



Pengobatan hepatitis C telah mengalami revolusi sejak pengenalan antivirus baru yang bertindak langsung (DAA). Bahkan kombinasi dosis tetap (FDC) dari DAA yang tidak memiliki versi merek sekarang tersedia sebagai obat generik, menggabungkan 2 atau lebih DAA dalam satu pil. Contohnya adalah FDC dari sofosbuvir (SOF) dan daclatasvir (DCV). Di Indonesia Kemenkes merekomendasikan sofosbuvir dan daclatasvir menjadi alternatif regimen pada terapi genotipe 2, diberikan selama 24 minggu, dan berhubungan dengan angka SVR 12 yang tinggi yaitu 96%. Namun demikian kurangnya studi baru dan besar tentang kombinasi sofosbuvir dan daclatasvir telah menyebabkan kurangnya kombinasi sofosbuvir dan daclatasvir digunakan sebagai pedoman pada dunia internasional (Kemenkes, 2019; Merat, 2020).

Tatalaksana efektif diperlukan untuk mencegah replikasi virus dan mencegah komplikasi lanjut. Penelitian ini bertujuan untuk mengulas terapi hepatitis c dari berbagai sumber literatur.

## **METODE**

Pencarian literatur menggunakan database *GoogleScholar*, *PubMed* dalam kurun waktu 5 (lima) tahun dari tahun 2018-2022. Kata kunci yang digunakan adalah "*sofosbuvir*", "*daclatasvir*", "*chronic hepatitis c*". Kriteria inklusi meliputi studi yang memaparkan mengenai pengobatan sofosbuvir dan daclatasvir pada hepatitis c kronik. Kriteria eksklusi meliputi studi yang tidak membahas mengenai studi terkait. Penyusunan literatur dilakukan sesuai kriteria inklusi dan eksklusi untuk mendapatkan pemahaman mengenai terapi sofosbuvir dan daclatasvir pada pasien hepatitis c kronik.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Tujuan utama terapi HCV adalah untuk menyembuhkan infeksi, yaitu untuk mencapai tanggapan virologi berkelanjutan (*sustained virological response/SVR*), yang didefinisikan sebagai RNA HCV yang tidak terdeteksi setelah pengobatan selesai. SVR umumnya dikaitkan dengan normalisasi enzim hati dan perbaikan atau regresi nekroinflamasi dan fibrosis hati, dan perbaikan fungsi hati (EASL, 2020).

### **Sofosbuvir/SOF**

Sofosbuvir/SOF adalah penghambat analog nukleotida HCV NS5B polimerase, diberikan untuk pengobatan HCV dalam kombinasi dengan agen lain, termasuk penghambat NS5A, RBV, dan Peg-IFN/RBV. Sofosbuvir diberikan dengan dosis 400 mg (1 tablet) sekali sehari, dengan atau tanpa makanan. Sekitar 80% sofosbuvir diekskresikan melalui ginjal, sedangkan 15% diekskresikan melalui feses. Penyesuaian dosis sofosbuvir tidak diperlukan untuk pasien dengan gangguan ginjal ringan sampai sedang. Regimen yang mengandung sofosbuvir terbukti aman pada pasien dengan gangguan ginjal sedang hingga berat, termasuk mereka dengan perkiraan laju filtrasi glomerulus (eGFR) <30 ml/menit/1,73 m<sup>2</sup> dan mereka dengan penyakit ginjal stadium akhir yang membutuhkan hemodialisis, dengan atau tanpa dekompensasi hati (EASL, 2020; Rivero-Juarez et al., 2018).

### **Daclatasvir/DCV**

Daclatasvir/DCV adalah protein nonstruktural 5A (NS5A) yang sangat selektif penghambat kompleks replikasi dengan potensi tinggi. Ini menunjukkan aktivitas antivirus yang kuat terhadap semua genotipe HCV dan memiliki penghalang genetik yang cukup tinggi terhadap resistensi, sehingga meningkatkan tarif SVR. NS5A adalah fosfoprotein yang memainkan peran penting dalam replikasi RNA virus, perakitan virus, dan transfer genom ke situs perakitan. Molekul-molekul ini diakhiri dengan -asvir. Obat generasi pertama termasuk daclatasvir, ledipasvir (LED), dan ombitasvir (OBV). Eliminasi di 53% bilier-fekal 7% ginjal (Rivero-Juarez et al., 2018; Stanciu et al., 2021). DCV oral mudah diserap dan memiliki bioavailabilitas 67%. Setelah pemberian DCV 60

mg oral, konsentrasiplasma puncak dicapai pada rata-rata 1-2 jam setelah pemberian(Rivero-Juarez et al., 2018).

## **Kombinasi Terapi Sofosbuvir dan Daclatasvir**

Virus hepatitis c adalah penyebab utama karsinoma hepatoseluler (HCC)di seluruh dunia. Sofosbuvir dengan daclatasvir memainkan peran pentingdalam mencegah pasien HCV berkembang komplikasi hati yang parahdibandingkan dengan terapi lainnya (Chudhary et al., 2023). Abdel-aziz et al dalam studinya menyebutkan kombinasi terapi sofosbuvir dandaclatasvir, dengan atau tanpa ribavirin mencapai efikasi dan keamanayang tinggi pada pasien HCV genotipe 4. Efeknya disertai denganpelemahan fibrosis hati. Hasil didapatkan bahwa viremia tidak terdeteksi12 minggu pasca pengobatan (*Sustained virologicalresponse /SVR12*) adalah 93,3% pada kelompok 1 dan 87,5% pada kelompok 2 (total=91%) (Abdel-Aziz et al., 2018). Abdel et al dalamstudi dengan sampel besar (948 pasien dengan hepatitis c kronik)mendapatkan hasil serupa dimana penggunaan kombinasi sofosbuvir dandaclatasvir (dengan atau tanpa RBV) menunjukkan efektivitas tinggi,dapat ditoleransi dengan baik dalam pengobatan HCV GT 4 kronis(Abdel-Moneim et al., 2018).

Penggunaan sofosbuvir dan daclatasvir dapat digunakan sebagai pilihan pengobatan yang efektif untuk genotipe 2 dan 3. Di antara pasien genotipe 2 dengan sirosis, memperpanjang durasi sofosbuvir dan daclatasvir menghasilkan SVR yang lebih tinggi. Di antara pasien genotipe 3, pengalaman pengobatan sebelumnya memperkirakan penurunan kemungkinan SVR dan tingkat SVR yang lebih rendah diamati untuk keempat rejimen dalam subkelompok ini (Belperio et al., 2019). Hal ini didukung oleh Chen et al, pengobatan berbasis sofosbuvir dan daclatasvir selama 12 minggu untuk genotipe 2 CHC menunjukkan keefektifan yang sangat baik dalam pengalaman dunia nyata di Taiwan. Pengobatan ditoleransi dengan baik pada pasien dengan sirosis non-sirosis atau dekompensasi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sofosbuvir dan daclatasvir dengan atau tanpa ribavirin adalah pilihan yang baik untuk mengobati pasien CHC genotipe 2 pada pasien Asia (Cheng et al., 2019). Kombinasi sofosbuvir dengan daclatasvir efektif pada semua genotype HCV dan memiliki harga yang terjangkau sehingga dapat digunakan sebagai protokol eliminasi terutama pada negara dengan sumber daya yang terbatas (Merat, 2020).

Abdelaty et al dalam penelitiannya membandingkan penggunaan kombinasiterapi sofosbuvir dan daclatasvir dengan kombinasi terapi sofosbuvir danledipasvir menyimpulkan bahwa kedua kombinasi memiliki hasil berbedasecara non-statistik dan mencapai tingkat SVR12 masing-masing 96% dan98%. Kedua kombinasi pengobatan dapat ditoleransi dengan baik dan tidakmenimbulkan efek samping yang parah yang dapat menyebabkan penghentianterapi, sehingga sofosbuvir dengan daclatasvir dan sofosbuvir denganledipasvir ditoleransi dengan baik dan sangat efektif untuk pasien CHCgenotipe 4 (Abdelaty et al., 2020).

Beberapa studi memaparkan beberapa keuntungan lain yang didapatkan pada terapi kombinasi sofosbuvir dan daclatasvir. Jain et al dalam studinya melaporkan peningkatan substansial dalam kolesterol total, dan lipoprotein densitas rendah dengan pengobatan sofosbuvir dan daclatasvir meskipun mencapai SVR pada 94% pasien dan meningkatkan kualitas hidup mereka. Hasil ini menyarankan sofosbuvir dan daclatasvir tidak hanya membantu dalam mengobati HCV tetapi juga meningkatkan profil glikemik pasien non-diabetes yang pada gilirannya dapat menurunkan risiko penyakit jantung koroner pada pasien yang terinfeksi HCV (Jain et al., 2019). Hepatitis C dapat didefinisikan sebagai penyakit menular yang mengembangkan aktivitas peradangan, yang dapat menyebabkan gangguan pada sistem saraf pusat, dapat menyebabkan gangguan kognitif dan gejala depresi. Gascon et al dalam penelitiannya memverifikasi kinerja kognitif pasien dengan hepatitis C kronis sebelum dan sesudah pengobatan dengan simeprevir, sofosbuvir, dan daclatasvir. Pada akhir penelitian didapatkan pengobatan virus hepatitis C meningkatkan kinerja kognitif, terutama yang berkaitan dengan ingatan (Gascon et al., 2020).

## **Terapi Sofosbuvir dan Daclatasvir pada KondisiKhusus**

Pada pasien gangguan ginjal dengan eGFR (30–60 mL/menit) tidak menyebabkan akumulasi dosis daclatasvir dan sofosbuvir (Schrezenmeier et al., 2019). Berbeda dengan Schrezenmeier et al, studi yang dilakukan oleh Goel et al menyebutkan bahwa pasien hepatitis c dengan eGFR <30ml/menit, menggunakan kombinasi daclatasvir dan dosis setengah harisofosbuvir efektif melawan infeksi HCV genotipe 1 dan 3. Kombinasi ini menjadi pilihan pengobatan pangenotipik (Goel et al., 2019). Pada penerima transplantasi ginjal (*Kidney Transplant Recipients /KTR*) kombinasi sofosbuvir dengan daclatasvir sangat efektif dan aman untuk infeksi HCV (Huang et al., 2019). Poustchi et al dalam studinya mendukung penggunaan kombinasi sofosbuvir dan daclatasvir. Kombinasi pengobatan efektif dan aman untuk pasien yang terinfeksi semua genotipe hepatitis C yang memiliki gangguan ginjal berat, termasuk pasien yang menjalani hemodialisis (Poustchi et al., 2020).

Abdel-aziz dalam studinya mendapatkan hasil pada pasien hepatitis C kronik dengan fibrosis berat, kombinasi sofosbuvir dan daclatasvir ditambah ribavirin menurun dari 15 (39,5%) sebelum pengobatan menjadi 7 (18,4%) setelah pengobatan. Pasien dengan fibrosis sedang menurun dari 14 (36,8%) sebelum pengobatan menjadi 9 (23,7%) setelah pengobatan (Abdel-Aziz et al., 2018). Hal ini didukung oleh studi yang dilakukan oleh Lionetti et al, disebutkan kombinasi sofosbuvir dan daclatasvir dengan atau tanpa ribavirin pada pasien dengan fibrosis memiliki efikasi yang baik dan aman diberikan (Lionetti et al., 2018).

Ghaffar et al dalam studinya menyebutkan bahwa kombinasi sofosbuvir dan daclatasvir secara keseluruhan terbukti efektif dan aman untuk mengobati anak-anak naif-pengobatan yang terinfeksi HCV GT-4, non-sirosis berusia 8 tahun ke atas (Abdel Ghaffar et al., 2019). Elbaz et al dalam studinya yang menilai efek terapi kombinasi sofosbuvir dan daclatasvir pada lansia di atas 65 tahun menyimpulkan bahwa efek samping yang paling sering dilaporkan adalah kelelahan (16 pasien, 5,6%), anemia ringan (12 pasien, 4%) dan dekomposisi (6 pasien, 2%). Tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik dalam terjadinya efek samping pada mereka yang berusia di atas atau di bawah 65 tahun. Populasi yang lebih besar diperlukan untuk mendukung studi ini (Elbaz et al., 2019).

## **KESIMPULAN**

Kombinasi sofosbuvir dan daclatasvir adalah kombinasi dengan tingkat efikasi dan tolerabilitas yang tinggi dan profil resistensi yang menguntungkan. Kombinasi sofosbuvir dan daclatasvir merupakan pilihan pengobatan yang dapat digunakan pada pasien dengan infeksi HCV kronis. Kombinasi sofosbuvir dan daclatasvir dapat digunakan pada kondisi klinis tertentu. Pembahasan lebih mendalam mengenai mengenai kombinasi sofosbuvir dan daclatasvir perlu dilakukan.

## **DAFTAR PUSTAKA**

Abdel-Aziz, A. M., Ibrahim, M. A., El-Sheikh, A. A., Kamel, M. Y., Zenhom, N. M., Abdel-Raheim, S., & Abdelhaleem, H. (2018). Effect of sofosbuvir plus daclatasvir in hepatitis C virus genotype-4 patients: promising effect on liver fibrosis. *Journal of clinical and experimental hepatology*, 8(1), 15-22.

Abdel-Moneim, A., Aboud, A., Abdel-Gabaar, M., Zanaty, M. I., & Ramadan, M. (2018). Efficacy and safety of sofosbuvir plus daclatasvir with or without ribavirin: large real-life results of patients with chronic hepatitis C genotype 4. *Hepatology international*, 12, 348-355.

Abdel Ghaffar, T. Y., El Naghi, S., Abdel Gawad, M., Helmy, S., Abdel Ghaffar, A., Yousef, M., & Moafy, M. (2019). Safety and efficacy of combined sofosbuvir/daclatasvir treatment of children and adolescents with chronic hepatitis C genotype 4. *Journal of viral hepatitis*, 26(2), 263-270.

Abdelaty, L. N., Elnaggar, A. A., Said, A. A., & Hussein, R. R. (2020). Ledipasvir/sofosbuvir versus daclatasvir/sofosbuvir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4 patients. *Current Drug*



Safety, 15(1), 53-60.

Belperio, P. S., Shahoumian, T. A., Loomis, T. P., Mole, L. A., & Backus, L. I. (2019). Real-world effectiveness of daclatasvir plus sofosbuvir and velpatasvir/sofosbuvir in hepatitis C genotype 2 and 3. *Journal of hepatology*, 70(1), 15-23.

Cheng, P.-N., Chiu, Y.-C., Chien, S.-C., & Chiu, H.-C. (2019). Real-world effectiveness and safety of sofosbuvir plus daclatasvir with or without ribavirin for genotype 2 chronic hepatitis C in Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association*, 118(5), 907-913.

Chudhary, H. R. F., Ali, A., Bibi, S., Waqas, M., Rafique, S., Idrees, M., Halim, S. A., Abdellattif, M. H., Khan, A., & Al-Harrasi, A. (2023). Transcriptional Analysis of TP53 Gene in Chronic Hepatitis C Patients Treated with Sofosbuvir, Daclatasvir, Pegylated Interferon, and Ribavirin. *ACS omega*, 8(16), 14784-14791.

EASL. (2020). EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *Journal of Hepatology*, 1-49.

Elbaz, T., Abdo, M., Omar, H., Hassan, E. A., Zaghloul, A. M., Abdel-Samiee, M., Moustafa, A., Qawzae, A., Gamil, M., & Esmat, G. (2019). Efficacy and safety of sofosbuvir and daclatasvir with or without ribavirin in elderly patients with chronic hepatitis C virus infection. *Journal of Medical Virology*, 91(2), 272-277.

Gascon, M. R. P., Benute, G. R. G., Macedo, E. C., Capitão, C. G., Vidal, J. E., Smid, J., Marcusso, R. M. N., Lucia, M. C. S. d., Penalva-de-Oliveira, A. C., & Diament, D. (2020). Cognitive assessment in patients with Hepatitis C submitted to treatment with Sofosbuvir and Simeprevir or Daclatasvir. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 78, 342-348.

Goel, A., Bhadauria, D. S., Kaul, A., Verma, P., Mehrotra, M., Gupta, A., Sharma, R. K., Rai, P., & Aggarwal, R. (2019). Daclatasvir and reduced-dose sofosbuvir: An effective and pangenotypic treatment for hepatitis C in patients with estimated glomerular filtration rate < 30 mL/min. *Nephrology*, 24(3), 316-321.

Huang, H., Tang, H., Deng, H., Shen, J., Zhou, Q., Xie, W., Wu, J., & Chen, J. (2019). Treatment of chronic hepatitis C viral infection with sofosbuvir and daclatasvir in kidney transplant recipients. *Transplant Infectious Disease*, 21(1), e13018.

Jain, A., Kalra, B. S., Srivastava, S., & Chawla, S. (2019). Effect of sofosbuvir and daclatasvir on lipid profile, glycemic control and quality of life index in chronic hepatitis C, genotype 3 patients. *Indian Journal of Gastroenterology*, 38, 39-43.

Kemenkes. (2019). Pedoman nasional pelayanan kedokteran tatalaksana hepatitis c. [https://yankes.kemkes.go.id/unduh/fileunduh\\_1610349463\\_108921.pdf](https://yankes.kemkes.go.id/unduh/fileunduh_1610349463_108921.pdf)

Lionetti, R., Calvaruso, V., Piccolo, P., Mancusi, R. L., Mazzarelli, C., Fagioli, S., Montalbano, M., Lenci, I., Carrai, P., & Guaraldi, G. (2018). Sofosbuvir plus daclatasvir with or without ribavirin is safe and effective for post-transplant hepatitis C recurrence and severe fibrosis and cirrhosis: A prospective study. *Clinical transplantation*, 32(2), e13165.

Merat, S. (2020). SD1000: high sustained viral response rate in 1361 patients with hepatitis C genotypes 1, 2, 3, and 4 using a low-cost, fixed-dose combination tablet of generic sofosbuvir and daclatasvir: a multicenter, phase III clinical trial. *Clinical infectious diseases*, 70(10), 2206-2212.

Poustchi, H., Majd Jabbari, S., Merat, S., Sharifi, A. H., Shayesteh, A. A., Shayesteh, E., Minakari, M., Fattahi, M. R., Moini, M., & Roozbeh, F. (2020). The combination of sofosbuvir and daclatasvir



is effective and safe in treating patients with hepatitis C and severe renal impairment. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 35(9), 1590-1594.

Rivero-Juarez, A., Brieva, T., Frias, M., & Rivero, A. (2018). Pharmacodynamic and pharmacokinetic evaluation of the combination of daclatasvir/sofosbuvir/ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 14(9), 901-910.

Schrezenmeier, E., Hoffmann, F., Jaeger, C., Schrezenmeier, J., Lisec, J., Glander, P., Algharably, E., Kreutz, R., Budde, K., & Duerr, M. (2019). Pharmacokinetics of Daclatasvir, Sofosbuvir, and GS-331007 in a Prospective Cohort of Hepatitis C Virus-Positive Kidney Transplant Recipients. *Therapeutic drug monitoring*, 41(1), 53-58.

Stanciu, C., Muzica, C. M., Girleanu, I., Cojocariu, C., Sfarti, C., Singeap, A.-M., Huiban, L., Chiriac, S., Cuciureanu, T., & Trifan, A. (2021). An update on direct antiviral agents for the treatment of hepatitis C. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 22(13), 1729-1741.