggu. Perbedaan ini disebabkan oleh kendala finansial yang dihadapi oleh beberapa pasien dalam mendapatkan obat sofosbuvir-ledipasvir. Pada saat diperkenalkan di pasar Indonesia, harga sofosbuvir adalah Rp 6.000.000,00 untuk satu

paket berisi 30 tablet. Bagi pasien yang tidak dapat menjalani pengobatan selama 24 minggu dengan alasan ketidakmampuan biaya, maka rencana pengobatan pasien disesuaikan menjadi 12 minggu.

Durasi terapi hepatitis C merupakan aspek penting yang perlu dipertimbangkan pada pasien yang menjalani pengobatan hepatitis C. Terapi kombinasi SOF/LED dan SOF/DCV memberikan dua pilihan durasi pengobatan, yaitu 12 minggu dan 24 minggu. Pada saat mengelola pasien hepatitis C dengan durasi terapi yang diperpanjang, salah satu aspek penting yang perlu dipertimbangkan adalah masalah biaya. Dalam sebuah penelitian yang dilakukan di Jerman mengenai efektivitas biaya dari berbagai kombinasi DAA, kombinasi SOF/LDV masih menjadi terapi dengan biaya paling rendah dibandingkan dengan modalitas terapi lainnya.¹⁹ Di Indonesia, SOF/LDV memiliki biaya yang lebih terjangkau dibandingkan dengan SOF/DCV. Biaya SOF/LDV adalah Rp6.000.000,00, sedangkan SOF/DCV tersedia dengan harga Rp 7.000.000,00. Meskipun saat ini tersedia pengobatan SOF/DCV yang diberikan secara gratis oleh Kementerian Kesehatan RI di jejaring rumah sakit pemerintah, namun ketersediaan stok obat ini tidak selalu terjamin dan membutuhkan daftar tunggu antrian obat.

Aspek lain yang perlu dipertimbangkan dalam pemilihan terapi adalah sediaan obat. Saat ini, hanya kombinasi SOF/LDV dan SOF/VEL yang tersedia dalam bentuk tablet tunggal. Sebaliknya, SOF/DCV tersedia dalam bentuk terpisah (dua tablet).²⁰ Perbedaan ini dapat berdampak pada kepatuhan pasien selama pengobatan jangka panjang. Selain itu, penggunaan dua tablet dapat menimbulkan masalah seperti variasi tanggal kedaluwarsa yang berpotensi memengaruhi ketersediaan obat. Pemberian terapi SOF/LDV untuk pasien di Indonesia merupakan pertimbangan yang layak mengingat efektivitas yang baik dari kombinasi ini. Adapun faktor pendukung lainnya adalah estimasi biaya yang lebih rendah dibandingkan obat paduan lain.

Penelitian ini masih memiliki beberapa keterbatasan, yaitu adanya perbedaan durasi pengamatan 12 minggu dan 24 minggu yang diamati pada kelompok SOF/LDV, hal ini tidak sesuai dengan konsensus tata laksana pengobatan hepatitis C disebabkan keterbatasan biaya. Penelitian ini juga memiliki ukuran sampel terbatas dan mayoritas pasien mempunyai genotipe 1. Hal ini bisa mengurangi keseluruhan generalisasi efektivitas pengobatan DAA untuk genotipe lain yang mungkin kurang terwakili. Selain itu, terdapat variasi karakteristik pasien yang tidak dapat dikontrol lebih lanjut menggunakan analisis multivariat karena ukuran sampel yang terbatas.

SIMPULAN

Pada penelitian ini, SOF/LDV efektif bagi semua pasien hepatitis C dengan beragam genotipe dan biaya penggunaan SOF/LDV lebih terjangkau bagi pasien di negara-negara berkembang dibandingkan dengan rejimen SOF/DCV.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global hepatitis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
2. Jefferies M, Rauff B, Rashid H, Lam T, Rafiq S. Update on global epidemiology of viral hepatitis and preventive strategies. *World J Clin Cases*. 2018;6(13):589–99.
3. Echeverria N, Moratorio G, Cristina J, Moreno P. Hepatitis C virus genetic variability and evolution. *World J Hepatol*. 2015;7(6):831–45.
4. Irekeola AA, Malek NA, Wada Y, Mustafa N, Muhamad NI, Shueb RH. Prevalence of HCV genotypes and subtypes in Southeast Asia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(5):e0251673.
5. Juniastuti J, Wibowo BP, Wibawa IDN, Utsumi T, Mustika S, Amin M, et al. Interleukin-28B polymorphisms and response of chronic hepatitis C patients from Indonesia to pegylated interferon/ribavirin treatment. *J Clin Microbiol*. 2014;52(6):2193–5.
6. Yau AHL, Yoshida EM. Hepatitis C drugs: The end of the pegylated interferon era and the emergence of all-oral, interferon-free antiviral regimens: a concise review. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014;28(8):445–51.
7. Smith-Palmer J, Cerri K, Valentine W. Achieving sustained virologic response in hepatitis C: A systematic review of the clinical, economic and quality of life benefits. *BMC Infect Dis*. 2015;16(2):188–97.
8. Charatcharoenwitthaya P, Wongpaitoon V, Komolmit P, Sukepaisarnjaroen W, Tangkijvanich P, Piratvisuth T, et al. Real-world effectiveness and safety of sofosbuvir and nonstructural protein 5A inhibitors for chronic hepatitis C genotype 1, 2, 3, 4, or 6: A multicentre cohort study. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):1–15.
9. Manns MP, Maasoumy B, Rice CM. Breakthroughs in hepatitis C research: from discovery to cure. 2022;19(8):533–50.
10. Hasan I, Lesmana L, Sulaiman A, Akbar N, Gani RA, Soemarno S, et al. Efficacy and safety of in-Asia-manufactured interferon alpha-2b in combination with ribavirin for therapy of naive chronic hepatitis C Patients: A multicenter, prospective, open-label trial. *Indones J Gastroenterol Hepatol Dig Endosc*. 2009;10(1):7–13.
11. Utama A, Tania NP, Dhenni R, Gani RA, Hasan I, Sanityoso A, et al. Genotype diversity of hepatitis C virus (HCV) in HCV-associated liver disease patients in Indonesia. *Liver Int*. 2010;30(8):1152–60.
12. Kurniawan J, Gani RA, Hasan I, Sulaiman AS, Lesmana CRA. Comparative efficacy of sofosbuvir-ribavirin versus sofosbuvir-daclatasvir for treatment of chronic hepatitis C in an area with limited NS5A inhibitor availability. *Indian J Gastroenterol*. 2019;37(6):520–5.
13. Rezaee-Zavareh M, Hesamizadeh K, Behnava B, Alavian S, Gholami-Fesharaki MSH. Combination of ledipasvir and sofosbuvir for treatment of hepatitis C virus genotype 1 infection: systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol*. 2017;16(2):188–97.
14. Feld JJ, Maan R, Zeuzem S, Kuo A, Nelson DR, Di Bisceglie AM, et al. Effectiveness and safety of sofosbuvir-based regimens for chronic HCV genotype 3 infection: results of the HCV-TARGET Study. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(6):776–83.
15. Chan A, Patel K, Naggie S. Genotype 3 infection: the last stand of hepatitis C virus. *Drugs*. 2017;77(2):131–44.
16. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol*. 2020;73(5):1170–218.
17. Dar GA, Yattoo GN, Gulzar GM, Sodhi JS, Gorka S, Laway MA. Treatment of chronic hepatitis C genotype 3 with ledipasvir and sofosbuvir: an observational study. *J Clin Exp Hepatol*. 2021;11(2):227–31.
18. Yang X, Tang Y, Xu D, Zhang G, Xu P, Tang H, et al. Efficacy and

safety of ledipasvir/sofosbuvir for hepatitis C among drug users: a systematic review and meta-analysis. *Virology*. 2021;18(1):1–13.

19. Stahmeyer JT, Rossol S, Liersch S, Guerra I, Krauth C. Cost-effectiveness of treating hepatitis c with sofosbuvir/ledipasvir in Germany. *PLoS One*. 2017;12(1):1–18.
20. Diana G, Gregory H. Ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni): Improving options for hepatitis C virus infection. *P T*. 2015;40(4):256–76.