

# Efek Samping Nevirapine

## **Informasi Umum tentang Nevirapine**

Nevirapine (NVP) adalah obat antiretroviral (ARV) dari golongan non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) yang mengikat langsung pada reverse transcriptase HIV-1, memperlambat kecepatan sintesis DNA HIV, yang menghambat replikasi (penggandaan) virus. NVP diserap secara cepat waktu diminum oleh orang dewasa, dan mempunyai masa paro yang panjang yaitu kurang lebih 40 jam. Satu dosis 200mg NVP tunggal yang diberikan sebelum persalinan dapat menebus plasenta ibu secara efisien.

Indikasi untuk NVP terutama: (1) pencegahan penularan HIV dari ibu-ke-bayi (PMTCT), diberikan dengan dosis tunggal atau dikombinasikan dengan jenis ARV lain; dan (2) terapi jangka panjang yang harus dalam kombinasi dengan ARV lain.

Selama beberapa tahun belakangan ini, NVP juga dipakai untuk profilaksis pascapajanan (PPP) dalam kombinasi dengan ARV lain. Pernah dilaporkan ada efek merugikan yang parah (termasuk kerusakan pada hati dan reaksi pada kulit) setelah NVP diminum selama beberapa hari hingga beberapa minggu untuk PPP. Saat ini penggunaan NVP untuk PPP diusulkan dihindari karena tersedia regimen ARV lain yang efektif.

## **Keamanan/Efek Samping Berhubungan dengan NVP, dan Saran**

Keamanan dan toleransi regimen NVP yang dipakai secara singkat untuk PMTCT sudah dibuktikan dalam semua uji klinis terkontrol. Pengumpulan data tentang keamanan jangka panjang dan tentang pola resistansi terhadap obat ARV dilanjutkan.

Efek samping yang paling umum dalam penggunaan NVP jangka panjang adalah ruam dan hepatotoksitas, yang biasanya terjadi dalam 12 minggu pertama. Untuk menghindari efek samping ini, disarankan untuk memulai terapi NVP dengan satu tablet 200mg sehari selama 14 hari, kemudian ditingkatkan menjadi 200mg dua kali sehari. Pendekatan dengan cara ini dibuktikan dapat mengurangi frekuensi timbulnya ruam (Murphy, 2003).

### **Ruam (kemerahan)**

- Pada umumnya ruam terjadi dalam 2-8 minggu pertama setelah terapi dimulai, biasanya bersifat ringan, namun dapat gawat.
- Faktor yang meningkatkan risiko timbulnya ruam yang parah secara bermakna mencakup penggunaan dosis penuh pada awal (bukan separo sesuai dengan pedoman) dan tidak secepatnya menghentikan terapi NVP bila ruam mulai timbul. Perempuan berisiko lebih tinggi untuk mengalami ruam. Penggunaan NVP dosis tunggal jarang menyebabkan ruam (Murphy, 2003).
- **Pasien seharusnya diajarkan untuk melaporkan tanda ruam apa saja yang timbul pada dokter secepat mungkin.**
- **Ruam yang menjadi semakin berat seiring dengan penggunaan NVP sebaiknya dipantau secara ketat. Jika timbul gelembung berisi cairan, demam, keterlibatan selaput mukosa, edema (bengkak), artralgia (nyeri sendi) atau timbul kelesuan, NVP harus langsung dihentikan.**
- Ruam umumnya berbentuk eritema (kemerahan), makulopapular (bintil kemerahan), konfluent (bintik-bintik menjadi satu), dengan tanda ini paling jelas pada badan atau lengan, kadang kala dengan pruritis (gatal-gatal), dan dapat terjadi dengan atau tanpa demam (WHO, 2002). Ruam juga dapat terjadi pada mulut dan semua anggota gerak (kaki dan tangan) (Bartlett, 2003).
- Untuk ruam yang ringan atau sedang, terapi dapat dilanjutkan. Jika terjadi ruam yang bersifat ringan-sedang pada tahap awal sebelum memakai dosis penuh, dosis sebaiknya tidak ditingkatkan

sampai ruam pulih (Murphy, 2003). Ruam yang bersifat ringan-sedang dapat diobati dengan antihistamin (DHHS, 2003).

- Bila ruam bersifat sedang, tanpa disertai gejala pada mukosa, dapat dipertimbangkan penggantian NNRTI (mis. NVP diganti dengan EFV) setelah ruam sudah sembuh (WHO, 2002).
- NNRTI harus segera dihentikan bila ada ruam yang berat, atau ruam diikuti dengan demam, timbulnya gelembung berisi cairan, keterlibatan selaput mukosa, konjunktivitis, edema, artralgia, kelelahan (Bartlett, 2003) atau disfungsi organ (Murphy, 2003). Sindrom Stevens-Johnson dan nekrosis epidermal telah dilaporkan. Setelah gejala hilang, ganti NNRTI dengan ARV dari golongan lain (WHO, 2002).

### Pedoman Ruam NVP:

Gambaran Ruam	Tindakan dengan NVP
Ruam ringan/sedang (dapat termasuk pruritis) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Eritema</u></li> <li>▪ <u>Diffuse erythematous macular or maculopapular cutaneous eruption</u></li> </ul>	Terapi dapat dilanjutkan <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bila timbulnya ruam atau toksisitas lain yang dicurigai disebabkan NVP selama tahap awal dengan dosis 200mg/hari, dosis sebaiknya tidak ditingkatkan sebelum ruam pulih.</li> <li>▪ Jika NVP dihentikan selama &gt;7 hari, mulai lagi dengan dosis separo, yaitu 200mg sehari selama dua minggu.</li> </ul>
<u>Urtikaria</u>	Penanganan seperti di atas, namun bila NVP dihentikan, jangan mulai lagi.
Ruam parah <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Extensive erythematous or maculopapular rash or desquamation</u></li> <li>▪ <u>Angioedema</u></li> <li>▪ <u>Reaksi seperti penyakit serum</u></li> <li>▪ Sindrom Stevens-Johnson</li> <li>▪ <u>Toxic epidermal necrolysis</u></li> </ul>	Segera dihentikan selamanya*.
Ruam apa pun dengan <u>gejala konstitusional</u> terkait, misalnya: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Demam &gt;39 derajat</li> <li>▪ Timbul gelembung berisi cairan</li> <li>▪ Lesi oral (luka dalam mulut)</li> <li>▪ Konjunktivitis</li> <li>▪ Peningkatan yang bermakna dalam SGOT/SGPT</li> <li>▪ <u>Edema</u> mulut</li> <li>▪ <u>Mialgia/artralgia</u></li> <li>▪ Kelesuan</li> </ul>	Segera dihentikan selamanya*.
Ruam apa pun terkait dengan <u>gejala konstitusional</u> dan disfungsi organ misalnya: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hepatitis</li> <li>▪ <u>Granulositopenia</u></li> <li>▪ <u>Eosinofilia</u></li> <li>▪ Disfungsi ginjal</li> </ul>	Segera dihentikan selamanya*.

(Murphy, 2003—Untuk penjelasan tentang istilah yang digarisbawahi lihat di bawah)

\* Catatan, NNRTI apa pun harus segera dihentikan selamanya jika timbul ruam berat, ruam dengan gejala konstitusional atau ruam dengan gejala konstitusional dan disfungsi organ

## Hepatotoksitas

Hepatotoksitas (keracunan pada hati) biasanya terjadi pada 12-16 minggu pertama terapi, terjadi lebih sering pada perempuan, dan dapat parah atau gawat (Murphy, 2003). Hepatotoksitas didefinisikan sebagai peningkatan SGPT/SGOT 3-5 kali tingkat normal (DHHS, 2003).

Faktor yang diketahui berhubungan dengan peningkatan kerusakan hati karena NVP termasuk: peningkatan SGPT atau SGOT pada awal, infeksi bersama dengan hepatitis B atau C serta jumlah CD4 >350 sel/mm<sup>3</sup> (Murphy, 2003).

Ikterus (sakit kuning), pembesaran hati, gejala pada saluran pencernaan, kelelahan, nafsu makan hilang, dan hepatitis yang disebabkan NVP dapat disertai unsur hipersensitivitas/alergi (sangat peka--ruam akibat obat, gejala sistemik, eosinofilia).

Pemantauan klinis yang ketat terhadap enzim hati dan gejala klinis dianjurkan.

Pasien sebaiknya diajarkan untuk melaporkan gejala yang timbul karena kerusakan (mis. rasa penuh pada lambung, nyeri pada perut kanan atas, warna tinja seperti dempul, air seni berwarna teh, ikterus).

Semua obat ARV harus dihentikan sampai semua gejala hilang. NVP harus dihentikan dan selamanya jika ada hepatotoksitas (WHO, 2002).

## Reaksi Hipersensitivitas/Alergi

Ruam juga dapat merupakan reaksi hipersensitivitas/alergi. Pasien sebaiknya diajarkan untuk melaporkan gejala hipersensitivitas/alergi, mis. demam, ruam, artralgia, mialgia (Bartlett, 2003).

Semua ARV harus dihentikan sampai gejala hilang. Reaksi dapat semakin memburuk jika obat dilanjutkan dan dapat gawat. Berikan terapi pendukung. Jangan diulang penggunaan NVP karena dapat menyebabkan reaksi anafilaktik dan kematian pernah dilaporkan. Setelah gejala hilang, ART dimulai lagi dengan dengan memakai kombinasi dari golongan lain (*protease inhibitor* dan NRTI) (WHO, 2002).

## Daftar Istilah

Angioedema	Pembengkakan yang terjadi pada jaringan di bawa kulit pada muka, leher, tangan, kaki atau kelamin
Artralgia	Nyeri sendi
<i>Diffuse erythematous macular or maculopapular cutaneous eruption</i>	Erupsi (kelainan yang timbul secara cepat dan mendadak) pada kulit secara makular (bercak berupa perubahan warna kulit semata-mata, tidak meninggi di atas permukaan kulit) atau makulopapular (penonjolan kecil)
Edema	Penimbunan cairan secara berlebihan di dalam jaringan
Eosinofilia	Jumlah leukosit eosinofil yang meningkat dalam darah
Eritema	Kemerahan kulit karena pelebaran pembuluh darah
<i>Extensive erythematous or maculopapular rash or desquamation</i>	Ruam eritema atau makulopapular, atau deskuamasi (pengelupasan, terlepasnya sisik atau lapisan tanduk kulit)
Gejala konstitusional	Gejala tambahan yang terjadi pada semua organ seperti demam, gelembung berisi cairan
Granulositopenia	Penurunan sel darah putih neutrofil (juga disebut neutrofilia)
Mialgia	Nyeri otot
Pruritis	Gatal
Reaksi seperti penyakit serum	Kumpulan gejala yang timbul karena lambatnya tanggapan dari sistem kekebalan akibat pengobatan tertentu atau pemberian antiserum, dengan gejala demam, urtikaria, edema, nyeri sendi, kelelahan berat
Sindroma Stevens-Johnson (SSJ)	Kumpulan gejala yang disebabkan eaksi alergi yang berat dan berifat gawat/dapat menyebabkan kematian dengan gejala demam, lepuh pada kulit, luka pada selaput mukosa di bibir, mata, mulut, dalam hidung dan kelamin. Sering juga pneumonia, nyeri pada sendi dan kelalahan
<i>Toxic epidermal necrolysis (TEN)</i>	Kumpulan gejala yang biasanya disebabkan oleh reaksi obat (alergi) dengan gejala mirip sindrom Stevens-Johnson. Beda dengan SSJ adalah pada TEN hampir semua lapisan kulit megelupas seperti luka bakar
Urtikaria	Keadaan disertai edema setempat berisi dan timbul di atas permukaan kulit yang sangat gatal dan merah

## Referensi

- Bardsley-Elliot A and Perry CM. (2000). *Nevirapine: a review of its use in the prevention and treatment of paediatric HIV infection*. Paediatric Drugs. 2000; 2(5): 373-407.
- Bartlett, JG, Gallant, JE. (2003). *Medical Management of HIV Infection*. The Johns Hopkins University, Baltimore, USA.
- Baylor International AIDS Institute (2003). *Baylor Curriculum for the health professional*. Baylor College of Medicine. Diakses di <http://bayloraids.org/Africa/curriculum/complete.pdf>.
- Murphy, R. (2003). *Defining the Toxicity Profile of Nevirapine and Other Antiretroviral Drugs*. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome; 34:S15-20.
- Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection, Department of Health and Human Services (2003). *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents*. Diakses di <http://AIDSinfo.nih.gov>.
- WHO (2001). *Prevention of mother-to-child transmission of HIV: Selection and use of Nevirapine, Technical notes*. WHO/HIV\_AIDS/2001.3, WHO/RHR/01.21. Geneva, 2001. Diakses di [http://www.who.int/HIV\\_AIDS/MTCT/index.htm](http://www.who.int/HIV_AIDS/MTCT/index.htm).
- WHO (2002). *Fact Sheets on Antiretroviral Drugs*. WHO, New Delhi, India.

Artikel asli diterima dari Family Health International, 10 November 2003, dan diterjemahkan oleh Yayasan Spiritia dengan bantuan Dr. Budi Arto