

# Farmakoterapi Terkini Hepatitis Virus Kronik

Candra Wibowo

*Residen Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi/  
RSUP Manado, Manado*

## ABSTRAK

Farmakoterapi hepatitis virus kronik masih merupakan masalah di sebagian besar belahan dunia. Terapi ideal belum ada, karena belum ditemukan obat spesifik yang memberi hasil memuaskan. Farmakoterapi hepatitis virus kronik difokuskan pada hepatitis virus B, C dan D, karena virus tersebut paling sering menyebabkan hepatitis virus kronik dengan segala komplikasinya. Penggunaan IFN secara tunggal maupun kombinasi dengan ribavirin, saat ini merupakan terapi utama untuk hepatitis virus kronik, di samping lamivudin yang digunakan pada hepatitis virus B kronik. Farmakoterapi kombinasi merupakan solusi yang menjanjikan bagi pengelolaan hepatitis virus kronik di masa depan.

## PENDAHULUAN

Hepatitis virus kronik adalah penyakit hati nekroinflamasi dengan perjalanan penyakit lebih dari 6 bulan, bersifat lambat progresif dan disebabkan oleh virus hepatitis B, C, D dan G. Hepatitis virus kronik merupakan penyebab utama sirosis hati dan karsinoma hepatoseluler dengan segala penyulitnya di seluruh dunia.<sup>1-3</sup>

Virus hepatitis B (VHB) menginfeksi sekitar 400 juta penduduk dunia; 5-20% penduduk Asia Tenggara, Afrika dan Cina mengidap hepatitis virus B (HVB) kronik dan sepertiganya menjadi sirosis hati atau karsinoma hepatoseluler dengan berbagai komplikasinya, meskipun program vaksinasi terus berjalan.<sup>4,5</sup> Angka prevalensi di Indonesia sekitar 10%, dan 5-10% dari semua kasus HVB menjadi kronik.<sup>6,7</sup> Di samping itu, terdapat sekitar 170 juta manusia di dunia terinfeksi virus hepatitis C (VHC) dengan angka prevalensi 3% dan di Indonesia 1-2,4%. Hanya 15% penderita hepatitis virus C (HVC) dapat sembuh spontan, 85% berkembang menjadi kronik.<sup>8,9</sup> Virus hepatitis D (VHD) merupakan virus RNA yang tidak sempurna dan selalu membutuhkan keberadaan VHB. Perjalanan hepatitis virus D (HVD) kronik menyebabkan 70% kasus berkembang menjadi sirosis; untungnya insidensi dan prevalensinya rendah, yaitu 4% dan 6%.<sup>2,3</sup> Sedangkan virus hepatitis G (VHG) muncul sebagai koinfeksi pada 5-15% HVB

dan 10-15% HVC. Prevalensi HVG di Jakarta 2%<sup>10</sup>. Virus ini menyebabkan hepatitis kronis pada sekitar 29% karena 25-30% asam aminonya sama dengan asam amino VHC; meskipun demikian sampai sekarang VHG belum banyak dipahami dan masih terus dipelajari di berbagai laboratorium penelitian.<sup>2,3,10</sup>

Pemberian farmakoterapi yang rasional pada hepatitis virus kronik ditujukan untuk mengeliminasi atau paling tidak menekan kepadatan virus sampai batas tak terdeteksi; sehingga dapat menghentikan/menghambat laju progresivitas penyakit dan komplikasinya serta meningkatkan kualitas hidup pasien.<sup>1-3,5,9</sup>

Dalam tinjauan kepustakaan ini diuraikan farmakoterapi rasional pada hepatitis virus kronik, dengan harapan dapat diterapkan dan memberikan hasil yang memuaskan.

## FARMAKOTERAPI HVB KRONIK

Sampai saat ini, farmakoterapi HVB kronik belum cukup memuaskan; karena masih rendahnya angka kesembuhan dan tingginya angka kekambuhan. Meskipun demikian, farmakoterapi yang rasional mampu meningkatkan *survival rate*, kualitas hidup dan memperbaiki prognosis.<sup>2,3,5,9</sup>

Pengobatan HVB kronik tergantung pada status replikasi virus, oleh sebab itu farmakoterapi tidak diberikan pada HVB kronik asimtomatik dan karier non-replikasi.<sup>2-5</sup>

*Core Working Party*<sup>11</sup> menganjurkan penggunaan interferon  $\alpha$  (IFN $\alpha$ ) atau lamivudin sebagai farmakoterapi yang rasional sesuai indikasinya. Thymosin  $\alpha$ 1 dan antiviral lainnya masih memerlukan penelitian lebih lanjut walaupun penelitian-penelitian yang sudah selesai memberikan hasil yang cukup menggembirakan.<sup>2,3,11</sup>

Keberhasilan pengobatan hepatitis virus kronik dinyatakan sebagai *end of treatment viral response*, yaitu tidak terdeteksinya DNA VHB pada akhir program pengobatan dan *sustained viral response*, yaitu tidak terdapatnya DNA VHB setelah 6 bulan pengobatan selesai.<sup>2-4,12</sup>

### Interferon $\alpha$

Interferon  $\alpha$  sebenarnya diproduksi tubuh dan dipakai sebagai mekanisme pertahanan tubuh terhadap antigen karena memiliki sifat antiviral, antiproliferasi dan juga sebagai imunomodulator. Cara kerja IFN  $\alpha$  adalah mencegah penetrasi virus dengan cara mengikat virus yang berada di luar sel, mengganggu sintesis *messenger RNA*, proses translasi protein virus dan merangsang fosfodiesterase yang mampu menghambat transfer RNA, sehingga proses polimerisasi peptida virus tidak akan terjadi serta produksi virion terganggu. Selain itu, IFN  $\alpha$  juga menekan *adenylate oligomer* (pengaktif endoribonuklease sel laten) sehingga sel yang terinfeksi dan RNA virus akan rusak. Efek lain adalah merangsang ekspresi *Human Leukocyte Antigen* kelas I pada permukaan membran hepatosit yang membantu meningkatkan efek lisis limfosit T sitotoksik.<sup>1-3,13,14</sup>

Indikasi pemberian IFN  $\alpha$  adalah HVB kronik fase replikasi aktif yang ditandai dengan terdeteksinya HBe Ag, DNA VHB dan kadar aminotransferase 2-5 kali nilai normal serta biopsi hati menunjukkan nekroinflamasi (tidak mutlak dilakukan); sedangkan kontraindikasinya meliputi usia > 60 tahun, terdapat / riwayat gangguan psikiatri / depresi berat, kehamilan, epilepsi, diabetes melitus / hipertensi / penyakit kardiovaskuler yang tidak terkontrol, penyakit otoimun, penurunan sistem imun, netropenia (<1.500/mm<sup>3</sup>), trombositopenia (< 100.000/mm<sup>3</sup>), dekompensasi hati dan pasca transplantasi serta keadaan umum yang buruk. Dosis IFN  $\alpha$  5 juta unit setiap hari atau 10 juta unit 3 kali seminggu secara subkutan selama 4-6 bulan. Meskipun IFN  $\alpha$  diberikan pada fase replikasi aktif, hanya 33-40% yang memperoleh *sustained viral response* yang ditandai dengan hilangnya DNA VHB dan terdeteksinya anti HBe serta perbaikan struktur histologi hati yang nyata.<sup>4-6,13</sup> Faktor-faktor yang mempengaruhi respon pengobatan selain fase replikasi aktif dan proses nekroinflamasi hati, yaitu sistem imunitas, saat pemberian IFN setelah diagnosis ditegakkan, kadar DNA VHB dalam tubuh, jenis kelamin serta jenis penularan VHB yang didapat.<sup>2-4</sup> Penelitian-penelitian menyimpulkan, bahwa pemberian IFN  $\alpha$  yang dilakukan tidak pada fase replikasi aktif, diberikan setelah 1 tahun diagnosis ditegakkan, kandungan virus > 200 pg/ml, status imun yang rendah dan atau penularan yang terjadi sewaktu perinatal, hanya memberikan respon pengobatan kurang dari 5%, sedangkan pemberian ulang IFN  $\alpha$  pada kasus kambuh tidak memperbaiki respon pengobatan.<sup>4-6</sup>

Pengobatan IFN  $\alpha$  sebaiknya dievaluasi secara berkesinambungan. Kadar aminotransferase, HBs Ag, HBe Ag, anti

HBe diperiksa setiap 4 minggu dan DNA VHB setiap 3 bulan selama pengobatan, serta 6 bulan setelah pengobatan selesai.<sup>2-6</sup>

Efek samping yang sering timbul adalah *flu-like symptoms*, depresi, netropenia dan trombositopenia; sedangkan efek samping lain jarang terjadi, seperti hipersensitivitas, berat badan turun, diare, alopecia, susah konsentrasi, gangguan tidur, delirium, koma, kejang, tuli, perdarahan retina, menarik diri dari lingkungan, keinginan bunuh diri, infeksi sekunder, sindrom nefrotik, aritmia, gagal jantung, eksaserbasi akut penyakit hati.<sup>1-6</sup>

### Analog Nukleosida Lamivudin

Lamivudin adalah suatu *enantiomer 3' thiacytidine* yang merupakan analog nukleosida dengan aktivitas antiviral yang poten terhadap VHB. Lamivudin menghambat sintesis DNA dengan cara mengganggu kerja enzim *reverse transcriptase* sehingga selain menghentikan replikasi dan membunuh virus dengan jalan menghambat metabolisme, juga mencegah terbentuknya pregenom baru yang dapat menginfeksi hepatosit sehat. Preparat ini tidak mempengaruhi mitokondria sel, sehingga toksisitasnya paling rendah di antara analog nukleosida lain. Lamivudin diabsorpsi secara baik di usus serta diekskresikan sebagian besar melalui ginjal; oleh karena itu perlu penyesuaian dosis pada kasus dengan bersih kreatinin < 50 ml/menit, sedangkan sirosis hati dengan dekom pensasi tidak membutuhkan penyesuaian dosis.<sup>1-3,6,15</sup>

*Core Working Party*<sup>11</sup> menganjurkan pemberian lamivudin oral 100 mg sekali sehari selama 12 bulan. Angka serokonversi mencapai 65% dengan perbaikan histologi hati yang nyata jika diberikan pada pasien dengan kadar aminotransferase > 5 kali nilai normal, dan angka *sustained viral response* 72%. Pada aminotransferase 2-5 kali nilai normal serokonversi hanya 25%; namun jika diperpanjang sampai 3 tahun, maka serokonversinya mencapai 65%.<sup>11,15,16</sup>

Indikasi pemberian lamivudin adalah HVB kronik fase replikasi aktif yang ditandai dengan terdeteksinya HBeAg dan DNA HVB, kadar aminotransferase > 2 kali nilai normal, biopsi hati menunjukkan nekroinflamasi, gagal dengan pengobatan IFN  $\alpha$ , pasien *immunocompromised*, *precore mutant*, sirosis hati dekom pensasi atau pasca transplantasi hati. Kontraindikasinya tidak ada, hanya perlu hati-hati terhadap mutan YMDD pada pemberian lamivudin jangka panjang (>3 tahun).<sup>6,11,15,17</sup>

Hasil penelitian lamivudin menunjukkan, bahwa dosis yang sama mampu menekan replikasi VHB pada pasien *immunocompromised* dan pasien HVB kronik strain *precore mutant* dengan *sustained viral response* 60%; sedangkan IFN tidak.<sup>15,17,18</sup> Pemberian lamivudin pada pasien dekom pensasi hati menghasilkan perbaikan yang nyata secara klinis, serologi maupun histologi dengan *sustained viral response* mencapai 40% sehingga dapat menunda kebutuhan transplantasi.<sup>7,19-21</sup> Selain itu, lamivudin juga dipakai sebagai obat yang diberikan sebelum dan setelah transplantasi hati, karena mampu menurunkan angka reinfeksi pada hati yang dicangkokkan.<sup>11,19,21</sup> Pada kasus mutasi YMDD, dianjurkan lamivudin terus diberikan karena ternyata masih mampu menekan replikasi semua VHB *wildtype* dan sebagian virus yang mengalami

YMDD. Hal ini ditunjukkan dengan didapatkannya perbaikan klinis, kadar aminotransferase, serologi dan histologi pasien-pasien mutasi YMDD yang terus mendapat lamivudin.<sup>11,15,17,22,23</sup>

Keberhasilan lamivudin dinilai dengan memeriksa kadar aminotransferase, HBs Ag, HBe Ag, anti HBe setiap 4 minggu dan DNA HVB setiap 3 bulan selama pengobatan serta 6 bulan setelah pengobatan selesai.<sup>5,6,11,15</sup>

Efek samping lamivudin sangat minimal, banyak peneliti tidak mendapatkannya; berupa rasa lelah, sakit kepala ringan, mulut kering, mual, kembung, sendi ngilu dan kadang-kadang diare.<sup>5,6,11,15</sup>

### Lobukavir

Lobukavir merupakan analog guanisin yang mampu menekan replikasi VHB secara bermakna dengan dosis 200 mg sekali sehari selama 12 minggu. Angka *sustained viral response* mencapai 60% dengan efek samping ringan, seperti anoreksia, pusing atau nyeri perut. Namun penelitian klinis saat ini dihentikan karena ditemukannya kejadian keganasan pada semua tikus percobaan yang diberi lobukavir jangka panjang.<sup>4,5,11</sup>

### Famsiklovir

Famsiklovir merupakan analog asiklik guanin yang menghambat polimerisasi DNA HVB. Pada penelitian pendahuluan, famsiklovir 500 mg 3 kali sehari selama 12 minggu mampu menekan replikasi VHB; namun efektivitas dan efikasinya lebih rendah dibandingkan dengan lamivudin, sehingga kurang menarik untuk diteliti lebih lanjut dibandingkan dengan analog nukleosida yang lain.<sup>4,5,11</sup>

### Adefovir

Adefovir dipivoksil adalah analog adenosin yang dapat menekan replikasi DNA VHB dengan *sustained viral response* 70% pada pemberian 30 mg sekali sehari selama 24 minggu. Preparat ini mudah diabsorpsi dengan efek samping ringan seperti mual, nyeri kepala, pusing, nyeri perut atau diare. Tidak didapatkan mutasi virus selama penelitian klinis; bahkan VHB yang resisten terhadap lamivudin maupun famsiklovir dapat dieliminasi dengan adefovir. Saat ini sedang dilakukan penelitian secara intensif berskala besar terhadap adefovir dipivoksil.<sup>4,5,11</sup>

### Kortikosteroid

Kortikosteroid dapat digunakan pada peningkatan kadar aminotransferase < 2 kali nilai normal. Pada penelitian, *priming* prednisolon sebelum pemberian IFN $\alpha$  menunjukkan angka serokonversi 36%. Dosis prednisolon dimulai 60 mg/hari, diturunkan 20 mg tiap 2 minggu; kemudian IFN  $\alpha$  diberikan setelah 2 minggu pasien bebas prednisolon.<sup>24,25</sup>

### Imunomodulator

Beberapa imunomodulator seperti interleukin-2, interleukin-12, levamisol, vaksinasi DNA dan vaksinasi pre S/S sedang dalam penelitian pendahuluan untuk pengobatan HVB kronik. Vaksinasi pre S/S 20  $\mu$ g intramuskuler sekali sebulan selama 3 bulan berturut-turut memberikan *sustained viral*

*response* 20%. Thymosin  $\alpha$ 1 telah menunjukkan efikasinya dalam beberapa penelitian pendahuluan sebagai imunomodulator yang mampu meningkatkan respon Th1. *Sustained viral response* yang diperoleh dengan dosis 1,6 mg 2 kali seminggu selama 6 bulan mencapai 40%.<sup>1-4,11,26</sup>

### Obat Tradisional

Obat tradisional/obat Cina tradisional dari daun dan tumbuhan (schizadrine, curcuma, ginseng, dll.) dikatakan memiliki efek antiviral, imunomodulator dan hepatoprotektor, namun perlu penelitian lebih lanjut untuk direkomendasikan.<sup>11</sup>

### Kombinasi

Farmakoterapi kombinasi akan menjadi pilihan utama pada pengelolaan HVB kronik di masa depan. Kombinasi yang rasional terdiri dari preparat antiviral analog nukleosida yang mampu menekan kepadatan virus, imunomodulator dan imunisasi yang dapat merangsang respon sel Th serta limfosit T sitotoksik untuk mengeliminasi sisa-sisa virus intraseluler.<sup>3-5,11</sup> Pada penelitian multisenter di Amerika dan Eropa, kombinasi IFN  $\alpha$  dengan lamivudin tidak memperlihatkan keunggulan pada kasus baru, kambuh dan gagal IFN $\alpha$ .<sup>4,5,11,27</sup> Dua penelitian yang dilakukan dengan *priming* lamivudin 8 minggu, kemudian diteruskan dengan penambahan IFN  $\alpha$  selama 4-6 bulan menunjukkan serokonversi 29% lebih tinggi dibandingkan hanya dengan pemberian IFN  $\alpha$  atau lamivudin tunggal. Namun, penelitian lebih lanjut masih diperlukan sebelum merekomendasikannya.<sup>27</sup>

### FARMAKOTERAPI HVC KRONIK

Konsep farmakoterapi HVC kronik sekarang adalah sedini dan seagresif mungkin serta kombinasi sehingga tak ada kesempatan untuk mutasi; mengingat monoterapi IFN standar selama ini tidak memuaskan. Terapi diberikan pada fase aktif yang ditandai dengan peningkatan aminotransferase dan atau tanda inflamasi pada biopsi hati.<sup>8,9,12,28,29</sup>

### Interferon $\alpha$

Pemakaian IFN  $\alpha$  pada HVC kronik untuk menurunkan produksi virion, induksi anti virus pada sel hati yang belum terinfeksi, meningkatkan respon imun dengan cara mengaktifkan makrofag, sel *natural killer*, dan sel T sitotoksik, meningkatkan sintesis sitokin dan merangsang ekspresi *Human Leukocyte Antigen* kelas I pada permukaan membran hepatosit. Monoterapi IFN  $\alpha$  ditujukan pada terapi induksi HVC kronik fase aktif dan kasus dengan kontraindikasi ribavirin. Kontraindikasi pemberian IFN  $\alpha$  sama seperti yang dibahas pada farmakoterapi HVB kronik dengan IFN  $\alpha$ .<sup>9,12,30</sup>

Terapi induksi HVC kronik membutuhkan IFN  $\alpha$  dosis tinggi untuk menurunkan kepadatan VHC secara efektif. Penelitian Lam dkk.<sup>31</sup> menyimpulkan, bahwa pemberian IFN  $\alpha$  10 juta unit subkutan setiap hari selama 14 hari dan dilanjutkan dengan dosis 3 juta unit 3 kali seminggu selama 12 bulan dapat menurunkan kadar RNA VHC sampai 97,4%. *Core Working Party*<sup>11</sup> dan *European Association of Study for the Liver*<sup>30</sup> menganjurkan pemberian IFN  $\alpha$  5 juta unit setiap hari selama 4-6 minggu pertama sebagai terapi induksi, kemudian dilanjutkan

kan dengan dosis 3 juta unit 3 kali seminggu selama 12 bulan dengan atau tanpa ribavirin (terutama untuk genotip 1 dan 4).

Monoterapi IFN  $\alpha$  untuk kasus dengan kontraindikasi ribavirin, diberikan dengan dosis 5-10 juta unit 3 kali seminggu selama 6-12 bulan, atau 3 juta unit 3 kali seminggu selama 12-24 bulan, atau 3-5 juta unit setiap hari sampai RNA VHC negatif dilanjutkan dengan 3 juta unit 3 kali seminggu selama 6-12 bulan.<sup>8,12,28-30</sup> Pilihan lain adalah *pegylated IFN  $\alpha$*  yang merupakan produk baru IFN  $\alpha$  dengan masa paruh panjang (40 jam), sehingga dapat menekan replikasi VHC terus-menerus. Preparat ini diberikan 180  $\mu$ g setiap minggu subkutan selama 12 bulan, namun masih dalam penelitian untuk direkomendasikan sebagai farmakoterapi HVC kronik. Penelitian yang telah selesai menunjukkan *sustained viral response*-nya 45%, jauh lebih baik dibandingkan dengan IFN  $\alpha$  biasa.<sup>11,30,32,33</sup>

Keberhasilan pengobatan IFN  $\alpha$  dievaluasi dengan pemeriksaan kadar aminotransferase dan RNA VHC yang dilakukan pada bulan ke-3. Jika hasil aminotransferase normal atau RNA VHC negatif, pengobatan diteruskan sampai 12 bulan; sebaliknya bila aminotransferase tetap dan RNA VHC masih positif, sebaiknya pengobatan dihentikan atau diubah karena kemungkinan terjadinya *sustained viral response* sangat rendah.<sup>9,12,28-30</sup>

### Ribavirin

Ribavirin adalah analog guanosin yang mengganggu sintesis RNA, sehingga pembentukan RNA dan replikasi VHC terhambat. Obat ini mampu menurunkan kadar aminotransferase tetapi daya antiviralnya sangat rendah, sehingga tidak dianjurkan sebagai monoterapi HVC kronik. Indikasi ribavirin adalah HVC kronik dan harus dikombinasikan dengan IFN  $\alpha$ ; sedangkan kontraindikasinya meliputi gagal ginjal, anemia, kehamilan, penyakit kardiovaskular tak terkontrol, hipertensi tak terkontrol, atau usia > 60 tahun. Dosis ribavirin sesuai dengan berat badan; untuk berat badan > 75 kg - 1.200 mg sehari, 55-75 kg - 1.000 mg sehari dan < 55 kg - 800 mg sehari secara oral. Efek samping yang sering timbul adalah hemolisis, dispnea, insomnia dan nyeri kepala.<sup>28,29,34</sup>

### Kortikosteroid

Kortikosteroid sudah dibuktikan dalam beberapa penelitian tidak berguna dalam pengelolaan HVC kronik.<sup>28,29,35</sup>

### Obat Tradisional

Obat tradisional/obat Cina tradisional dari daun dan tumbuhan (schizandrin, curcuma, ginseng, dll.) dikatakan memiliki efek antiviral, imunomodulator dan hepato- protektor, namun perlu penelitian lanjut untuk direkomendasikan.<sup>28-30</sup>

### Kombinasi

Sejak tahun 1999, farmakoterapi rasional HVC kronik mengalami perubahan yang cukup mendasar.<sup>28,29</sup> *Core Working Party*<sup>11</sup> dan *European Association of Study for the Liver*<sup>30</sup> menganjurkan kombinasi IFN  $\alpha$  dan ribavirin sebagai pilihan pertama pengobatan HVC kronik. Tidak seperti sebelumnya, dimana IFN $\alpha$  dipakai sebagai monoterapi dan bila tidak ada respon, baru dikombinasi dengan ribavirin. Latar belakang

pemilihan kombinasi adalah sifat VHC yang sangat mudah mengadakan mutasi, sehingga sistem imun tubuh tak mampu mengikutinya dan akibatnya pada suatu saat seorang pasien HVC kronik dapat mengandung berbagai macam genom VHC yang berbeda. Fenomena ini disebut *quasi-species*. Farmakoterapi kombinasi terbukti meningkatkan angka *sustained viral response*. Pada kasus baru, *sustained viral response* mencapai sekitar 40%, 2 kali lebih tinggi dibandingkan monoterapi IFN  $\alpha$ . Pada kasus kambuh dengan IFN  $\alpha$ , 38% di antaranya mencapai *sustained viral response* setelah diberi kombinasi dengan ribavirin. Sedangkan kasus-kasus non responsif (genotip 1 dan 4), angka *sustained viral response* nya hanya 28%.<sup>36-38</sup> Penelitian dengan memperpanjang masa pengobatan sampai 48 minggu pada genotip 1 dan 4 (non responsif) memberikan angka *sustained viral response* 2 kali lebih tinggi sedangkan pada genotip 2 dan 3 (responsif) tidak didapatkan peningkatan yang bermakna jika dibandingkan dengan pengobatan selama 24 minggu.<sup>37</sup>

Indikasi farmakoterapi kombinasi IFN  $\alpha$  dan ribavirin adalah HVC kronik dengan peningkatan kadar aminotransferase, sirosis hati terkompensasi, dan atau ditemukannya gambaran hepatitis kronik pada biopsi hati; baik pada kasus baru, kambuhan maupun non responsif. Kontraindikasinya meliputi terdapat / riwayat gangguan psikiatri, depresi berat, kehamilan, serangan kejang, diabetes melitus / hipertensi / penyakit kardiovaskular yang tak terkontrol, penyakit otoimun, sirosis hati dekompensasi, usia > 60 tahun, gagal ginjal, hemoglobin < 12 g/dl, leukosit < 1.500/mm<sup>3</sup> dan trombosit < 100.000/mm<sup>3</sup>.<sup>12,28-31</sup>

Dosis kombinasi yang dianjurkan yaitu, IFN  $\alpha$  3 juta unit 3 kali seminggu subkutan, ribavirin 800-1.200 mg sehari per oral dengan lama pengobatan tergantung genotipnya. Genotip 1 (dengan jumlah virus < 2 juta/ml), 2 dan 3 selama 6 bulan; sedang kan genotip 1 dengan jumlah virus > 2 juta/ml dan genotip 4 selama 12 bulan.<sup>9,12,28-30</sup>

Perkembangan farmakoterapi HVC kronik masa depan bertumpu pada farmakoterapi kombinasi.<sup>9,12,28,29</sup> *Pegylated IFN  $\alpha$*  180  $\mu$ g sekali seminggu (subkutan) menjanjikan *sustained viral response* yang cukup tinggi (70%) pada pasien baru, jika dikombinasi dengan ribavirin selama 12 bulan.<sup>32,33</sup> Beberapa preparat yang sedang dalam penelitian adalah penghambat protease, helikase, polimerase RNA serta penghambat replikasi virus seperti penghambat sistem retikuloendotelial virus, *anti-sense oligonucleotide* dan ribozim (suatu enzim penghancur molekul virus RNA).<sup>9,12,28-30</sup>

### FARMAKOTERAPI HVD KRONIK

Pada penelitian VHD memiliki respon terhadap IFN  $\alpha$  lebih rendah dibandingkan VHB. Meskipun IFN  $\alpha$  diberikan 5 juta unit setiap hari atau 10 juta unit 3 kali seminggu selama minimal 12 bulan, angka kekambuhannya masih cukup tinggi setelah IFN  $\alpha$  dihentikan. Mengingat keberadaan virus ini selalu bersamaan dengan VHB maka IFN  $\alpha$  yang diberikan selain menghambat replikasi VHB juga VHD. Belum ada anti-viral lain sebagai farmakoterapi rasional untuk HVD sampai saat ini.<sup>3,5,11</sup>

## FARMAKOTERAPI HVG KRONIK

Pemberian IFN  $\alpha$  sebesar 5 juta unit setiap hari atau 10 juta unit 3 kali seminggu selama minimal 6 bulan mampu menekan replikasi VHG, namun hampir semua kasus mengalami kekambuhan setelah IFN  $\alpha$  dihentikan. Mengingat sedikitnya hasil penelitian yang ada saat ini serta sedang berlangsungnya beberapa penelitian tentang HVG, maka rekomendasi farmakoterapi yang rasional untuk HVG belum dikeluarkan.<sup>3,5,10,11</sup>

## KEPUSTAKAAN

- Dienstag JL, Isselbacher KJ. Chronic hepatitis. In Braunwald E, Fauci AS, Kasner DL, et al (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. 15<sup>th</sup> ed. McGraw Hill, New York 2001, pp 1742-52.
- DiBisceglie AM, Hoofnagle JH. Management of chronic viral hepatitis. In Bacon BR, DiBisceglie AM (Eds). Liver Disease Diagnosis and Management. Churchill Livingstone, Philadelphia 2000, pp 98-106.
- Nurjanah. Therapy for chronic viral hepatitis. J Gastroenterol Hepatol 2001;2:28-35.
- Guan R, Merican I, Amarapukar D, et al. Chronic hepatitis B infection : management practices in Asia. Med Progress 2001; 28 : 25-9.
- Malik AH, Lee WM. Chronic hepatitis B virus infection : treatment strategies for the next millennium. Ann Intern Med 2000; 132 : 723-31.
- Sulaiman A. Petunjuk praktis penggunaan lamivudin pada infeksi hepatitis B. Dalam Setiati S, Bawazier LA, Atmakusuma D, dkk. (eds). Current Treatment in Internal Medicine. Pusat Informasi dan Penerbitan, Jakarta 2000, hal 63-6.
- Lesmana LA. Terapi lamivudin pada sirosis hati dekomposisi yang disebabkan hepatitis B. Dalam Setiati S, Bawazier LA, Atmakusuma D, dkk.(eds). Current Treatment in Internal Medicine. Pusat Informasi dan Penerbitan, Jakarta 2000, hal 67-70.
- Sulaiman A. Terapi standar mutakhir hepatitis C kronik. Dalam Setiati S, Bawazier LA, Atmakusuma D, dkk. (eds). Current Treatment in Internal Medicine. Pusat Informasi dan Penerbitan, Jakarta 2000, hal 47-52.
- Lesmana LA. A change of strategy in the therapy of chronic hepatitis C. Acta Med Indonesiana 2001; 33 : 35-9.
- Widjaja S. Perkembangan mutakhir virus hepatitis G. Maj Ked Indon 2000; 47 : 440-4.
- Core Working Party. Consensus statements on the prevention and management of hepatitis B and hepatitis C in the Asia-Pacific region. J Gastroenterol Hepatol 2000 ; 15 : 825-41.
- Setiawan PB. Up date on hepatitis C : focus on new treatment strategy. Dalam Tjokropraworo A, Pranawa, Yogiantoro M, Setiawan PB, Adi S (eds). Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XVI. Penerbit FK Unair, Surabaya 2001, hal 171-88.
- Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. The long-term outcome of interferon  $\alpha$  treated and untreated patients with HBe Ag negative chronic hepatitis B. J Hepatol 2001; 34 : 306-13.
- Kao JH, Wu NH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes and the respon to interferon therapy. J Hepatol 2001; 34 : 998-1002.
- Leung N. Lamivudine for chronic hepatitis. Med Progr 2001; 28: 43-8.
- Santautonio T, Mazzola M, Iacovazzi T, et al. Long term follow-up of patients with anti HBe/ HBV DNA positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. J Hepatol 2000; 32 : 300-6.
- Leung N. Long term ( 3 years ) clinical data with lamivudine. In Clinical Experience with Antiviral in Hepatitis B: Therapeutic Update. Moore Communication, New York 1999, pp 116-23.
- Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, et al. Efficacy of lamivudine in patients with HBe antigen negative/ HBV DNA positive ( precore mutant ) chronic hepatitis B. Hepatol 1999; 29 : 889-96.
- Villeneuve JP, Condreay LD, Willem B, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from hepatitis B. Hepatol 2000; 31 : 207-10.
- Kapoor D, Guptan RC, Wakil SM, et al. Beneficial effects of lamivudine in hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. J Hepatol 2000; 33 : 308-12.
- Fontana R, Hann HW, Wright T, et al. Lamivudine treatment for chronic hepatitis B liver transplant candidates. Gastroenterol 2000;118 : 1226-30.
- Atkins M, Hunt CM, Brown N. Clinical significance of YMDD mutant hepatitis B virus in a large cohort of lamivudine treated hepatitis B. J Hepatol 1999; 28 : 319-25.
- Tatulli I, Francavilla R, Rizzo G, et al. Lamivudine and  $\alpha$  interferon in combination long term for precore mutant chronic hepatitis B. J Hepatol 2001; 35 : 805-10.
- Itoh Y, Okanou T, Sakamoto S. The effects of prednisolone and interferon on serum MCS-F concentrations in chronic hepatitis B. J Hepatol 1997; 26 : 244-52.
- Yeh CT, Sheen IS. Prednisolone modulates the therapeutic effect of IFN to eliminate preferentially the hepatitis B virus precore stop mutant. J Hepatol 2000; 32 : 829-36.
- Pol S, Nalpas B, Driss F, et al. Efficacy and limitation of a specific immunotherapy in chronic hepatitis B. J Hepatol 2001; 34 : 917-21.
- Barbaro G, Zechini R, Pellicelli A, et al. Long-term efficacy of IFN and lamivudin in combination compared to lamivudine monotherapy. J Hepatol 2001; 35 : 406-11.
- Davis GL. Treatment of chronic hepatitis C. Br Med J 2001; 323: 1141-2.
- Agarwal K, Jones DE. Treatment of hepatitis C infection. Br Med J 1999; 139:450-4
- Rodes J, Sherlock S, Benhamou JP. European association of study for the liver international consensus conference on hepatitis C. J Hepatol 1999; 30 : 956-61.
- Lam NP, Gretch DR, Pittrack DL, Leyden T. Dose dependent acute reduction of genotype 1 hepatitis C virus with  $\alpha$  IFN. J Hepatol 1996; 22 : 172-6.
- Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley GE, et al. Peginterferon  $\alpha$ -2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. N Engl J Med 2000; 343 : 1672-80.
- Zeuzem S, Feinman SV, Rasenacle J, et al. Peginterferon  $\alpha$ -2a in patients with chronic hepatitis C. N Engl J Med 2000; 343 : 1666-72.
- Kjaergard LL, Krogsgaard K, Gluud Christian. Interferon  $\alpha$  with or without ribavirin for chronic hepatitis C: review of randomised trials. Br Med J 2001; 323: 1151-5
- Guilera M, Forn X, Torras X, et al. Pre-treatment with prednisolone does not improve the efficacy of subsequent  $\alpha$  interferon therapy in chronic hepatitis C. J Hepatol 2000; 33 : 135-41.
- Fabrizi F, Locatelli F. Combination of interferon  $\alpha$  and ribavirin the treatment of hepatitis C implications for the clinical. J Hepatol 1999; 32 : 2079-81.
- Davis GL, Esteban-Mar R, Rustgi V, et al. Interferon  $\alpha$ -2b alone or in combination with ribavirin treatment of relapse of chronic hepatitis C. N Eng J Med 1999; 339 : 1493-9.
- Ballobuono A, Mondazzi L, Tempini S, et al. Early addition of ribavirin to interferon in chronic hepatitis C not responsive to interferon monotherapy. J Hepatol 2000 ; 33; 463-8.