

EVIDENCE-BASED CASE REPORT (EBCR)

EFEKTIVITAS FAMSIKLOVIR DIBANDINGKAN DENGAN VALASIKLOVIR DALAM PENANGANAN HERPES ZOSTER

Shannaz Nadia Yusharyahya, Marsha Bianti*

*Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin
FKUI-RSCM Jakarta,
nadiayusharyahya@yahoo.com*

ABSTRAK

Herpes zoster merupakan hasil reaktivasi infeksi virus varisela-zoster yang menetap di akar ganglia dorsalis. Ketika imunitas selular tidak cukup kuat, virus keluar dari akar ganglia dorsalis menuju kulit dan menyebabkan lesi akut herpes zoster berupa vesikel berkelompok di atas kulit eritematosa sesuai dengan dermatom terkena disertai nyeri hebat.

Nyeri merupakan gejala utama dan dapat menurunkan kualitas hidup penderitanya. Pemberian antivirus dalam 72 jam setelah awitan ruam terbukti mempercepat penyembuhan, mengurangi lama nyeri akut dan neuralgia pasca herpes zoster (NPH). Famsiklovir dan valasiklovir menunjukkan efek yang lebih baik, total dosis yang lebih kecil, serta frekuensi pemberian yang lebih jarang dibandingkan asiklovir. Efektivitas famsiklovir kemungkinan lebih baik dibandingkan valasiklovir.

Evidence based case report ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas famsiklovir dibandingkan dengan valasiklovir dalam penanganan herpes zoster. Penulisan artikel mengenai perbandingan efektivitas famsiklovir dan valasiklovir dilakukan di Pubmed dan Cochrane. Didapatkan 1 artikel randomized-controlled trial oleh Ono F, dkk. yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi dan telah dilakukan penapisan sebelumnya, kemudian ditelaah secara kritis. Setelah ditelaah secara kritis penelitian oleh Ono F, dkk. dinyatakan sah, penting, dan dapat diterapkan pada pasien. Famsiklovir menunjukkan efektivitas dan keamanan yang lebih baik dibandingkan valasiklovir.

Kata kunci: *efektivitas, famsiklovir, herpes zoster, valasiklovir*

EFFICACY OF FAMCICLOVIR COMPARED TO VALACYCLOVIR FOR THE TREATMENT OF HERPES ZOSTER

ABSTRACT

Herpes zoster is a disease characterized by the reactivation of varicella zoster virus that stays dormant in sensory ganglia. When cellular immunity is impaired, the virus come out from the ganglia roots to skin, causing acute lesions of herpes zoster. The lesions characterized by grouped herpetiform vesicles developing on the erythematous base and pain in the dermatomal area of involvement.

Pain is the most common complication influencing the quality of life. Antivirus therapy initiated within 72 hours of the onset of the rash accelerates healing, decreases the duration of acute pain and postherpetic neuralgia. Famciclovir and valacyclovir show greater efficacy, smaller total dose, and simpler administration frequency than acyclovir. Famciclovir is thought to be more efficacious than valacyclovir.

This Evidence based case report (EBCR) is aimed to compare the efficacy of famciclovir and valacyclovir for herpes zoster treatment. Articles were searched through Pubmed and Cochrane. One randomized-controlled trial by Ono F, et al was obtained and critically appraised. Based on the appraisal, study by Ono F et al is considered valid, important, and applicable. Famciclovir shows better efficacy and safety than valacyclovir.

Keywords: *efficacy, famciclovir, herpes zoster, valacyclovir*

PENDAHULUAN

Herpes zoster, atau yang dikenal sebagai ‘shingles’ atau ‘cacar ular’, merupakan hasil reaktivasi infeksi virus varisela-zoster. Infeksi primer virus ini menyebabkan cacar air pada masa kanak-kanak, dan virus ini menjadi laten di akar ganglia dorsalis. Imunitas selular akan menjaga virus ini tetap terkendali. Ketika imunitas selular ini tidak cukup kuat, misalkan pada penambahan usia dan status imunokompromais, virus keluar dari akar ganglia dorsal, menyebabkan lesi akut herpes zoster, berupa vesikel berkelompok di atas kulit yang eritematosa sesuai dengan dermatom yang terkena, disertai nyeri hebat.¹

Virus akan berjalan menuju kulit melalui akson. Perjalanan virus ini menyebabkan peradangan pada kulit dan denervasi parsial. Pada ganglia kornu dorsalis terjadi peradangan, nekrosis, dan hilangnya sel-sel saraf. Peradangan pada saraf tepi dapat terjadi beberapa minggu hingga bulan dan pada akhirnya menyebabkan demielinisasi, degenerasi, dan sklerosis.²

Nyeri pada herpes zoster merupakan nyeri neuropatik akibat jejas pada saraf tepi. Jejas ini mengakibatkan perubahan proses pengolahan sinyal pada sistem saraf pusat. Ambang aktivasi pada saraf tepi yang rusak ini menjadi lebih rendah, sehingga dengan stimulus normal, timbul respons yang berlebihan. Akson yang rusak akan mengalami regenerasi berupa munculnya percabangan saraf baru. Akan tetapi, percabangan saraf ini mengalami perubahan kepekaan. Aktivitas saraf tepi yang berlebihan ini menimbulkan perubahan berupa hipereksitabilitas kornu dorsalis, sehingga menimbulkan respons sistem saraf pusat yang cenderung berlebihan terhadap semua stimulus.²

Lesi kulit dapat mengalami resolusi dalam beberapa minggu, namun rasa nyeri dapat menetap bahkan lama setelah lesi kulit menghilang. Komplikasi tersering pada pasien dewasa imunokompeten adalah neuralgia *post herpeticum* (NPH), yaitu nyeri neuropatik yang menetap ≥ 90 hari setelah awitan ruam.^{3,4} Neuralgia ini bersifat khas berupa rasa nyeri seperti terbakar, teriris, tertusuk yang bertahan selama berbulan-bulan hingga bertahun-tahun. Faktor risiko NPH antara lain usia lanjut, nyeri akut yang parah, lesi kulit parah, dan nyeri dermatomal sebelumnya.⁴

Rasa nyeri adalah gejala utama herpes zoster pada fase akut maupun kronik yang memengaruhi kualitas hidup penderitanya. Tidak hanya terganggu secara fisik, psikis juga terpengaruh, bahkan dapat menyebabkan depresi hingga bunuh diri. Semakin nyeri, kualitas hidup semakin terpengaruh.³ Oleh karena itu, perlu terapi antivirus yang cepat dan tepat untuk mengendalikan nyeri akut pada masa aktif, khususnya pada usia lanjut.⁴ Pemberian antivirus dalam 72 jam setelah awitan ruam

terbukti mempercepat penyembuhan dan mengurangi lama nyeri. Pemberian antivirus juga terbukti mengurangi durasi NPH, meskipun tidak mencegah NPH.⁵

Beberapa obat antivirus yang digunakan sebagai terapi herpes zoster antara lain: asiklovir, valasiklovir, dan famsiklovir. Famsiklovir dan valasiklovir menunjukkan efek yang lebih baik dengan dosis yang lebih kecil dibandingkan asiklovir.⁴ Famsiklovir dan valasiklovir juga lebih dipilih karena cara minum obat yang lebih mudah, yaitu 3 kali sehari, dibandingkan asiklovir yang harus diminum 5 kali sehari.⁵ Walaupun terdapat beberapa kesamaan, famsiklovir kemungkinan menunjukkan efek yang lebih baik dibandingkan valasiklovir, oleh karena itu penulis ingin membandingkan efektivitas famsiklovir dibandingkan valasiklovir dalam penanganan herpes zoster.

SKENARIO KASUS

Seorang wanita berusia 64 tahun, datang dengan keluhan timbul lenting di leher dengan dasar merah sejak 2 hari sebelumnya. Lenting tersebut tidak gatal namun terasa pegal dan agak nyeri ketika disentuh. Demam disangkal. Terdapat riwayat cacar air waktu kecil. Riwayat gangguan ginjal, diabetes melitus, hipertensi disangkal. Riwayat konsumsi obat-obatan yang menekan imunitas disangkal. Pasien seorang ibu rumah tangga dan suaminya memiliki usaha mini market. Pasien menginginkan obat yang diminum tidak lebih dari 3x/hari karena takut lupa bila lebih dari itu, tetapi dengan efektivitas yang sama, atau lebih baik jika dibandingkan dengan obat yang diminum 5x/hari.

Pada pemeriksaan fisis, kesadaran kompos mentis, hemodinamik stabil, suhu afebris. Status dermatologikus tampak lesi dermatomal sesuai C4-C5 berupa vesikel multipel berkelompok dengan dasar eritematosa. Nyeri diukur dengan *visual analog scale* (VAS) dan didapatkan skor 2 yang merupakan nyeri ringan. Diagnosis kasus tersebut ialah herpes zoster servikalis setinggi C4-C5 kanan.

PERTANYAAN KLINIS

Rumusan pertanyaan klinis berdasarkan kasus klinis di atas: Pada pasien dengan herpes zoster, apakah famsiklovir menunjukkan efektivitas terhadap nyeri dan efektivitas sebagai antivirus yang lebih baik dibandingkan valasiklovir

P: Pasien dengan herpes zoster

I: famsiklovir

C: valasiklovir

O: menunjukkan efektivitas yang lebih baik terhadap nyeri dan sebagai antivirus

Jenis pertanyaan klinis: terapi

METODE

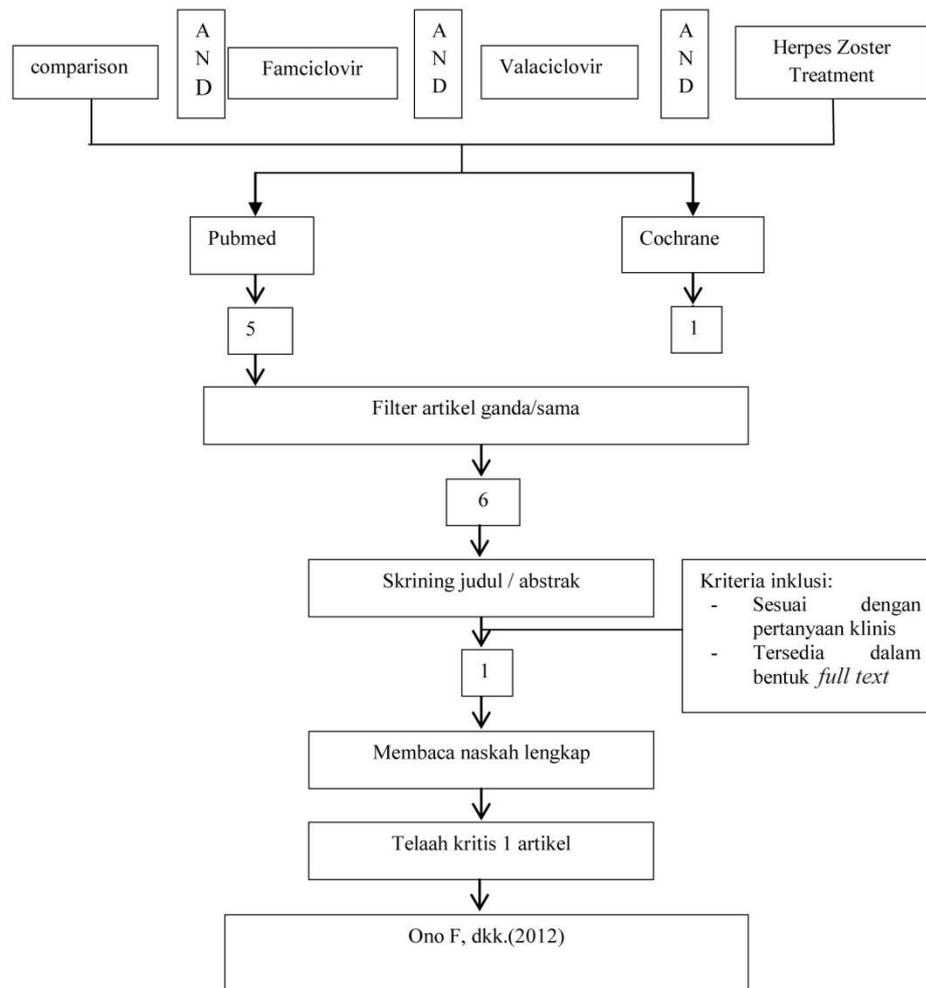
Dilakukan penelusuran literatur di Pubmed dan Cochrane pada 13 Juli 2016 dengan menggunakan kata kunci 'comparison' AND 'famciclovir' AND 'valaciclovir' AND 'herpes zoster treatment' beserta sinonim dan istilah terkait. (Tabel 1)

SELEKSI

Terdapat 6 artikel dari hasil pencarian. Seleksi pertama dilakukan berdasarkan judul/abstrak, dengan eliminasi publikasi ganda. Artikel yang tersisa ditinjau ulang berdasarkan kriteria inklusi. Terdapat 1 artikel tersisa yang sesuai dengan pertanyaan klinis EBCR ini (Bagan 1).

Tabel 1. Hasil penelusuran literatur pada tanggal 13 Juli 2016

Database	Metode penelusuran	Jumlah artikel yang didapatkan
Pubmed	'comparison' AND 'famciclovir' AND 'valaciclovir' AND 'herpes zoster treatment'	5
Cochrane	'comparison' AND 'famciclovir' AND 'valaciclovir' AND 'herpes zoster treatment'	1



Bagan 1. Alur seleksi artikel*

*) waktu pencarian: 31 Juli 2016 pukul 13:41 PM)

TELAAH KRITIS

Satu artikel yang relevan, yaitu Ono F, dkk. akan ditelaah oleh penulis berdasarkan kriteria yang mencakup aspek *validity*, *importance*, dan *applicability*.

Sitasi:

Ono F, Yasumoto S, Furumura M, Hamada T, Ishii N, Gyotoku T, dkk. Comparison between famciclovir and valacyclovir for acute pain in adult Japanese immunocompetent patients with herpes zoster. *J Dermatol.* 2012; 39:1-7

Apakah hasil dari uji terapeutik tunggal ini sah?

Apakah pasien dirandomisasi?	Ya
Apakah randomisasi tersembunyi?	Ya
Apakah tindak lanjut pasien cukup lengkap dan panjang?	Ya
Apakah semua pasien dianalisis dalam kelompok mereka dirandomisasi?	Ya
Apakah pengobatan disamarkan pada pasien dan dokter?	Ya
Apakah kelompok diperlakukan sama, terlepas dari perlakuan eksperimental?	Ya
Apakah kelompok serupa pada awal percobaan?	Ya

Apakah hasil uji acak ini penting?

Control event rate (CER)	0,2972
Experimental event rate (EER)	0,2653
Relative risk reduction (RRR)	0,1073 (11%)
Absolute risk reduction (ARR)	0,0319 (3%)
Number needed to treat (NNT)	31,3479 ~ 31

Dapatkah anda menerapkan terapi yang terbukti sah dan penting ini pada pasien anda?**Apakah hasil ini berlaku untuk pasien Anda?**

Apakah pasien anda sangat berbeda dengan pasien penelitian sehingga hasilnya tidak dapat diterapkan?	Tidak
Apakah pengobatan dapat dilakukan ditempat Anda?	Ya
Apa manfaat dan bahaya potensial dari terapi ini?	Manfaat: <ul style="list-style-type: none"> • Perbaikan herpes zoster • Berkurangnya lama nyeri • Dosis yang lebih kecil dan sederhana • Efek samping yang lebih sedikit Bahaya: <ul style="list-style-type: none"> • Efek samping antivirus sistemik mungkin terjadi • NPH masih mungkin terjadi

Apakah nilai dan preferensi pasien Anda terpenuhi oleh rejimen dan konsekuensinya?

Apakah pasien Anda dan Anda memiliki penilaian yang jelas mengenai nilai dan preferensi mereka?	Ya
Apakah nilai dan preferensi mereka dipenuhi oleh rejimen ini dan konsekuensinya?	Ya

Level of Evidence : 1b*

**Level of Evidence* berdasarkan The Oxford Centre of Evidence-based Level of Evidence

HASIL

Didapatkan 1 artikel uji acak buta ganda dari penelusuran jurnal. Ono F, dkk. melakukan penelitian terhadap 86 pasien dewasa dan membaginya menjadi 2 kelompok, dengan rerata usia 55,6 (simpang baku 16,4) tahun pada kelompok pertama dan 58,3 (simpang baku 17,4) tahun pada kelompok kedua. Tidak ada perbedaan bermakna pada jenis kelamin, nyeri prodromal, waktu kunjungan pertama ke fasilitas kesehatan, serta derajat keparahan.

Kelompok pertama mendapat terapi famsiklovir 3x500 mg selama 7 hari dan kelompok kedua mendapat terapi valasiklovir 3x1000 mg selama 7 hari. Dosis disesuaikan pada pasien dengan gangguan ginjal. Evaluasi dilakukan pada hari ke-3 atau 4, hari ke-7, dan 2-3 minggu setelah pemeriksaan awal.

Evaluasi objektif terhadap nyeri herpes akut dinilai dengan menggunakan VAS. Pada kelompok famsiklovir, skor nyeri berkurang secara bermakna pada hari ke-7 ($p=0,002$) dan pada minggu ke-2 dan 3 ($p<0,01$) setelah pemeriksaan awal. Sedangkan pada kelompok valasiklovir, nyeri berkurang bermakna pada minggu ke-2 dan 3 ($p<0,01$), tetapi tidak pada hari ke-7.

Herpes zoster dikelompokkan berdasarkan persentase luas permukaan dermatom yang terlibat. Herpes zoster dikelompokkan menjadi derajat ringan ($<30\%$), sedang ($30-70\%$), dan berat ($>70\%$). Pada herpes zoster derajat ringan, skor nyeri berkurang secara bermakna pada minggu ke-2 dan 3 setelah pemeriksaan awal pada kelompok famsiklovir dan valasiklovir. Pada herpes zoster derajat sedang, skor nyeri berkurang pada hari ke-7 dan minggu ke-2 dan 3 setelah pemeriksaan awal pada kedua kelompok.

Evaluasi subjektif dinilai menggunakan kuesioner. Pada kelompok famsiklovir, nyeri berkurang pada hari ke-3 dan 4 ($p<0,01$) dan hari ke-7 ($p<0,01$), sedangkan pada kelompok valasiklovir, pada waktu tersebut belum terdapat pengurangan nyeri yang bermakna. Untuk keluhan alodinia, pada kelompok famsiklovir, alodinia berkurang secara bermakna pada hari ke-3 dan 4 ($p<0,01$), tetapi tidak pada kelompok valasiklovir.

Tidak terdapat efek simpang obat pada kelompok famsiklovir. Pada kelompok valasiklovir, 1 subjek mengalami keluhan sistemik yang membaik setelah dosis valasiklovir dikurangi menjadi 1500 mg/hari.

DISKUSI

Berdasarkan hasil pencarian jurnal, didapatkan satu artikel yang sesuai dengan pertanyaan klinis yang diajukan dan kemudian dilakukan telaah kritis. Penelitian tersebut merupakan penelitian uji acak terkontrol dengan

ketersamaran ganda sehingga kemungkinan bias dapat dikendalikan.

Subjek dari penelitian tersebut adalah pasien dewasa yang didiagnosis herpes zoster dengan rerata usia di atas 55 tahun. Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang mengatakan bahwa prevalensi herpes zoster meningkat pada usia lanjut dan juga sesuai dengan pasien kami yang merupakan pasien geriatri. Seiring dengan bertambahnya usia, sistem imun seseorang akan melemah, akibatnya virus yang berdiam di akar ganglia dorsalis akan keluar dan menimbulkan gejala klinis.

Rerata usia pasien penelitian Ono F dkk. lebih muda dibandingkan pasien kami. Perbedaan usia ini dapat memengaruhi farmakologi obat tersebut, yaitu distribusi dan metabolisme obat. Hal ini lebih lanjut dapat memengaruhi hasil pengobatan dan mengingat pasien kami termasuk dalam populasi geriatri yang sudah mengalami penurunan fungsi organ, mungkin dibutuhkan penyesuaian dosis.

Antara penelitian dan pasien kami, ditemukan predileksi tersering yang berbeda. Pada penelitian predileksi lesi tersering adalah pada dermatom torakal, sedangkan pasien kami mengalami herpes zoster servikal setinggi C4-5. Akan tetapi, perbedaan ini tidak menimbulkan kemaknaan klinis karena pengobatan herpes zoster tidak berdasarkan lokasi yang terkena.

Pada penelitian, pasien yang dianggap layak menjadi subjek penelitian adalah pasien dengan skor nyeri <5 . Hal ini karena pada pasien dengan skor nyeri yang tinggi tidak etis memberikan antivirus saja, tanpa analgetik dan obat simptomatik lain. Pasien kami adalah pasien herpes zoster derajat ringan dengan skor VAS 2, sehingga tepat bila mendapatkan pengobatan antivirus tanpa analgetik.

Antivirus yang diberikan untuk terapi herpes zoster, antara lain: asiklovir, valasiklovir, dan famsiklovir. Valasiklovir dan famsiklovir lebih dipilih karena efeknya lebih baik dibandingkan asiklovir dan frekuensi pemberiannya tidak sesering asiklovir, tetapi antara valasiklovir dan famsiklovir belum diketahui yang lebih efektif dan lebih aman. Oleh karena itu, diperlukan penelitian untuk menilainya.

Pada penelitian Ono F, dkk, kelompok famsiklovir menunjukkan pengurangan skor nyeri yang lebih besar dan bermakna dibandingkan dengan kelompok valasiklovir pada hari ke-7 setelah awal terapi. Kemungkinan penyebabnya adalah karena famsiklovir adalah antivirus yang memiliki kerja cepat. Pendapat ini didukung oleh hasil penelitian yang menunjukkan skor VAS pada hari ke-3 dan 4 pada kelompok valasiklovir justru lebih tinggi dibandingkan nilai awal, sedangkan pada kelompok famsiklovir, skor VAS pada hari ke-3 dan 4 sudah menunjukkan penurunan. Sebagai tambahan, secara subjektif, subjek kelompok famsiklovir juga

melaporkan rasa nyeri dan alodinia yang berkurang sejak hari ke-3 dan 4.

Famsiklovir adalah bentuk oral penciclovir (PCV) yang mampu diabsorpsi dengan baik. Bioavailibility PCV sangat baik sehingga dapat mencapai sel yang terinfeksi dan menunjukkan kerja antivirus yang cepat dan selektif. Waktu paruh intraselular yang panjang dari bentuk aktif famsiklovir, yaitu PCV triphosphate, menghasilkan kerja antivirus yang persisten. Oleh karena itu, disimpulkan bahwa famsiklovir lebih awal menghambat replikasi DNA virus dan meredakan inflamasi akut sehingga efektivitasnya lebih baik dibandingkan valasiklovir.

Berdasarkan telaah kritis jurnal, didapatkan bahwa hasil penelitian tersebut sah, penting, dan dapat

diaplikasikan pada pasien. Akan tetapi, famsiklovir hanya menurunkan risiko ketidakseembuhan 11% relatif terhadap kelompok kontrol (valasiklovir), sehingga efektivitas famsiklovir tidak terlalu berbeda bermakna bila dibandingkan dengan valasiklovir sebagai terapi antivirus untuk herpes zoster.

SIMPULAN DAN REKOMENDASI

Dari hasil telaah kritis jurnal di atas, dapat disimpulkan bahwa terhadap nyeri dan sebagai antivirus, famsiklovir lebih efektif dibandingkan valasiklovir. Untuk menguatkan dasar pemberian terapi masih diperlukan penelitian lain.

DAFTAR PUSTAKA

1. Weaver BA. The burden of herpes zoster and postherpetic neuralgia in the United States. *J Am Osteopath Assoc.* 2007;107(suppl 1):52-7.
2. Martin. Neuralgia paska herpes zoster. Jakarta: 2008. Diunduh dari: <http://perdossi.or.id> (Selasa, 2 Agustus 2016, pk. 11.00)
3. Johnson RW, Bouhassira D, Kassianos G, Leplege A, Schamder KE, Weinke T. The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality-of-life. *BMC Medicine.* 2010;8:37
4. Ono F, Yasumoto S, Furumura M, Hamada T, Ishii N, Gyotoku T, dkk. Comparison between famciclovir and valacyclovir for acute pain in adult Japanese immunocompetent patients with herpes zoster. *J D ermatol.* 2012; 39:1-7
5. Galluzzi KE. Management strategies for herpes zoster and postherpetic neuralgia. *J Am Osteopath Assoc.* 2007; 107(suppl 3):8-13