

PERKEMBANGAN TERAKHIR PENGOBATAN HEPATITIS VIRUS - C

Benny I. Senjaya

Abstract

Pengobatan penyakit Hepatitis C yang lebih memuaskan sedang diselidiki dan diupayakan terus menerus oleh para pakar di dunia. Hal ini disebabkan karena meningkatnya prevalensi yaitu pada pasca transfusi, hemodialisis dan pengguna narkoba. Selain itu, penyakit ini pada awalnya seringkali asimtomatik tetapi dikemudian hari akibat yang ditimbulkannya seperti sirosis dan kanker hati lebih fatal daripada Hepatitis B. Terapi terbaik yang telah disepakati di dunia saat ini adalah terapi kombinasi antara Interferon (IFN) dan Ribavirin (RBV) dengan syarat dipenuhinya kriteria-kriteria tertentu sebelumnya.

Pendahuluan

Hepatitis Non A Non B (NANB) telah dikenal sejak pertengahan tahun tujuh puluhan, setelah digunakannya tes serologi Hepatitis A dan B dalam klinik. Yang dimaksud oleh penulis disini adalah Hepatitis NANB pasca transfusi dan Hepatitis NANB sporadik (yang tidak berhubungan dengan transfusi darah). Hal ini merupakan suatu *Clinical entity* yang sejak ditemukannya virus ini pada tahun 1989 oleh Choo dkk. dan dikembangkan tes diagnostik anti HCV, maka Hepatitis NANB disebut Hepatitis Virus C.

Ternyata insidens Hepatitis Virus C cukup tinggi pada pascatransfusi (3 - 4 %), dan setengahnya berkembang menjadi kronis. Selanjutnya 20 % dari penderita kronis berkembang menjadi sirosis. Meskipun pengidap Hepatitis Virus C lebih sedikit daripada Hepatitis Virus B, tetapi jumlah persentase yang menjadi sirosis (kerusakan hati) dan hepatoma (kanker hati) lebih besar daripada Hepatitis B.

Perjalanan Penyakit (Patogenesis)

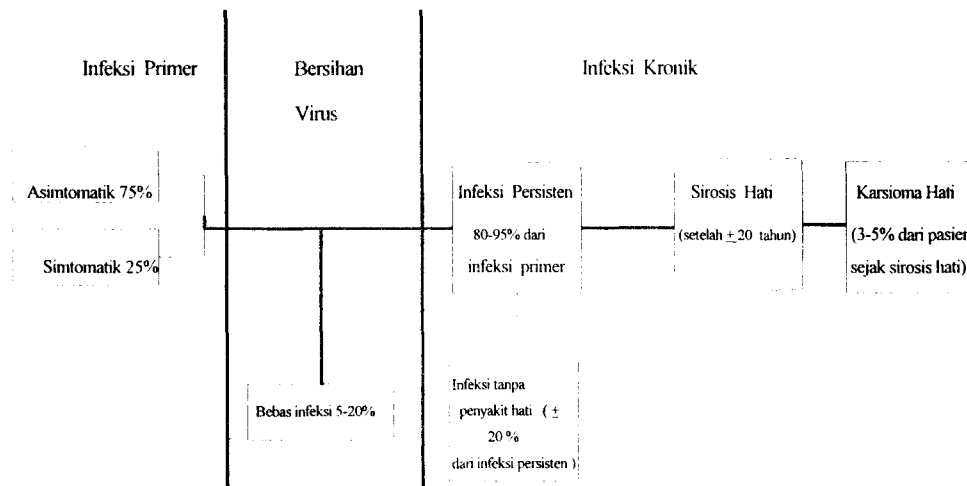
Berdasarkan penelitian telah diketahui bahwa virus Hepatitis C merupakan virus yang primer sitopatik terhadap hati (sebaliknya dari virus Hepatitis B), artinya kerusakan hati disebabkan langsung oleh virus tersebut. Sedangkan respons imun tidak sebesar pada virus Hepatitis B. Juga diketahui dari penelitian bahwa, terdapat dua kelompok penderita HCV, yaitu penderita dengan kadar interferon tinggi, di mana gambaran histopatologik relatif lebih baik dan kadar SGPT relatif rendah.

Sedangkan kelompok kedua adalah penderita dengan kadar interferon normal, di mana gambaran histopatologik relatif lebih buruk dan kadar SGPT relatif lebih tinggi.

Infeksi primer (akut) virus Hepatitis C (HCV) pada umumnya berlangsung asimtomatik (tanpa gejala). HCV tidak bersifat sitopatik langsung (mengenai sel dalam hati) dan replikasinya dapat berlangsung tanpa terjadi kerusakan hati. Penyakit hati baru dimulai ketika sistem imun penderita memberikan respons aktif terhadap antigen virus yang muncul selama replikasi, sehingga kerusakan hati tergantung pada perimbangan antara replikasi virus dan respons imun. Kondisi asimtomatik dapat berlanjut bertahun-tahun dengan kelainan histologis hati yang minimal dan nilai SGPT yang normal.

Gejala klinis yang dirasakan oleh penderita (yang simtomatik) hanya sebagian kecil ($\pm 30\%$) yang berupa malaise, lesu, anoreksia dan ikterik. Pada masa ini ternyata pengobatan antivirus sangat efektif.

Dalam 1 - 2 minggu setelah infeksi HCV, HCV - RNA telah terdeteksi dalam darah, sedangkan anti HCV baru dapat terdeteksi setelah 2 - 24 minggu. Hanya 10 % penderita Hepatitis C, yang infeksiya hilang dalam 6 bulan setelah infeksi primer dan sembuh spontan. Sisanya (90 %) akan mengalami infeksi kronik. Seperti pada infeksi primer, pada infeksi kronik pun sebagian penderita asimtomatik (*healthy carrier*) yaitu $\pm 20\%$. Sedangkan pasien yang simtomatik pada pemeriksaan histopatologis menunjukkan adanya hepatitis kronik aktif, ringan, sedang, berat, dan sirosis hati bahkan karsinoma hati.



Gambar 1. Patogenesi Infeksi Hepatitis C

Perkembangan Terakhir

Perkembangan dari Hepatitis C kronik menjadi sirosis jarang terjadi sebelum 20 tahun, kecuali pada peminum alkohol atau bila terjadi infeksi ganda dengan virus lain (HIV atau HBV). Banyaknya sirosis diperkirakan 20 % dalam 20 tahun. Perkembangan menjadi kanker hati pada sirosis adalah 3 - 5 %.

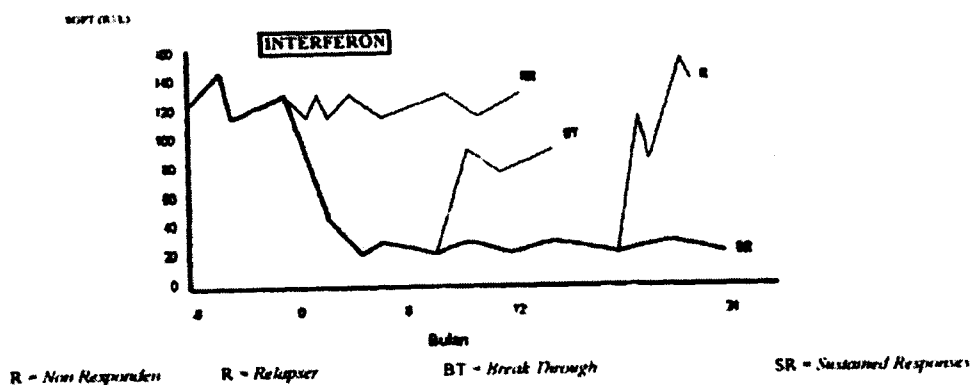
Pengobatan

Terapi penyakit Hepatitis virus C telah dimulai sebelum tes anti HCV ditemukan tetapi tidak berhasil. Seperti misalnya dengan kortikosteroid dan acyclovir, karena pengetahuan tentang virologi dan imunopatologinya masih sangat terbatas.

Sampai saat ini terapi Hepatitis C telah berkembang dengan pesat, tetapi belum memuaskan bagi sebagian besar penderita. Penatalaksanaan yang ideal pada infeksi Hepatitis C terutama ditujukan pada penderita yang penyakitnya progresif dengan menggunakan obat yang efektif, murah, serta tidak banyak efek sampingnya. Terapi baku masa kini adalah kombinasi antara Interferon α (IFN) dan Ribavirin (RBV).

Terapi di sini dimaksudkan untuk mengurangi peradangan (inflamasi), fibrosis dan progresi menjadi sirosis atau untuk mencegah komplikasi sirosis. Dengan terapi tunggal IFN, sebagian besar pasien menunjukkan respon yang nyata yaitu nilai SGPT menjadi normal dan HCV - RNA menghilang dengan cepat, tetapi angka kekambuhan (relaps) sangat tinggi.

Tujuan utama terapi Hepatitis C adalah respon virologis yang menetap, yaitu HCV - RNA yang tetap negatif selama 6 bulan atau lebih setelah terapi dihentikan. ⁽⁴⁾



Gambar 2. Respon terhadap terapi Hepatitis Virus C

Terapi kombinasi RBV dan IFN terbukti telah meningkatkan SR (respon menetap). Pada pasien yang mengalami relaps (kekambuhan) dengan monoterapi IFN, 49 % di antaranya mengalami respon virologi menetap setelah diobati dengan kombinasi IFN dan RBV. Berdasarkan genotipnya dengan terapi kombinasi, pasien genotip non - 1 yang kambuh (dengan terapi tunggal) 73 % mengalami SR, sedangkan pasien genotip - 1 hanya sebesar 30 %.

Pada pasien yang belum pernah diterapi, SR menjadi dua kali lebih besar dengan terapi kombinasi dibandingkan dengan monoterapi. Pada penelitian yang besar di Amerika dan Eropa, SR virologis pada kelompok terapi kombinasi adalah 38 - 48 %. Sedangkan pada kelompok monoterapi 13 - 19 % untuk jangka waktu terapi 48 minggu ^(5,6)

Bila pasien dikelompokkan berdasarkan genotipnya, pasien dengan genotip-1 SR-nya 16 % dan 28 % untuk jangka waktu terapi 24 dan 48 minggu. Sedangkan bagi genotip non-1 SR 66 % (24 minggu) dan 69 % (48 minggu). Jadi dengan memperpanjang masa terapi, untuk genotip non - 1 dicapai peningkatan SR sedangkan untuk genotip -1 peningkatan SR tidak bermakna.

Dengan demikian terapi kombinasi dianjurkan berdasarkan efikasinya yang lebih besar. Patut ditambahkan sekitar 20 % pasien menghentikan pengobatan sebelum 48 minggu akibat insomnia, depresi, atau anemia hemolitik. Oleh karena itu dokter yang memberikan terapi harus senantiasa siap memantau, mengatasi, mengurangi atau menginterupsi terapi ⁽⁷⁾. Pada pasien penyakit ginjal dapat terjadi akumulasi RBV sehingga menimbulkan hemolisis berat yang mempersulit penentuan dosis.

Meskipun terjadi kemajuan pesat dengan terapi kombinasi tetapi pada pasien genotip-1 dan ber-*viral load* tinggi (> 2 juta kopi/ml) belum menunjukkan hasil yang memuaskan. Padahal sekurang-kurangnya separuh sampai dua pertiga pasien hepatitis C terinfeksi dengan genotip - 1. Di sini pemberian terapi kombinasi tampaknya tidak terlalu bermanfaat pada pasien NR dengan monoterapi (peningkatan hanya 10-15 %).

Untuk membantu para dokter telah dicapai konsensus NIH (*National Institutes of Health*) dan konsensus EASL (*European Association for the Study of the Liver*). ⁽⁸⁾

- * Pasien yang harus diterapi adalah pasien dengan inflamasi sedang atau berat dan atau fibrosis. Terapi yang diberikan adalah kombinasi RBV dan IFN.
- * Terapi dengan IFN saja tidak dianjurkan.

Perkembangan Terakhir

- * Pasien dengan genotip-1 sebaiknya diobati selama 12 bulan, pasien dengan genotip-2 dan 3 selama 6 bulan
- * Pasien dengan tingkat viremia rendah cukup diobati selama 6 bulan

Beberapa hal yang harus diperhatikan

1. Genotip tidak boleh dijadikan sebagai dasar untuk tidak memberikan pengobatan walaupun pasien dengan genotip-1 mempunyai kemungkinan lebih kecil untuk mengalami ETR (*End of treatment responses*).
2. Pasien yang histologis menunjukkan kelainan yang ringan
3. Belum ada kesepakatan pada pasien dengan infeksi genotip-1 yang setelah 3 bulan terapi, HCV - RNA masih positif.
4. Pada infeksi ganda HCV dan HIV , terapi untuk HCV dapat diberikan bila infeksi terhadap HIV telah berhasil distabilkan dengan obat anti retroviral.
5. Pada kasus hemodialisis, terapi untuk infeksi HCV yang dapat diberikan adalah monoterapi IFN . Karena penambahan RBV dapat memperburuk anemia.
6. Pada kasus hemofilia terapi untuk infeksi HCV dapat diberikan tanpa biopsi hati

Indikasi Terapi Hepatitis Virus C

Hepatitis C kronik, Hepatitis C akut, Sirosis hati terkompensasi. Terapi tidak dianjurkan untuk kasus hepatitis autoimun dan sirosis hati dekompensasi

Hal-hal yang harus diperhatikan sebelum memulai terapi

Umur, keadaan umum, risiko terjadinya sirosis, kemungkinan respon serta kondisi medis yang lain yang dapat mengurangi harapan hidup atau merupakan kontra indikasi penggunaan IFN atau RBV. Biopsi hati selalu disyaratkan oleh semua pakar sebelum terapi karena biopsi hati dapat menilai beratnya nekro-inflamasi (*grade*) dan progresi fibrosis (*stage*) yang akuransinya tidak dapat disamai dengan jenis pemeriksaan lain (klinis maupun laboratoris).

Untuk menilai patogenesis dan hasil akhir (*outcome*) infeksi HCV kronik dapat dibagi 4 kelompok :

- Kelompok I : Anti HCV (+), HCV- RNA (-), SGPT Normal
- Kelompok II : Anti HCV (+), HCV- RNA (+), SGPT Normal

- Kelompok III : Anti HCV (+), HCV- RNA (+), SGPT meningkat
Kelompok IV : Anti HCV (-), HCV- RNA (+), SGPT normal / meningkat

Infeksi HCV merupakan kondisi yang dinamik. Individu dari salah satu kelompok pada suatu saat dapat bergeser ke kelompok lain pada saat yang lain.⁽⁹⁾

1. Pada kelompok I tidak ada bukti HCV aktif jadi tidak ada indikasi terapi.
2. Pada kelompok II respon terhadap terapi tidak memuaskan, pasien harus diperiksa klinis dan laboratorium (SGPT dan SGOT) setiap 6 - 12 bulan. Terapi (IFN + RBV) hanya dapat diberikan atas dasar hasil biopsi hati dalam rangka uji klinis. Pada umumnya pasien akan tetap asimtomatik dan bebas kelainan / penyakit hati bermakna untuk waktu lama.
3. Pasien pada kelompok III merupakan pasien Hepatitis kronik yang potensial untuk berkembang menjadi sirosis hati (progresif). Terapi yang harus segera diberikan adalah IFN + RBV.
4. Pasien pada kelompok IV biasanya berlatar belakang keadaan immunosupresi dan lebih sering menunjukkan nilai SGPT normal. Namun pada biopsi hati sebagian besar menunjukkan adanya hepatitis kronik. Belum ada protokol terapi yang memuaskan.

Kontra indikasi Terapi IFN dan RBV adalah sebagai berikut

- * Hemoglobin kurang dari 12 gram %
- * Hitung lekosit kurang dari 1500 / mm³
- * Hitung trombosit kurang dari 100.000 / mm³
- * Kehamilan
- * Sirosis hati dekompensasi
- * Penyakit psikiatrik berat
- * Penyakit kardiovaskular
- * Serangan kejang
- * Diabetes Melitus tak terkontrol
- * Penyakit autoimun

Perkembangan Terakhir

Pemantauan Hasil Terapi

A. Pemeriksaan SGPT dan HCV - RNA dianjurkan pada waktu-waktu sebagai berikut :⁽¹⁰⁾

1. Sebelum dimulainya terapi. Pasien dengan *viral load* tinggi (> dari 2 juta kopi / ml) mempunyai kecenderungan yang jauh lebih rendah untuk mencapai SR.
2. Setelah 12 minggu masa terapi. Bila pada waktu ini nilai SGPT masih abnormal dan HCV - RNA masih positif sebaiknya terapi dihentikan, karena mereka diprediksikan sebagai calon NR⁽¹¹⁾
3. Pada akhir terapi. Bila HCV - RNA negatif dan pada waktu berikutnya kembali positif kambuh, terapi ulang dapat diberikan kembali dalam jangka waktu lebih lama untuk mencapai SR.
4. 6 - 12 bulan setelah terapi diberikan. Bertujuan untuk memastikan SR atau R (kambuh)

B. Pemantauan terhadap kemungkinannya efek samping

1. Darah tepi lengkap seminggu sekali dalam empat minggu pertama.
2. Fungsi tiroid setiap 3 - 6 bulan
3. Status emosional seperti terjadinya depresi
4. Test kehamilan
5. Status kardiovaskular

Bila terjadi efek samping berat seringkali terapi harus dihentikan seperti pada keadaan depresi mental akibat interferon. Pada keadaan lain seperti anemia akibat RBV. Penurunan dosis obat dapat mengembalikan kadar Hb menjadi normal tanpa mempengaruhi respon terhadap terapi.

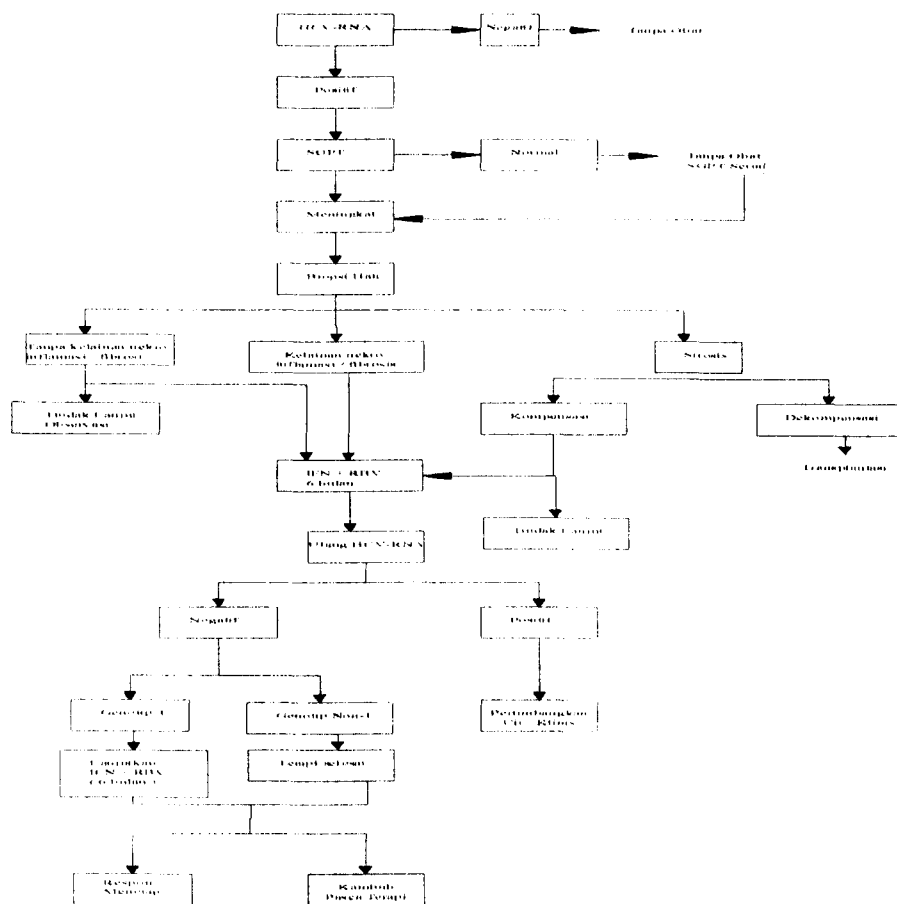
Perkembangan Terakhir dan Terapi Masa Depan

Dalam upaya memperoleh obat antiviral yang mampu menekan secara lebih konsisten dan bertahan lama, telah dikembangkan interferon kerja lama (berkat lebih lambatnya absorpsi dan lamanya waktu paruh eliminasi). Kini kita sedang menunggu hasil final penelitian klinis mengenai *pegylated interferon* (PEG-IFN), yang hasil sementara sangat menjanjikan. Pada pasien Hepatitis kronik C *naïve*, PEG-IFN - α - 2 a memperlihatkan SR (virologis) yang jauh lebih tinggi setelah pemberian terapi selama 48 minggu dengan dosis 90 ug dan 180 ug sekali seminggu (subkutan), dibandingkan dengan interferon α - 2a 3MU 3 kali seminggu.

Sedangkan terapi kombinasi PEG-IFN - α - 2 a 180 ug/minggu dengan RBV selama 24 hingga 48 minggu menunjukkan respon virologis pada 84 % pasien Hepatitis C kronik *naive*.⁽¹¹⁾

Penelitian klinis lain⁽¹²⁾, dengan menggunakan PEG-IFN- α -2b (PEGINTRON), baik monoterapi maupun kombinasi dengan RBV, pada laporan pendahuluannya juga mendapatkan hasil yang serupa dengan PEG - IFN - α - 2a. Para pakar mengindikasikan bahwa dalam waktu dekat mendatang, PEG - IFN sendiri maupun dengan kombinasi RBV akan menjadi terapi baku baru untuk Hepatitis C.

Obat masa depan lain yang juga diperkirakan akan bermanfaat untuk Hepatitis C kronik, antara lain adalah inhibitor terhadap protease, helikase, atau polimerase HCV, untuk mereduksi HCV - RNA serum atau bahkan mengeradikasikan HCV - RNA.



Gambar 3. Algoritma Infeksi HCV Kronik (Anti HCV Positif)

Kepustakaan

1. Abbot Diagnostic educational Services : HCV Learning Guide Abbot Diagnostic, 1990.
2. Alter H.J: Clinical, Virological, and Epidemiological basis for the treatment of Chronic non-A, non-B hepatitis. *J. Hepatol.* 11 : 619 - 25, 1990.
3. Dienstag JL. The natural history of chronic hepatitis C and what we should do about it. *Gastroenterology* 1997; 112(2): 651-5.
4. Davis Gl. Combination therapy with interferon alfa and ribavirin as retreatment of interferon relapse in chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 49-55.
5. Mc Hutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C, *N Engl J med* 1998; 339(21): 1485-92.
6. Poynand T, Marcellin P, Lee SS, et al Randomised trial of interferon alfa-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alfa-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426-32.
7. Dusheiko G. Side effects of alfa interferon in chronic hepatitis C. *J Hepatology* 1997; 26(3): 112S-21S.
8. Anonymous. EASL International Conference on hepatitis C. Consensus Statement : *J Hepatol* 1999; 30(5): 956-61.
9. Anonymous. INASL (Indian Association for Study of the Liver) Consensus Statement : Hepatitis B and C carrier to cancer. *Ind J Gastroenterol* 1999; 18 (Suppl 1): S16-S20.
10. Anonymous. National Institute of Health Consensus Development Conference panel Statement. Management of hepatitis C *Hepatology* 1997; 26(3): 2S-10S.
11. Healthcole J. Shiffman M. Cooksley G, et al. Multinational evaluation of the efficacy and safety of once weekly PEG interferon alpha-2a in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1999; 30(4): 316 A.
12. Glue P, SaboR, Rouzier-Panis R, et al. A dose - ranging study of PEG-Intron and ribavirin in chronic hepatitis C - safety, efficacy, and virologic rationale. *Hepatology* 1999; 30(4): 303A.