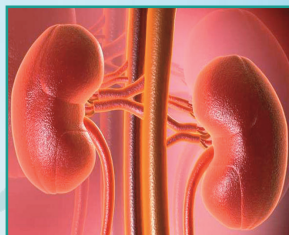
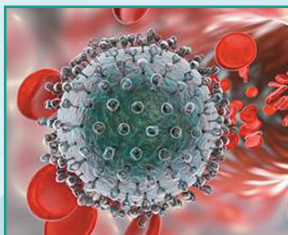
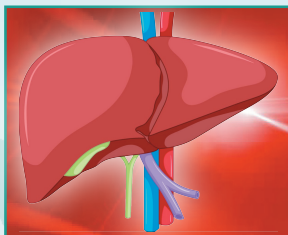




KONSENSUS NASIONAL

PENATALAKSANAAN HEPATITIS C PADA PENYAKIT GINJAL KRONIK DI INDONESIA



PERHIMPUNAN PENELITI HATI INDONESIA (PPHI)
PERHIMPUNAN NEFROLOGI INDONESIA (PERNEFRI)
2019



KONSENSUS NASIONAL

PENATALAKSANAAN HEPATITIS C PADA PENYAKIT GINJAL KRONIK DI INDONESIA

**PERHIMPUNAN PENELITI HATI INDONESIA (PPHI)
2019**

Konsensus Nasional Penatalaksanaan Hepatitis C pada
Penyakit Ginjal Kronik di Indonesia

xiv + 23 Halaman

15 x 23 cm

ISBN 978-602-53358-0-8

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang:

Dilarang memperbanyak, mencetak dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan bentuk apapun tanpa seizin penulis dan penerbit

Diterbitkan oleh:

Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia (PPHI)

bekerjasama dengan

Perhimpunan Nefrologi Indonesia (PERNEFRI)

Gedung Wisma Bhakti Mulya Lt. 6 Ruang 602

Jl. Kramat Raya No. 160

Jakarta 10430

TIM PENYUSUN KONSENSUS NASIONAL PENATALAKSANAAN HEPATITIS C PADA PENYAKIT GINJAL KRONIK DI INDONESIA

Tim Penyusun PPHI:

Dr. dr. Andri Sanityoso, SpPD, KGEH
Dr. dr. Rino Alvani Gani, SpPD, KGEH
dr. Irsan Hasan, SpPD, KGEH
Dr. dr. C. Rinaldi A. Lesmana, SpPD, KGEH, FACP, FINASIM
dr. Juferdy Kurniawan, SpPD, KGEH
dr. Ali Djumhana, SpPD, KGEH
dr. Poernomo Boedi Setiawan, SpPD, KGEH
dr. Chyntia O.M. Jasirwan, SpPD, PhD
dr. Kemal Fariz Kalista, SpPD

Tim Penyusun PERNEFRI:

dr. Aida Lydia, PhD, SpPD, KGH
Dr. dr. Rudi Supriyadi, MKes, SpPD, KGH, FINASIM
dr. Dwi Lestari Partiningrum, MSi, Med, SpPD, KGH
dr. Pringgodigdo Nugroho, SpPD, KGH
dr. Ni Made Hustrini, SpPD, KGH

Editor:

Dr. dr. Andri Sanityoso, SpPD, KGEH
dr. Aida Lydia, PhD, SpPD, KGH
dr. Ni Made Hustrini, SpPD, KGH

Dibantu oleh:

dr. Dwi Edi Wahono, SpPD
dr. Anindia Larasati, SpPD
dr. Grasella Angelika Putri
dr. Muhammad Yusuf Hanif

SAMBUTAN KETUA PENGURUS BESAR PERHIMPUNAN PENELITI HATI INDONESIA (PPHI)



Hepatitis C merupakan masalah kesehatan yang serius di Indonesia dengan angka prevalensi dan komplikasi yang cukup tinggi. Diagnosis dan tatalaksana pasien hepatitis C dengan tepat dan menyeluruh dapat menekan angka morbiditas dan mortalitas secara bermakna.

Hepatitis C tidak hanya berdampak pada organ liver tetapi juga berdampak pada peningkatan risiko terhadap penyakit ginjal kronik yang dapat berakhir pada penyakit ginjal tahap akhir. Sementara itu risiko penularan penyakit hepatitis C dengan gangguan ginjal kronik relatif tinggi.

Menyikapi pentingnya komplikasi dan pencegahan penyebaran penyakit hepatitis C dengan gangguan ginjal kronik lebih lanjut, serta terbatasnya pilihan terapi obat gen *direct acting antiviral (DAA)* yang dapat digunakan untuk terapi pasien Hepatitis C dengan gangguan ginjal kronik, maka Pengurus Besar Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia (PPHI) merasa perlu untuk membentuk tim kerja bekerjasama dengan PERNEFRI yang bertugas dalam menyusun Konsensus penatalaksanaan penyakit Hepatitis C khususnya pada pasien dengan gangguan ginjal kronik.

Diharapkan Konsensus ini dapat digunakan sebagai salah satu pedoman dan mendukung program Pemerintah dalam pelaksanaan program eliminasi Hepatitis C di tahun 2030.

Pada kesempatan ini, atas nama Pengurus Besar PPHI, saya ingin mengucapkan terimakasih dan selamat kepada semua pihak yang terlibat dalam proses penyelesaian konsensus ini.

Kami percaya bahwa konsensus ini dapat bermanfaat bagi seluruh dokter, tenaga medis lain, dan instansi yang terkait dalam penatalaksanaan penyakit hepatitis C khususnya pada pasien dengan gangguan ginjal kronik di Indonesia.

Jakarta, 2 Januari 2019

dr. Irsan Hasan, SpPD, KGEH

Ketua PB Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia

SAMBUTAN KETUA PENGURUS BESAR PERHIMPUNAN NEFROLOGI INDONESIA (PERNEFRI)



Infeksi virus hepatitis C (VHC) dapat bermanifestasi ekstra hepatis, termasuk manifestasi pada organ ginjal. Pasien Penyakit Ginjal Kronik (PGK) yang terinfeksi VHC memiliki risiko penurunan fungsi ginjal yang lebih cepat dibandingkan yang tidak terinfeksi VHC. Disamping itu, populasi pasien PGK yang menjalani hemodialisis (HD) sangat rentan tertular VHC.

Berdasarkan data yang masih terbatas menunjukkan prevalensi infeksi VHC pada pasien yang menjalani hemodialisis (HD) di Indonesia sangat tinggi dengan variasi diantara unit HD sebesar 30-70%. Walaupun telah banyak usaha preventif dilakukan, prevalensi infeksi VHC pada pasien hemodialisis tetap lebih tinggi dibandingkan populasi umum. Penularan hepatitis C pada pasien HD dapat karena tranfusi darah, dan transmisi nosokomial di unit HD. Bila tidak diobati, infeksi VHC pada pasien PGK juga dapat mempengaruhi keberhasilan transplantasi ginjal dikemudian hari.

Terapi hepatitis C pada pasien PGK selama ini masih jarang dilakukan karena berbagai kendala. Kombinasi terapi standar *pegylated Interferon alpha* (pegIFN α) dan Ribavirin (RBV) berhubungan dengan beberapa efek samping seperti anemia, *flue like syndrome*. Disamping itu, efikasinya masih terbatas dan dosisnya harus disesuaikan dengan fungsi ginjal pasien. Dengan tersedianya obat baru *direct acting antiviral (DAA)* memberikan harapan baru pada penatalaksanaan hepatitis C, termasuk pada pasien PGK dengan infeksi VHC. Obat ini mempunyai banyak kelebihan, angka keberhasilan *sustained virological response (SVR)* yang tinggi, pemberian praktis peroral, efek samping minimal, dan tersedia pilihan obat pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal termasuk yang sudah menjalani dialisis.

Buku konsensus ini merupakan kesepakatan bersama para ahli di bidang ginjal hipertensi (Perhimpunan Nefrologi Indonesia – PERNEFRI) dan hepatologi (Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia – PPHI) dalam tata laksana infeksi VHC dan PGK. Materi pada buku ini memberikan panduan berdasarkan standar pelayanan terkini yang mencakup segala aspek pengelolaan hepatitis C dan PGK, mulai dari deteksi dini dan evaluasi hepatitis C pada PGK, pencegahan transmisi hepatitis C di unit hemodialisis (HD), tata laksana hepatitis C pada PGK sampai pada tata laksana hepatitis C pada kandidat transplantasi ginjal. Buku ini diharapkan dapat menjadi acuan dalam pengelolaan penatalaksanaan infeksi VHC dan PGK yang komprehensif di Indonesia.

PERNEFRI mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada PPHI (Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia) atas bantuan baik moril dan materiil dan kerjasamanya yang baik selama penyusunan konsensus ini. Rasa terima kasih kami ucapkan kepada seluruh tim Penyusun konsensus dan seluruh pihak yang telah meluangkan waktu dan bekerja keras untuk menghasilkan buku konsensus ini sehingga buku ini dapat diterbitkan. Besar harapan kami buku ini dapat dimanfaatkan secara optimal oleh seluruh pihak agar dapat memberikan standar pelayanan hepatitis C dan penyakit ginjal kronik (PGK) yang berkualitas.

Jakarta, 2 Januari 2019

dr. Aida Lydia, PhD., SpPD, KGH

Ketua Umum PB Perhimpunan Nefrologi Indonesia

METODE PENYUSUNAN KONSENSUS

Konsensus Nasional Hepatitis C – Penyakit Ginjal Kronik di Indonesia ini disusun berdasarkan telaah literatur terbaru. Data-data ini mulai dikumpulkan sejak bulan April 2017. Setelah data disusun menjadi naskah awal, beberapa pertemuan telah dilakukan untuk menampung masukan dari berbagai pihak. Pertemuan-pertemuan tersebut adalah:

- Pembahasan pada Adboard Meeting Hepatitis C – Penyakit Ginjal Kronik pertama di Jakarta pada tanggal 8 Juli 2017.
- Pembahasan pada Adboard Meeting Hepatitis C – Penyakit Ginjal Kronik kedua di Jakarta pada tanggal Agustus 2017.
- Pembahasan pada Adboard Meeting Hepatitis C – Penyakit Ginjal Kronik ketiga di Jakarta pada tanggal 18 Agustus 2017.
- Persetujuan draft akhir

Hasil akhir dari seluruh pertemuan tersebut disepakati menjadi Konsensus Nasional Hepatitis C – Penyakit Ginjal Kronik dan diluncurkan pada acara The 10th Liver Update di Hotel Shangri-La Jakarta pada tanggal 19 Agustus 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.

DAFTAR SINGKATAN

ALT	<i>Alanine Aminotransferase</i>
DAA	<i>Direct Acting Antiviral</i>
DCV	Daclatasvir
eGFR	<i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
GFR	<i>Glomerular Filtration Rate</i>
HCV	Hepatitis C Virus
HD	Hemodialisis
IFN	Interferon
IRR	Indonesian Renal
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
KGEH	Konsultan Gastroenterohepatologi
KGH	Konsultan Ginjal Hipertensi
LDV	Ledipasvir
LFG	Laju Filtrasi Glomerulus
NAT	<i>Nucleic Acid Testing</i>
Peg-IFN	Pegylated Interferon
PERNEFRI	Perhimpunan Nefrologi Indonesia
PPHI	Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia
PGK	Penyakit Ginjal Kronis
PKU	Protein Kuantitatif Urin
PROD	Paritaprevir ritonavir- <i>boosted</i> , ombitasvir, dasabuvir
RBV	Ribavirin
RDT	<i>Rapid Diagnostic Test</i>
RNA	<i>Ribose Nucleic Acid</i>
RSCM	Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo
SIM	Simeprevir
SOF	Sofosbuvir
SVR	<i>Sustained Virological Response</i>
TE	<i>Transient Elastography</i>
UACR	<i>Urine Albumine Creatinine Ratio</i>
VEL	Velpatasvir
VHC	Virus Hepatitis C
WHO	<i>World Health Organization</i>

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Tim Penyusun	iii
Sambutan Ketua PPHI	v
Sambutan Ketua PERNEFRI	vii
Metode Penyusunan Konsensus	ix
Daftar Singkatan	x
Daftar Isi	xi
Daftar Tabel	xii
Sistem Grading Kekuatan Rekomendasi	xiii
Kategori PGK Berdasarkan LFG	xiv
 BAB 1 Pendahuluan	 1
BAB 2 Skrining dan Pemeriksaan Infeksi VHC dan PGK.....	4
BAB 3 Pencegahan Transmisi Hepatitis C pada Unit Hemodialisis	7
BAB 4 Penatalaksanaan Infeksi Hepatitis C pada PGK	12
BAB 5 Tatalaksana Hepatitis C pada Kandidat Transplantasi Ginjal	16
Daftar Pustaka	21

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Farmakokinetik DAA	12
Tabel 2. Interaksi Obat DAA dengan Imunosupresan	18

SISTEM GRADING KEKUATAN REKOMENDASI

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

Rekomendasi		
Rekomendasi	Rekomendasi telah mempertimbangkan kualitas bukti, <i>outcome</i> pasien, dan biaya.	1
Saran	Terdapat variasi preferensi yang luas. Rekomendasi yang dibuat cukup lemah, membutuhkan biaya atau sumber daya yang tinggi.	2
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

KATEGORI PGK BERDASARKAN LFG (KDIGO 2012)

Stadium	LFG (ml/menit/1,73 m ²)	Keterangan
1	≥90	Fungsi ginjal normal atau tinggi
2	60-89	Penurunan fungsi ginjal ringan
3a	45-59	Penurunan fungsi ginjal ringan – sedang
3b	30-44	Penurunan fungsi ginjal sedang – berat
4	15-29	Penurunan fungsi ginjal berat
5	<15	Gagal ginjal

BAB 1.

PENDAHULUAN

Epidemiologi Hepatitis C dan Penyakit Ginjal Kronik

Hepatitis C dan penyakit ginjal kronik (PGK) memiliki prevalensi yang cukup tinggi di dunia. Sekitar 130-170 juta orang di dunia terinfeksi hepatitis C, yaitu sebanyak 2,35% dari total populasi dunia.¹ Virus hepatitis C (VHC) telah menjadi penyebab utama penyakit hati kronik di dunia semenjak virus tersebut diidentifikasi pada tahun 1989.² Beban tersebut diperkirakan akan terus bertambah. Data dari *World Health Organization* (WHO) menyebutkan bahwa terdapat penambahan 3-4 juta kasus baru hepatitis C setiap tahunnya.³

Tidak berbeda dengan hepatitis C, PGK juga masih menjadi masalah kesehatan dan beban ekonomi yang tinggi di dunia. Data dari meta analisis tahun 2016 menyebutkan bahwa prevalensi global PGK adalah 11-13%.⁴ Di Indonesia, prevalensi PGK dilaporkan sebesar 12,5% (Prodjosudjadi, 2006).

Sementara itu, pasien PGK juga memiliki prevalensi hepatitis C yang tinggi dibandingkan populasi normal, terutama pasien PGK yang menjalani prosedur hemodialisis. Hal tersebut disebabkan oleh prosedur dialisis, penurunan imunitas tubuh, dan pajanan terhadap produk darah dalam waktu yang lama.⁴ Prevalensi infeksi VHC pada pusat hemodialisis berkisar 3-68% di seluruh dunia, jauh lebih tinggi dibandingkan populasi normal (1,6%).⁵ Kisaran tersebut bervariasi karena terdapat perbedaan kepatuhan terhadap penerapan protokol pengendalian infeksi di tiap negara.⁴

Penelitian mengenai prevalensi hepatitis C di unit hemodialisis RSCM pada tahun 1997 didapatkan hasil sebesar 72% dan prevalensi pada tahun 2011 dengan hasil sebesar 38%. Pada tahun 2017 prevalensi hepatitis C pada pasien hemodialisis di 3 unit HD rumah sakit di Jakarta sebesar 38%.⁶⁻⁸ Hasil ini masih lebih rendah jika dibandingkan penelitian yang dilakukan di unit hemodialisis lain di Indonesia, seperti penelitian di Yogyakarta

dan Surabaya dimana prevalensi hepatitis C berturut-turut adalah 76,3% (tahun 1996), dan 88% (tahun 1996).

Hubungan Hepatitis C dan PGK

Hepatitis C telah diketahui dapat meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas akibat sirosis dan karsinoma sel hati. Namun tidak sedikit pasien hepatitis C mengalami manifestasi ekstrahepatik. Manifestasi ekstrahepatik akibat hepatitis C telah banyak dilaporkan pada beberapa penelitian, diantaranya penyakit kardiovaskular, resistensi insulin dan diabetes, disfungsi neurokognitif, vaskulitis sistemik, limfoma non-Hodgkin sel B, dan PGK.¹⁴ Hubungan antara hepatitis C dan PGK sebenarnya sudah diketahui sejak lama. Infeksi VHC diketahui dapat menginduksi *cryoglobulinemia membrano-proliferative glomerulopathy* dan *non-cryoglobulinemia nephropathy*.

Sementara itu, pasien PGK yang terinfeksi VHC memiliki risiko penurunan fungsi ginjal yang lebih cepat dibandingkan yang tidak terinfeksi VHC. Ditemukan juga adanya peningkatan mortalitas pasien PGK yang terinfeksi hepatitis C. Suatu meta-analisis oleh Fabrizi et al, menunjukkan risiko relatif mortalitas sebesar 1,35 (95% interval kepercayaan, 1,25-1,47) diantara pasien PGK yang terinfeksi hepatitis C.^{10,11} DOPPS *study* menunjukkan pasien yang menjalani dialisis dan terinfeksi hepatitis C memiliki angka mortalitas lebih tinggi (RR: 1,17 P<0.0159).^{12,13}

Selama ini KDIGO merekomendasikan terapi hepatitis C pada pasien PGK stadium 4-5 menggunakan interferon (IFN) dan ribavirin (RBV). Namun, hasil metaanalisis menunjukkan terapi tersebut berhubungan dengan angka *sustained virological response* (SVR) atau angka kesembuhan yang rendah (30-40%) dan sekitar 20-25% pasien tidak menyelesaikan terapi.^{15,17} Terapi terbaru selama 6 tahun terakhir menggunakan agen *direct acting antiviral* (DAA) dalam tatalaksana infeksi VHC, memberikan hasil yang lebih baik dimana angka SVR yang lebih tinggi, efek samping minimal, dan tolerabilitas lebih baik. Namun hasil terapi DAA pada pasien PGK belum banyak dilaporkan.

Mengingat besarnya risiko morbiditas dan mortalitas hepatitis C terhadap pasien PGK, maka Perhimpunan Nefrologi Indonesia dan Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia bersama-sama menyusun konsensus ini sebagai pedoman bagi praktisi kesehatan dalam melakukan deteksi dini infeksi VHC pada pasien PGK, pencegahan transmisi VHC di unit hemodialisis, meningkatkan keberhasilan terapi sehingga menurunkan risiko penularan ke individu lain, dan meningkatkan kualitas hidup pasien.

BAB 2.

SKRINING DAN PEMERIKSAAN INFEKSI VHC DAN PGK

Infeksi akut VHC seringkali tidak terdiagnosis karena tidak menimbulkan gejala. Hanya sekitar 20-30% orang dewasa menimbulkan gejala dan umumnya ringan serta tidak spesifik.¹⁸ HCV RNA terdeteksi pada serum dalam 1-2 minggu setelah paparan. Kadar HCV RNA meningkat secara cepat pada minggu pertama dan memuncak hingga 105 dan 107 IU/mL. Puncak HCV RNA terjadi sesaat sebelum kadar ALT mencapai puncak dan munculnya gejala. Serum ALT mulai meningkat 2-8 minggu setelah paparan dan umumnya mencapai 10x lebih tinggi dari batas normal atas.¹⁸

Antibodi anti-HCV yang terdeteksi menggunakan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) muncul 1-3 bulan setelah paparan. Sekitar 30% pasien akan menghasilkan hasil negatif pada anti-HCV pada saat munculnya gejala sehingga pemeriksaan anti-HCV tidak begitu akurat dalam mendiagnosis infeksi akut VHC. Namun pada akhirnya, seluruh pasien akan menghasilkan anti-HCV walaupun pada pasien dengan imunokompromi, kadar anti-HCV dapat rendah hingga tidak terdeteksi. Sekitar 10-15% pasien akan mengalami fluktuasi infeksi yang ditandai dengan variasi kenaikan ALT dan HCV RNA dimana HCV RNA dapat hilang dan kemudian muncul kembali. Sebagian besar fluktuasi ini terjadi pada 24 minggu pertama setelah paparan namun hal ini dapat pula berlanjut hingga diatas 24 minggu. Infeksi hepatitis B akut dapat dideteksi dalam 3 bulan pertama, sedangkan dikatakan infeksi hepatitis B kronik bila sudah terdiagnosis positif selama 6 bulan.^{19,20} Sedangkan waktu serokonversi infeksi HIV bervariasi antara 1-9 bulan dengan rerata 2-3 bulan.²¹

Infeksi hepatitis C sering berlanjut menjadi fibrosis hati. Baku emas untuk mendiagnosis hepatitis C dengan fibrosis hati adalah dengan biopsi hati. Namun karena tindakan biopsi hati pada pasien sirosis yang menjalani hemodialisis meningkatkan risiko terjadinya perdarahan, maka untuk menilai fibrosis hati direkomendasikan menggunakan cara non invasif yaitu *transient elastography* (TE).³⁸ Jika dibandingkan dengan

skor *aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index* (APRI), penilaian fibrosis hati lebih baik menggunakan TE pada pasien penyakit ginjal kronik. Penilaian fibrosis hati dengan TE diukur dengan satuan kPa. Nilai 5,3 kPa pada pasien PGK dikorelasikan dengan skor METAVIR $\geq$ F2 dan memiliki sensitivitas 93% dan spesitivitas 88%, sedangkan nilai 8,3 kPa pada pasien PGK dikorelasikan dengan skor METAVIR $\geq$ F3 dan memiliki sensitivitas 95% dan spesitivitas 99%. Nilai 9,2 kPa pada pasien PGK dikorelasikan dengan skor METAVIR F4 dan memiliki sensitivitas 100% dan spesivisitas 96%.³⁹

Pada pasien dengan asites, TE tidak dapat digunakan sehingga penilaian fibrosis hati menggunakan *Acoustic Radiation Force Impulse* (ARFI) yang memiliki sensitivitas 98,1% dan spesivisitas 86,2%.⁴⁰

Rekomendasi:

- 2.1 Semua pasien PGK direkomendasikan untuk menjalani skrining VHC pada saat terdiagnosis PGK. (1C)**
 - 2.1.1 Skrining dilakukan dengan pemeriksaan antibodi anti-HCV menggunakan *enzyme immunoassay* (EIA) atau *rapid diagnostic test* (RDT).**
 - 2.1.2 Apabila anti-HCV positif, maka dilanjutkan dengan pemeriksaan *nucleic acid testing* (NAT) untuk mendeteksi HCV RNA. Diagnosis infeksi VHC tegak apabila HCV RNA positif. (1A)**
- 1.2 Pasien PGK yang akan menjalani HD pertama kali di unit dialisis atau berpindah ke unit dialisis yang lain direkomendasikan menjalani skrining VHC.(1A)**
 - 1.2.1 Skrining direkomendasikan dengan menggunakan pemeriksaan anti-HCV (EIA atau RDT) atau HCV-RNA (NAT) (1A)**
 - 2.2.2 Untuk pasien yang pindah unit HD direkomendasikan untuk pemeriksaan ulang anti-HCV bila lebih dari 3 bulan atau HCV RNA bila lebih dari 1 minggu. (1B)**

- 2.3 Pasien yang akan menjalani dialisis peritoneal pertama kali direkomendasikan untuk menjalani skrining VHC.(2D)
- 2.4 Skrining VHC pada pasien yang menjalani HD kronik di unit HD dilakukan setiap 6 bulan.(1B)
- 2.4.1 Hasil skrining setiap 6 bulan (termasuk jika ditemukan infeksi VHC baru), dilaporkan ke *Indonesian Renal Registry* (IRR). (not graded)
- 2.4.2 Pasien HD dengan infeksi VHC yang telah sembuh direkomendasikan untuk menjalani pemeriksaan ulang setiap 6 bulan menggunakan NAT. (1B)
- 2.5 Pasien PGK yang terinfeksi VHC direkomendasikan untuk penilaian fibrosis hati. (1A)
- 2.6 Penilaian fibrosis hati pada pasien PGK direkomendasikan dengan menggunakan *transient elastography* (TE), sedangkan untuk menilai fibrosis hati pada pasien asites menggunakan *Acoustic Radiations Force Impulse* (ARFI). (1B)
- 2.7 Semua pasien terinfeksi VHC agar dilakukan skrining pemeriksaan penyakit ginjal. (1A)
- 2.7.1 Skrining dapat dilakukan dengan pemeriksaan urinalisis, albuminuria (*urine albumin creatinine ratio* - UACR atau protein kuantitatif urin - PKU), kreatinin darah dan estimasi laju filtrasi glomerulus (eGFR). (Not Graded)
- 2.8 Jika tidak ada bukti penyakit ginjal pada evaluasi awal, pasien dengan NAT masih positif pada pemeriksaan ulangan, sebaiknya menjalani pemeriksaan ulang untuk penyakit ginjal, minimal setiap 3 bulan. (Not Graded)

BAB 3.

PENCEGAHAN TRANSMISI VHC DI UNIT HEMODIALISIS

VHC mudah ditularkan secara parenteral, terutama melalui paparan perkutaneus. Dengan metode pencegahan transmisi yang adekuat, diharapkan dapat menurunkan angka kejadian VHC.

Praktik pencegahan transmisi VHC di unit hemodialisis mengacu pada **Konsensus Pengendalian Infeksi Virus Hepatitis B, Virus Hepatitis C, dan HIV pada Unit Hemodialisis di Indonesia – PERNEFRI 2006**, adalah sebagai berikut:

A. Staf Ruang Hemodialisis

1. Setiap staf yang tertusuk jarum bekas penusukan pada pasien VHC positif, segera diambil tindakan pencegahan sesuai dengan prosedur baku.
2. Semua staf yang aktif melayani pasien HD, harus diperiksa anti VHC setiap 6 bulan.

B. Peralatan Medik/Non Medik

1. Mesin HD
 - a. Setiap kali prosedur dialisis selesai, dilakukan dekontaminasi pada mesin dialisis, baik pada bagian permukaan luar (eksternal) maupun pada bagian dalam mesin (internal) dengan menggunakan desinfektan kimia sesuai panduan dari masing-masing pabriknya.
 - b. Desinfektan bagian dalam mesin (internal):
 - Bagian dalam mesin HD harus didesinfeksi setiap kali prosedur dialisis selesai (prosedur rutin meliputi *draining, disinfection, rinsing*) sesuai dengan protokol yang dianjurkan oleh pabrik

- Bila terjadi kebocoran darah pada sistem resirkulasi, dilakukan prosedur rutin desinfeksi dan pembilasan sebanyak 2 kali sebelum mesin tersebut dipakai kembali
- c. Desinfeksi permukaan luar (eksternal) mesin dialisis:
- Perhatian khusus ditujukan pada bagian panel kontrol mesin dialisis, seperti: *dialysate ports, bicarbonate port, pressure transducer arterial-vena, air detector, heparin pump*, dan *blood pump* pada setiap kali prosedur HD selesai dilakukan.
 - Cairan desinfektan ditempatkan di dalam botol, semprotkan pada bagian permukaan mesin, lalu dengan lap khusus/kain flannel.
 - Bila terdapat percikan darah pada mesin harus segera dibersihkan dengan larutan klorin 1%.
- d. *Pressure Transducer*
- *Pressure transducer filter protectors* harus digunakan untuk mencegah kontaminasi antara komponen darah arteri dan vena pada mesin-HD.

2. Dialiser

- a. Pemrosesan dialiser proses ulang dilakukan dengan menerapkan prinsip kewaspadaan universal yang ketat.
- b. Dialiser proses ulang pada prinsipnya dapat digunakan oleh pasien dengan anti VHC positif, namun harus menerapkan prinsip kewaspadaan universal yang ketat.
- c. Tempat pemrosesan dialiser proses ulang hendaknya terpisah antara pasien dengan anti VHC positif dan anti VHC negatif.
- d. Setiap dialiser proses ulang diberi label nama yang jelas agar tidak tertukar dengan dialiser yang lain.
- e. Tempat penyimpanan dialiser proses ulang pasien dengan Anti VHC positif dipisahkan dari pasien dengan anti VHC negatif.

3. Ruang HD

- a. Ruang tempat penyimpanan peralatan medik dan obat terpisah dari ruang pasien.
- b. Seluruh aktivitas berkaitan dengan persiapan peralatan medik maupun obat, dilakukan di ruang khusus ini.
- c. Jarak antara masing-masing tempat tidur/kursi tidur dan mesin HD tidak terlalu rapat.
- d. Memiliki penerangan dan sirkulasi udara yang memadai.
- e. Tersedia botol berisi antiseptik, misalnya: alkohol 70% atau cairan antiseptik lain dan tempat berisi sarung tangan bersih di dekat tempat tidur pasien.
- f. Tempat pembuangan sampah medik dan non medik serta pembuangan jarum bekas pakai tersedia secara terpisah.
- g. Lantai ruang dialisis dibersihkan dengan *chlorine-based disinfectants*, formaldehid atau asam perasetat atau glutaraldehid setelah ruangan tidak digunakan lagi.

4. Peralatan Lain

- a. Untuk mencegah penularan, obat vial multidosis hanya boleh digunakan berulang kali oleh pasien yang sama.
- b. Semua peralatan medik steril yang dibawa ke ruang HD dibatasi secukupnya sesuai dengan keperluan saat itu.
- c. Meja dorong yang berisi peralatan medik yang steril jangan ditaruh didekat pasien.
- d. Sampel darah dan cairan tubuh lainnya dijauhkan dari area penempatan obat-obatan dan peralatan medik.
- e. Peralatan/perabotan seperti kursi/tempat tidur dialisis, meja pasien dan lain-lain dibersihkan dengan klorin 10%, petugas pembersih mengenakan sarung tangan kerja, setiap selesai tindakan HD.
- f. Peralatan dan permukaan lingkungan tempat kerja (*environmental surfaces*) berpotensi sebagai media penularan infeksi, terutama barang/benda yang sering disentuh tangan, sehingga perlu dilakukan desinfeksi secara berkala.

- g. Setelah selesai tindakan, jarum bekas pakai tidak boleh ditutup kembali dan alat suntikan tersebut langsung dibuang ke tempat pembuangan khusus.
- h. Pasien dengan anti VHC positif menggunakan peralatan medik berikut dibawah ini yang dipakai untuk masing-masing pasien yang sama:
 - Torniket
 - Tensimeter
 - Plester
 - Termometer
 - Gunting
 - Stetoskop
 - Klem
- i. Gunting dan klem dapat digunakan kembali untuk pasien lain setelah dilakukan desinfeksi tingkat tinggi.
- j. Gorden/*fabric screen*: harus dicuci setiap 1-2 bulan.
- k. Linen
 - Sprei dan sarung bantal pasien harus diganti segera setelah selesai dialisis.
 - Linen kotor ditaruh ditempat khusus.
 - Bila linen terpercik darah, disiram terlebih dahulu dengan klorin 1% sebelum ditaruh di tempat linen kotor.

5. Tempat Sampah

- a. Tempat Sampah Medis untuk Benda Tajam:
 - Wadah harus tahan tusukan.
 - Jarum suntik bekas pakai, potongan kemasan obat yang tajam (ampul) atau sampah tajam lainnya ditaruh di tempat sampah ini. Wadah tidak boleh diisi sampai penuh, maksimal sampai 2/3 bagian.
 - Bila sudah terisi cukup, pastikan wadah tertutup dengan aman, taruh di tempat khusus pengumpulan pengambilan sampah. Sampah diambil oleh petugas

untuk diproses sesuai dengan ketentuan pengelolaan sampah medik.

- Bila terdapat percikan darah pada permukaan tempat sampah, segera bersihkan dengan cairan klorin 0.1 %
- b. Tempat Sampah Medis untuk Benda Tidak Tajam:
 - Wadah berupa kantong plastik 2 lapis yang dapat diikat kencang.
 - Kasa bekas, dialiser dan *blood line* bekas pakai dibuang pada wadah ini.
 - *Blood line* dibuang dalam keadaan klem tertutup agar sisa darah tidak berceceran.
- c. Tempat Sampah Non Medis
Berfungsi untuk menampung sampah yang tidak tercemar darah dan cairan tubuh, seperti kertas, pembungkus kemasan dan lain-lain.

Rekomendasi:

- 3.1 **Seluruh unit dialisis agar mematuhi standar prosedur pengendalian infeksi meliputi perilaku higienis yang terbukti secara efektif dapat mencegah penularan melalui darah dan cairan yang terkontaminasi diantara pasien HD.**
- 3.2 **Teknis pencegahan transmisi VHC di unit dialisis mengacu pada Konsensus Pengendalian Infeksi Virus Hepatitis B, Virus Hepatitis C, dan HIV pada Unit Hemodialisis di Indonesia – PERNEFRI 2006.**

BAB 4. PENATALAKSANAAN INFEKSI HEPATITIS C PADA PGK

Sebelum era DAA berkembang dengan pesat, terapi berbasis Peg-IFN memiliki efikasi buruk dan efek samping yang tinggi pada penderita PGK dengan SVR setelah 12 minggu rata-rata 30-50%.¹ Efek samping yang timbul mengakibatkan pasien tidak melanjutkan pengobatan sehingga angka mortalitas tetap tinggi.¹ Setelah DAA berkembang, muncullah terapi yang bebas dari Peg-IFN dan/atau ribavirin.

Terapi berbasis DAA banyak diteliti, terutama mengenai efikasi dan keamanan pada pasien PGK. Berikut ini adalah tabel mengenai farmakokinetik masing-masing DAA:¹

Tabel 1: Farmakokinetik DAA¹

Obat DAA	Metabolisme	Eliminasi	Dosis sehari	Penyesuaian dosis jika GFR <60 ml/menit/1,73m ²	Penyesuaian dosis jika GFR <30 ml/menit/1,73m ²
Sofosbuvir	Terutama di ginjal	Urin (80%) Feses (14%)	400 mg	Tidak perlu	Tidak cukup data
Simeprevir	Hati	Bilier (91%) Urin (<1%)	150 mg	Tidak perlu	Tidak cukup data
Daclatasvir	Hati	Fese (88%)	60 mg	Tidak perlu	Tidak perlu
Ledipasvir	Hati	Feses (>80%) Urin (<1%)	90 mg	Tidak perlu	Tidak cukup data
Grazoprevir/ elbasvir	Hati (CYP3A)	Urin <1% untuk kedua obat	100 mg/ 50 mg	Tidak perlu	Tidak perlu

Rekomendasi:

- 4.1. Infeksi VHC dengan penyakit ginjal diterapi di pusat kesehatan yang memiliki konsultan/subspesialis (KGEH dan KGH) atau spesialis penyakit dalam yang sudah mempunyai sertifikat pelatihan dialisis bila ditempatkan tersebut tidak ada subspesialis, dengan pemantauan ketat oleh tim multidisiplin (KGEH/KGH).**

- 4.2. **Regimen bebas interferon direkomendasikan pada semua penderita PGK. (1A)**
- 4.3. **Pilihan regimen antiviral disesuaikan dengan jumlah muatan virus, genotipe VHC, interaksi antar obat, kategori eGFR, tingkat fibrosis, kandidat transplantasi ginjal dan hati, serta komorbiditas. (1A)**

Tatalaksana infeksi VHC pada GFR ≥ 30 ml/menit/1,73 m²

Untuk penurunan fungsi ginjal ringan-sedang (GFR ≥ 30 ml/menit/1,73 m²) tidak diperlukan penyesuaian dosis pada kombinasi obat sofosbuvir-ribavirin (SOF-RBV), sofosbuvir dan ledipasvir (SOF-LDV), sofosbuvir dan velpatasvir (SOF-VEL), sofosbuvir dan daclatasvir (SOF-DCV), grazoprevir dan elbasvir, sofosbuvir dan simeprevir (SOF-SIM) atau ritonavir-*boosted* paritaprevir, ombitasvir, dan dasabuvir (PROD). Penggunaan DAA diberikan sama seperti penderita non PGK.^{2,1}

Rekomendasi:

- 4.4. **Pasien yang terinfeksi VHC dan memiliki eGFR ≥ 30 ml/menit/1,73 m² tidak memerlukan penyesuaian dosis DAA. Pemberian DAA sama seperti pasien non PGK. (1A)**

Tatalaksana infeksi VHC pada GFR < 30 ml/menit/1,73 m²

Pasien dengan penurunan fungsi ginjal berat (eGFR < 30 ml/menit/1,73 m²), data mengenai keamanan dan efikasi DAA berbasis sofosbuvir masih terbatas. Studi TARGET 2.0 melaporkan terdapat penurunan fungsi ginjal disertai gejala gangguan ginjal pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal berat yang mendapat regimen berbasis sofosbuvir, meskipun efikasi obat tersebut sama dengan pasien tanpa gangguan ginjal.³

Terbatasnya data penelitian mengenai regimen sofosbuvir pada pasien penyakit ginjal tahap akhir (PGTA) membuat regimen obat tanpa sofosbuvir menjadi pilihan saat ini. Namun, pada pasien PGK stadium 4 dan 5 dengan genotipe HCV 2, 3, 5, dan 6, khususnya pasien sirosis dan gagal terapi dimana sofosbuvir menjadi satu-satunya pilihan terapi, maka pemberian sofosbuvir harus mempertimbangkan risiko dan keuntungan

yang didapatkan pasien karena penurunan fungsi ginjal sewaktu-waktu dapat terjadi. Sedangkan, dasabuvir, daclatasvir, dan simeprevir yang tidak dieliminasi di ginjal dinyatakan aman pada pasien PGK stadium 4 dan 5.²

Regimen Grazoprevir/Elbasvir

Akibat keterbatasan DAA yang dapat diberikan pada penderita PGK stadium lanjut, maka banyak penelitian mulai melirik ke regimen grazoprevir/elbasvir, dimana <1% regimen tersebut diekskresi ke ginjal. Grazoprevir/elbasvir adalah kombinasi tetap DAA yang terdiri dari NS3/4A *protease inhibitor* (grazoprevir 100 mg) dan NS5A *replication complex inhibitor* (elbasvir 50 mg). Keduanya memiliki sifat antivirus pada virus hepatitis C genotipe 1 dan 4, dimana beberapa negara sudah menggunakan kombinasi dosis tersebut untuk pengobatan infeksi VHC. Dosis yang dapat diberikan adalah sekali sehari sebelum atau sesudah makan. Grazoprevir dan elbasvir dimetabolisme sebagian besar oleh CYP3A4. Eliminasi obat ini melalui bilier dan feses. Perlu diperhatikan bahwa regimen NS3-4A protease inhibitor seperti simeprevir, PrOD, atau grazoprevir tidak dapat diberikan pada pasien Child Pugh B dan C sirosis dekompensata atau pada sirosis kompensata dengan riwayat dekompensasi sebelumnya. Sementara untuk penderita PGK sendiri, dikatakan tidak diperlukan penyesuaian dosis, baik pada penurunan ginjal ringan, sedang, berat, bahkan pada pasien yang menjalani HD dan dialisis peritoneal.^{2,3,1}

Pada studi C-SURFER fase 3 yang dilakukan oleh Roth dkk. pada tahun 2015, sebanyak 235 pasien hepatitis C genotipe 1 dengan PGK *stage* 4 atau 5 terbagi menjadi 2, yaitu sebanyak 122 pasien menjalani pengobatan grazoprevir/elbasvir selama 12 minggu dan 113 pasien diberi placebo selama 12 minggu lalu diberikan regimen grazoprevir/elbasvir 4 minggu setelahnya. Sebanyak 76% pasien menjalani HD, 52% pasien memiliki genotipe 1a, 80% naïve, dan 6% sirosis. Sebesar 94% pasien yang mendapat terapi grazoprevir/elbasvir mencapai SVR12 sementara SVR4 pada pasien yang mendapat placebo <1%. Efek samping yang ditimbulkan pada 2 kelompok tidak jauh berbeda.

Penelitian C-EDGE *treatment naïve* fase 3 menilai efikasi dan keamanan kombinasi grazoprevir/elbasvir. Sebanyak 316 dan 105 pasien

mendapatkan pengobatan grazoprevir/elbasvir dan placebo. Dari 316 pasien yang mendapat pengobatan grazoprevir/elbasvir, sebanyak 95% pasien mencapai SVR12. Dari 95% pasien yang mencapai SVR12, 92% berasal dari genotipe 1a, 99% dari genotipe 1b, 100% pada genotipe 4, dan 80% pada genotipe 6. Sebanyak 97% pasien sirosis dan 94% pasien non sirosis mencapai SVR12. Grazoprevir/elbasvir dilaporkan aman dan tidak ada efek samping yang berbeda diantara kedua kelompok.²

Rekomendasi:

- 4.5 Pasien yang terinfeksi VHC genotipe 1 dan 4 dengan eGFR <30 ml/menit/1,73 m², tanpa indikasi transplantasi ginjal, diberikan terapi kombinasi grazoprevir/elbasvir selama 12 minggu. (1B)**
- 4.6 Pada pasien yang terinfeksi VHC genotipe 2 dan memiliki eGFR <30 ml/menit/1,73 m², tanpa indikasi transplantasi ginjal dan membutuhkan pengobatan infeksi VHC segera, diberikan terapi kombinasi sofosbuvir dan velpatasvir atau kombinasi sofosbuvir dan daclatasvir selama 12 minggu. Pengobatan harus dihentikan apabila terdapat perburukan fungsi ginjal. (1A)**
- 4.7 Pada pasien yang terinfeksi VHC genotipe 3 dan memiliki eGFR <30 ml/menit/1,73 m², tanpa indikasi transplantasi ginjal dan membutuhkan pengobatan infeksi VHC segera, diberikan kombinasi sofosbuvir dan velpatasvir atau kombinasi sofosbuvir dan daclatasvir selama 12 minggu dengan ribavirin (200 mg/hari) jika Hb >10 g/dl atau selama 24 minggu tanpa ribavirin. Fungsi ginjal dapat menurun dan harus dimonitor secara ketat. Pengobatan harus dihentikan segera apabila terdapat perburukan. (1B)**

BAB 5.

TATALAKSANA HEPATITIS C PADA KANDIDAT TRANSPLANTASI GINJAL

Mortalitas Pasien Transplantasi Ginjal dengan Infeksi VHC

Pasien HCV-RNA positif yang menjalani transplantasi ginjal memiliki kesintasan yang lebih baik dibandingkan pasien HCV-RNA positif yang menjalani HD, sehingga transplantasi ginjal tetap merupakan pilihan yang terbaik.¹ Namun, infeksi VHC pada resipien transplantasi ginjal juga dihubungkan dengan angka mortalitas dan angka kejadian rejeksi alograf yang lebih tinggi.

Mathurin *et al*, mengikutsertakan 834 pasien transplantasi ginjal dan 216 pasien diantaranya positif anti-HCV. Pada penelitian ini ditemukan bahwa kesintasan resipien transplantasi dengan infeksi VHC lebih rendah dibandingkan dengan kontrol. Adanya infeksi VHC, sirosis, dan umur merupakan faktor prognosis kesintasan 10 tahun pada pasien transplantasi ginjal.² Infeksi VHC juga dikaitkan dengan kegagalan alograf akibat komplikasi seperti penyakit hati maupun sirosis.³

Efikasi dan Keamanan DAA pada Pasien Transplantasi Ginjal

Sebelum era DAA, terapi infeksi VHC yang berbasis interferon harus diberikan sebelum transplantasi karena interferon berhubungan dengan *acute graft failure* dan reaksi rejeksi akut. Semenjak DAA muncul, berbagai penelitian mulai menilai efikasi dan keamanan DAA pada pasien yang sudah menjalani transplantasi ginjal.

Sawinski dkk. melakukan penelitian menggunakan DAA pada 20 resipien transplantasi ginjal yang terinfeksi VHC. Regimen yang diberikan diantaranya SOF/SIM (n=9), SOF/RBV (n=3), SOF/LDV (n=7), dan SOF/DCV (n=1), sementara obat imunosupresan yang diberikan terdiri dari inhibitor calcineurin (INC), antimetabolit (Mycophenolic acid), dan prednisone. Median waktu setelah transplantasi dengan terapi DAA adalah 888 hari (341 – 1621 hari) dengan genotipe 1 menduduki prevalensi terbesar (n=17). Dari hasil penelitian tersebut, semua pasien mencapai SVR12 (100%) dan DAA dapat ditoleransi dengan baik. Tidak ada episode

rejeksi akut selama terapi DAA dan tidak ada pasien yang berhenti dari pengobatan. Tidak ada perbedaan serum kreatinin sebelum maupun sesudah terapi dan kadar INC diketahui menurun setelah terapi DAA.⁴

Penelitian yang besar dari HCV TARGET meneliti 443 pasien resipien transplantasi ginjal, hati, maupun keduanya untuk terapi DAA. Sebanyak 78% pasien menjalani transplantasi hati, 14% transplantasi ginjal, dan 8% menjalani transplantasi hati dan ginjal. Genotipe 1a dan 1b sebanyak 52% dan 27%. Sebanyak 42% pasien mengalami sirosis. Dari 443 pasien, 85% diterapi dengan SOF/LDV ± RBV, 9% diterapi dengan SOF/DCV ± RBV, dan 6% diterapi dengan PrOD. SOF/LDV ± RBV diberikan pada 82% pasien transplantasi ginjal dan 92% pasien dengan transplantasi hati + ginjal. Sebanyak 95,9% pasien mencapai SVR12, dimana 94,5% berasal dari pasien transplantasi ginjal dan 90,9% dari pasien transplantasi ginjal dan hati. SVR12 tidak berbeda pada pasien sirosis maupun non sirosis pada pasien transplantasi ginjal.⁵

Penelitian lainnya yaitu sebuah metaanalisis mengenai efikasi dan keamanan DAA pada pasien transplantasi ginjal dimana SVR12 sebesar 97% dan angka *drop out* hanya 2%. Dari 24 studi yang ada, waktu pemberian terapi DAA setelah transplantasi berkisar 2 bulan – 12,5 tahun. Efek samping serius yang terjadi diantaranya bradikardia akibat penggunaan SOF dan amiodaron, emboli pulmonal, perdarahan gastrointestinal, dan anemia akibat RBV. Sementara kadar ICN berfluktuasi selama dan setelah terapi DAA.⁶

Waktu Pemberian DAA pada Transplantasi ginjal

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.

Terapi DAA Setelah Transplantasi Ginjal

Beberapa hal yang harus diperhatikan pada terapi DAA pasca transplantasi ginjal, yaitu kemungkinan terjadi interaksi obat imunosupresan dan DAA, serta diperlukan pemantauan kadar imunosupresan yang lebih ketat untuk menghindari efek samping. Untuk lebih jelasnya, tabel di bawah ini memperlihatkan mengenai interaksi obat DAA dengan imunosupresan.⁷

Tabel 2. Interaksi Obat DAA dengan Imunosupresan²¹

	SMV, Elbasvir/grazoprevir	SOF	LDV	DCV	VEL
Antiproliferatif					
Azathioprine	•	•	•	•	•
Mycophenolate	•	•	•	•	•
Inhibitor calcineurin					
Cyclosporin	■	•	▲	•	•
Tacrolimus	▲	•	▲	•	•
mTOR					
Everolimus	▲	•	▲	▲	▲
Sirolimus	▲	•	▲	•	•
Interleukin-2 receptor antagonis					
Basliximab	•	•	•	•	?

Keterangan:

- = Interaksi obat tidak signifikan
- ▲ = Berpotensi ada interaksi sehingga memerlukan penyesuaian dosis
- = Koadministrasi tidak direkomendasikan

Donor Transplantasi Ginjal dengan Infeksi VHC

VHC dapat menular melalui transplantasi organ. Oleh karena itu, semua calon donor transplantasi ginjal harus diperiksa infeksi VHC. Jika memang terinfeksi VHC, maka calon donor hidup harus menjalani

terapi seperti pasien VHC pada umumnya. Namun penatalaksanaan VHC pada donor hidup dapat menyebabkan waktu tunggu transplantasi menjadi lebih lama.

Rekomendasi:

- 5.1 Transplantasi ginjal merupakan terapi pilihan pada pasien PGK stadium 5 dengan infeksi VHC. (1A)**
- 5.2 Skrining infeksi VHC (HCV RNA) dilakukan terhadap semua calon donor dan calon resipien transplantasi ginjal. (1A)**
- 5.3 Transplantasi ginjal dari donor jenazah, pada keadaan hanya tersedia donor dengan HCV RNA positif, disarankan hanya diberikan pada resipien dengan HCV RNA positif dengan mempertimbangkan manfaat yang lebih besar.**
- 5.4 Terapi antiviral dapat diberikan terhadap semua calon resipien transplantasi ginjal dengan infeksi VHC, baik sebelum maupun sesudah transplantasi ginjal. (1A)**
- 5.5 Waktu pemberian antiviral ditentukan berdasarkan genotipe resipien, status sirosis, dan waktu tunggu transplantasi ginjal. (2C)**
 - 5.5.1 Apabila durasi pemberian antiviral dapat diselesaikan sebelum transplantasi ginjal dilakukan (<24 minggu), pemberian antiviral dilakukan sebelum transplantasi ginjal. (2C)**
 - 5.5.2 Apabila durasi pemberian antiviral lebih lama dibandingkan waktu tunggu transplantasi ginjal (>24 minggu), pemberian antiviral dilakukan setelah transplantasi ginjal. (2C)**
- 5.6 Donor hidup transplantasi ginjal dengan HCV-RNA positif harus menjalani terapi antiviral hingga mencapai SVR sebelum menjalani transplantasi ginjal. (not graded)**

- 5.7 Pemberian terapi imunosupresan konvensional dapat diberikan bersamaan dengan terapi antiviral pada pasien transplantasi ginjal dengan infeksi VHC. (2C)**

DAFTAR PUSTAKA

1. Cacoub P, Desbois AC, Isnard-Bagnis C, Rocatello D, Ferri C. Hepatitis C virus infection and chronic kidney disease: time for reappraisal. *Journal of Hepatology*. 2016; vol 65:S82-S94.
2. Hasan I, Gani RA, Sulaiman AS, Lesmana CAR, Kurniawan J, Jasirwan COM et al. Konsensus nasional penatalaksanaan hepatitis C di Indonesia 2017. Jakarta: PPHI. 2017
3. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Searer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype sitribution of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*. 2014;51:S45-57.
4. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS et al. Global prevalence of chronic kidney disease-a systematic review and meta-analysis. *Plos-One*. 2016;11(7): e0158765.
5. Bagnis CI, Cacoub P. Hepatitis C therapy in renal patients: who, how, when. *Infect Dis Ther*. 2016 Sep; 5(3):313-327.
6. Tsui JI, Vittinghoff E, Shlipak MG, O'Hare AM. Relationship between hepatitis C and chronic kidney disease: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17: 1168-1174
7. Mendizabal M, Reddy KR. Chronic hepatitis C and chronic kidney disease: advances, limitations, and uncharted territories. *J Viral Hepat*. Juni 2017;24(6): 442-453
8. Widhani A, Lydia A, Gani RA, Setiati S. Serokonversi hepatitis C pada pasien hemodialisis di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. 2015;2(1): 15-22.
9. Bagnis CI, Cacoub P. Hepatitis C therapy in renal patients: who, how, when? *Infect Dis Ther*. 2016;5: 313-327.
10. Ladino M, Pedraza F, Roth D. Hepatitis C virus infection in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2016
11. Barsoum RS. Hepatitis C virus: from entry to renal injury-facts and potentials. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(7): 1840-1848
12. Fabrizi F, Dixit V, Messa P. Impact of hepatitis C on survival in dialysis patients: a link with cardiovascular mortality ? *J Viral Hepat*. 2012;1:601-609.
13. Omata M, Kanda T, Yu ML, Chuang WL, Ibrahim A, Lesma CRA, et al. APASL Consensus Statements and Recommendations for Hepatitis C Prevention, Epidemiology, and Laboratory Testing. *Hepatol Int* (2016) 10:681-701
14. Sette LH, Lopes EP. Liver Enymes Serum Levels in Patients with Chronic Kidney Disease in Hemodialysis: a comprehensive review. *CLINICS* 2014;69(4):271-278
15. Lopes EPA, Gouveia EC, Albuquerque ACC, Sette LHBC, Mello LA, Moreira RC, et al. Determination of the cut-off value of serum alanine aminotransferase in patients undergoing hemodialysis, to identify biochemical activity in patients with hepatitis C viremia. *Journal of Clinical Virology* 35 (2006) 298-302

16. Fissel RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, Jadoul M, Gillespie B, Hedderwick SA. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: The DOPPS. *Kidney International*, Vol. 65 (2004), pp. 2335–2342
17. Kohli A, Alshati A, Georgie F, Manch R, Gish RG. Direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C in patients with chronic kidney disease. *Ther Adv Gastroenterol*. 2016;9(6): 887-897.
18. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2017 Clinical practice guideline on the prevention, diagnosis evaluation and treatment of hepatitis C in CKD. Public Review Draft. February 2017.
19. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017;66(1): 153-194.
20. Kirby BJ, Symonds WT, Kearney BP, Mathias AA. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and drug-interaction profile of the hepatitis C virus NS5B polymerase inhibitor sofosbuvir. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54:677-690.
21. Cox-North P, Hawkins KL, Rossiter ST, Hawley MN, Bhattacharya R, Landis CS. Sofosbuvir-based regimens for the treatment of chronic hepatitis C in severe renal dysfunction. *Hepatology Communications*. 2017;1(3):248-255.
22. Singh T, Guirguis J, Anthony S, Rivas J, Hanounah IA, Alkhouri N. Sofosbuvir-based treatment is safe and effective in patients with chronic hepatitis C infection and end stage renal disease: a case series. *Liver Int*. 2016;36: 802-806.
23. Choudhary NS, Kumar A, Bodh V, Bansal SB, Sharma R, Jain M et al. Efficacy and safety of sofosbuvir-based regimens in chronic hepatitis C patients on dialysis. *Indian J Gastroenterol*. 2017
24. Dumortier J, Bailly F, Pageaux GP, Vallet-Pichard A, Radenne S, Habersetzer F et al. Sofosbuvir-based antiviral therapy in hepatitis C virus patients with severe renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2016:1-7.
25. Li T, Qu Y, Guo Y, Wang Y, Wang L. Efficacy and safety DAA-based antiviral therapies for HCV patients with stage 4-5 chronic kidney disease: a meta analysis. *Liver Int*. 2017;37(7): 974-981.
26. Fabrizi F, Messa P. Therapy of hepatitis C by direct-acting anti-virals: the end of HCV in dialysis population? *Expert Rev.Clin.Pharmacol*. 2015.
27. Al-Salama ZT, Deeks ED. Elbasvir/grazoprevir: a review in chronic HCV genotypes 1 and 4. *Drugs*. 2017;77: 911-921
28. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour JR H et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve 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;386:1537-45.
29. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ari ZB, Zhao Y et al. Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment-naïve cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic HCV genotype 1,4,or 6 infection. *Annals of Internal Medicine*. 2015:1-23.
30. Bruchfeld A, Wilczek H, Elinder CG. Hepatitis C infection, time in renal-replacement therapy, and outcome after kidney transplantation. *Transplantation* 2004; 78: 745-750.

31. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, Benalia H, Fretz C, Thibault V, et al. Impact of Hepatitis B and C virus on Kidney Transplantation Outcome. *Hepatology*. 1999 Jan;29(1):257-63
32. Corouge M, Pichard AV, Pol S. HCV and The Kidney. *Liver International* ISSN 1478-3223
33. Grenha V, Parada B, Ferreira C, Figueirdo A, Macario F, Alves R. Hepatitis B Virus, Hepatitis C Virus, and Kidney Transplant Acute Rejection and Survival. *Transplantation Proceedings*. 2015; 47:942e945
34. Sawinski D, Kaur N, Ajeti A, Trofeclark J, Lim M, Bleicher M. Succesful treatment of hepatitis C in renal transplant recipients with direct-acting antiviral agents. *American Journal of Transplantation*. 2016;16: 1588-1595.
35. Saxena V, Khungar V, Verna EC, Levitsky J, Brown RS, Hassan MA et al. Safety and efficacy of current DAA regimens in kidney and liver transplant recipients with hepatitis C: results from the HCV-TARGET study. [accepted manuscript]. *Hepatology*. 2017
36. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Wijarnpreecha K, Sakhuja A, Kittanamongkolchai W, Bruminhent Jackrapong. Efficacy and safety of direct-acting antivirals for treatment of hepatitis C infected kidney transplant recipients: a meta-analysis. *J Nephro pharmacology*. 2017;6(2): 49-61.
37. Saxena V, Terrault NA. Treatment of hepatitis C infection in renal transplant recipients: the long wait is over. *American Journal of Transplantation*. 2016;16: 1345-1347.
38. Arrayhani M, Sqalli T, Tazi N, Youbi RE, Chaouch S, Aqodad N, Ibrahim SA. Non invasive assessment of liver fibrosis in chronic hemodialysis patients with viral hepatitis C. *Pan African Medical Journal*. 2015;22:273.
39. Liu CH, Liang CC, Huang KW, Liu CJ, Chen SI, Lin JW, Hung PH, Tsai HB, Lai MY, Chen PJ, Chen JH, Chen DS, Kao JH. Transient Elastography to Asses Hepatic Fibrosis in Hemodialysis Chronic Hepatitis C Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6: 1057-1065.
40. Bota S, Sporea I, Sirli R, Popescu A, Danila M, Sendroiu M. Value of acoustic radiation force impulse elastography for the assessment of ascites syndrome. *World J Radiol*. 2011;3(8): 205-209.

