

TINJAUAN LITERATUR: ANALISIS EFEKTIVITAS TECOVRIMAT DAN CIDOFOVIR PADA PASIEN MONKEYPOX

Ahmad Solehudin Fajar Kesuma^{1*}, Nadia Rizki Zalma², Juanti Hudzaifah³, Ellen Maida Djatmiko⁴

¹⁻³Mahasiswa, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Bengkulu

⁴Departemen Biokimia dan Biologi Molekuler, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Bengkulu

^{*}Email Korespondensi : fajarkesuma468@gmail.com

Abstract: Literature Review: Analysis of The Effectiveness of Tecovirimat and Cidofovir in Monkeypox Patients. Monkeypox is a zoonotic disease caused by the Monkeypox virus (MPXV) and can be transmitted from animals to humans. Although it has spread to several countries outside its endemic areas, such as Europe and North America, effective management for this disease remains a primary concern. This review aims to evaluate the effectiveness of medications, specifically tecovirimat and cidofovir, in treating Monkeypox symptoms and provide insights for Monkeypox cases in Indonesia. Literature was conducted through academic databases such as PubMed, CDC, NIH, and WHO from December 2002 to January 2024. . Data analysis results were presented in tables and narratives. Tecovirimat (TPOXX) demonstrates superior therapeutic effectiveness compared to cidofovir in Monkeypox treatment. Tecovirimat has clinically proven therapeutic effects with relatively mild side effects. Although cidofovir has been used in some cases, its use is not widely approved. Tecovirimat is the first-line treatment recommended by the CDC and approved in the United States and the European Union for Monkeypox treatment. Cidofovir may be considered for patients with severe immunocompromised conditions, but its use remains limited.

Keywords: Monkeypox, Tecovirimat, Cidofovir, and Treatment For Monkeypox.

Abstract: Tinjauan Literatur : Analisis Efektivitas Tecovirimat Dan Cidofovir Pada Pasien Monkeypox. Cacar monyet merupakan penyakit zoonosis yang disebabkan oleh virus cacar monyet (MPXV) yang ditularkan dari hewan ke manusia. Meskipun telah tersebar di beberapa negara di luar wilayah endemiknya, seperti di Eropa dan Amerika Utara, penanganan efektif untuk penyakit ini masih menjadi perhatian utama. Tinjauan ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas obat-obatan, khususnya tecovirimat dan cidofovir, dalam mengobati gejala Monkeypox serta memberikan masukan untuk kasus-kasus Monkeypox di Indonesia. Pencarian literatur dilakukan melalui database akademis seperti PubMed, CDC, NIH, dan WHO dari Desember 2002 hingga Januari 2024. Hasil analisis data disajikan dalam bentuk tabel dan narasi. Tecovirimat (TPOXX) menunjukkan efektivitas terapi yang lebih baik daripada cidofovir dalam pengobatan Monkeypox. Tecovirimat memiliki efek terapeutik yang terbukti secara klinis dengan efek samping yang relatif ringan. Meskipun cidofovir telah digunakan dalam beberapa kasus, penggunaannya masih belum disetujui secara luas. Tecovirimat merupakan pilihan pengobatan pertama yang direkomendasikan oleh CDC dan disetujui di Amerika Serikat dan Uni Eropa untuk pengobatan Monkeypox. Cidofovir dapat dipertimbangkan untuk pasien dengan kondisi imunokompromais yang parah, namun penggunaannya masih terbatas.

Kata Kunci: Cacar Monyet, Tecovirimant, Cidofovir, dan Pengobatan Monkeypox.

PENDAHULUAN

Penyakit cacar monyet merupakan penyakit zoonosis, yang berarti dapat ditularkan dari hewan ke manusia, penyakit ini disebabkan oleh virus cacar monyet (MPXV). Virus ini adalah jenis virus berselubung yang memiliki genom DNA berantai ganda, dan termasuk dalam genus Orthopoxvirus yang tergolong dalam keluarga Poxviridae (ECDC, 2019). Penularannya dapat terjadi pada manusia melalui hewan-hewan terinfeksi seperti monyet, tikus, dan tupai (Letafati and Sakhavarz, 2023). Virus cacar monyet ini pertama kali ditemukan pada spesies monyet di penangkaran di state serum institute di Copenhagen pada tahun 1958 (Patauner, Gallo and Durante-Mangoni, 2022). Pada tahun 1970, kasus infeksi MPXV pertama kali dilaporkan pada seorang anak berusia 9 bulan yang sedang menjalani perawatan di Rumah Sakit Basankusu di Provinsi Khatulistiwa, Republik Demokratik Kongo, yang diduga mengalami cacar (Velavan and Meyer, 2022).

Cacar monyet merupakan penyakit endemik afrika yang tersebar di wilayah Afrika Tengah, termasuk Republik Demokratik Kongo, Republik Afrika Tengah, Republik Kongo, Gabon, dan Kamerun, serta di wilayah Afrika Barat, seperti Nigeria, Benin, Pantai Gading, Liberia, dan Sierra Leone (Velavan and Meyer, 2022). Akan tetapi, sejak tanggal 13 Mei 2022, *World Health Organization* (WHO) telah menerima laporan tentang kasus cacar monyet dari 12 Negara Anggota yang bukan merupakan wilayah endemik virus cacar monyet, yang tersebar di tiga wilayah WHO (*World Health Organization*, 2022). Kemudian, pada 14 Mei 2022 juga terdapat sebuah kelompok keluarga dengan dua kasus cacar monyet dilaporkan di Britania Raya oleh UKHSA. Sejak itu, beberapa negara Eropa lainnya juga melaporkan kasus cacar monyet. Pada 19 Mei 2022, jumlah kasus yang dikonfirmasi di seluruh dunia mencapai 38, di antaranya 26 kasus terjadi di negara-negara UE/EEA, seperti

Belgia (2), Prancis (1), Italia (1), Portugal (14), Spanyol (7), dan Swedia (1). Di Inggris, ada sembilan kasus yang terkonfirmasi, sedangkan di Amerika Utara, terdapat tiga kasus di Kanada (2) dan Amerika Serikat (1) (ECDC, 2022).

Berdasarkan data epidemiologi terbaru menunjukkan bahwa infeksi virus cacar monyet didominasi oleh laki-laki (lebih dari 99%) dan pada orang dewasa muda (dengan usia rata-rata 36 tahun, dengan kisaran antara 31 hingga 43 tahun). Dari kasus yang dilaporkan dengan informasi orientasi seksual, sekitar 98% mengidentifikasi diri sebagai gay, biseksual, atau laki-laki yang berhubungan seks dengan laki-laki (LSL), dan sekitar 41% dari kasus tersebut juga memiliki status HIV (Patauner, Gallo and Durante-Mangoni, 2022). Individu yang rentan mengalami penyakit serius akibat infeksi virus cacar monyet meliputi bayi dan balita, wanita yang sedang hamil, orang tua, dan individu dengan gangguan kekebalan tubuh yang parah (ECDC, 2019).

Mayoritas kasus virus cacar monyet pada manusia dimulai dengan serangkaian gejala seperti demam, sakit kepala, menggigil, kelelahan, asthenia, pembengkakan kelenjar getah bening (limfadenopati), nyeri punggung, dan nyeri otot. Di daerah endemik seperti Afrika, sekitar tiga hari setelah munculnya gejala awal, terjadi ruam makulopapular yang menyebar secara sentrifugal dari lokasi infeksi primer. Ruam ini cepat menyebar ke bagian tubuh lainnya dan berkembang menjadi vesikel. telapak tangan dan telapak kaki juga terlibat dalam penyebaran ruam yang merupakan ciri khas penyakit ini. Jumlah lesi dapat bervariasi dari sedikit hingga ribuan, dan semakin banyak lesi tingkat keparahan penyakit akan lebih tinggi. Sebagian besar kasus Mpox pada manusia menunjukkan gejala ringan hingga sedang yang biasanya berlangsung selama dua hingga empat minggu. Pasien kemudian pulih sepenuhnya dengan perawatan suportif (ECDC, 2019).

Meskipun kasus *Monkeypox* sudah cukup banyak tersebar di berbagai negara, tetapi belum terdapat pengobatan yang spesifik untuk mengobati pasien *Monkeypox*. Untuk saat ini, pengobatan yang dilakukan berfokus kepada upaya penyembuhan penderita *Monkeypox* dengan mengobati gejalanya. Ada beberapa obat yang dapat diberikan, seperti tecovirimat, cidofovir, dan brincidofovir (Lukito, 2019).

METODE

Pencarian literatur dilakukan melalui database akademis seperti PubMed, CDC, NIH dan WHO. Pada literature review ini penulis melakukan pencarian melalui basis data sejak Desember 2022 - Januari 2024. Menggunakan kombinasi kata kunci yang relevan seperti "Cacar monyet (*Monkeypox*)", "Tecovirimant", "Cidofovir", dan "Pengobatan *Monkeypox*". Penelusuran juga melibatkan penelitian manual melalui daftar referensi artikel

yang relevan. Dilakukan pencarian manual melalui daftar referensi artikel yang relevan yang ditemukan melalui database. Adapun kriteria inklusi dan kriteria eksklusi yang kami gunakan adalah artikel yang membahas pengobatan *Monkeypox* dengan tecovirimat atau cidofovir. Studi klinis, penelitian observasional, laporan kasus, dan tinjauan yang memberikan informasi tentang efektivitas tecovirimat dan cidofovir pada pasien *Monkeypox*, dengan Kriteria Eksklusi Artikel yang tidak berhubungan dengan efektivitas tecovirimat atau cidofovir pada pasien *Monkeypox*. Studi praklinis tanpa relevansi langsung dengan pengobatan pada manusia. Artikel yang tidak mencakup informasi yang relevan tentang pengobatan *Monkeypox*. Laporan konferensi, surat ke editor, editorial, dan buku. Dari hasil pencarian yang penulis lakukan, dengan dibatasi dengan keyword, penulis mendapatkan 11 jurnal, setelah dibatasi dengan kriteria eksklusi dan inklusi didapatkan 5 jurnal.

HASIL

Tabel 1. Ringkasan Hasil Studi

Studi	Jenis obat	Jalur dan dosis pemberian	Hasil (efektifitas)
(Stafford <i>et al.</i> , 2023)	Cidofovir	Cidofovir intravena dengan 5ml/kg pada hari ke-25 pengobatan. Kemudian, diberikan dosis lanjutan, yakni dosis kedua diberikan setelah 7 hari dosis pertama dan dosis ketiga diberikan setelah 21 hari dosis pertama	Hasil dari pemberian cidofovir, yakni adanya perbaikan yang berkelanjutan tanpa menimbulkan reaksi obat dan fungsi ginjal masih tetap stabil
(Sobral-Costas <i>et al.</i> , 2023)	cidofovir	Cidofovir topikal dengan pemberian pada lesi selama dua kali sehari selama 7 hari	Lesi menghilang lebih cepat ketika diobati oleh cidofovir, yakni 12 (11,5-15) dan 18 (16-21) hari dengan rasio bahaya, 4,572; $P = 0,0039$.

			Meskipun tidak terjadi efek samping sistemik, tetapi terdapat efek samping (50%) pada daerah anogenital
(DeLaurentis, Kiser and Zucker, 2022)	Tecovirimant	Tecovirimat hadir dalam dua formulasi: kapsul oral dan formulasi intravena (IV). Setiap kapsul oral berisi 200 mg tecovirimat, dengan dosis yang direkomendasikan seperti yang tertera dalam tabel 2. Kapsul dapat ditelan utuh atau dibuka dan dicampur dengan cairan bagi yang kesulitan menelannya. Disarankan untuk mengonsumsi makanan berlemak sedang hingga tinggi untuk meningkatkan penyerapan. Dosis intravena disesuaikan dengan berat pasien, dengan dosis yang disesuaikan setiap 12 jam atau 8 jam tergantung pada beratnya.	Studi pada primata non-manusia menunjukkan bahwa dosis tecovirimat $\geq 3\text{mg/kg/hari}$ mengurangi insiden kematian dan meningkatkan kelangsungan hidup. Studi pada kera pemakan kepiting menunjukkan tingkat kelangsungan hidup yang tinggi dengan dosis 3, 10, dan 20 mg/kg sekali sehari. Kelinci yang diobati dengan tecovirimat juga menunjukkan penurunan kejadian kematian dan tingkat virus dalam darah selama pengobatan. Meskipun belum ada uji coba acak pada manusia, beberapa laporan kasus menunjukkan efektivitas tecovirimat dalam mengobati infeksi virus variola monyet pada manusia dengan hasil yang positif. Misalnya, pasien dengan infeksi HMPXV yang menerima tecovirimat menunjukkan resolusi infeksi tanpa efek samping yang signifikan. Laporan kasus lain juga menunjukkan perbaikan gejala dan resolusi lesi pada pasien yang diobati dengan tecovirimat.
(O'Laughlin, 2022)	Tecovirimant	Tecovirimat (TPOXX) adalah obat antivirus yang telah disetujui oleh FDA untuk	Dari 549 pasien yang diobati dengan tecovirimat berdasarkan protokol Investigasi Obat

pengobatan cacar, tetapi belum ada data kemanjuran penggunaannya pada pasien dengan infeksi virus Monkeypox. Sebuah laporan menggambarkan penggunaan tecovirimat pada 549 pasien dengan infeksi virus Monkeypox yang diobati dengan protokol Investigasi Obat Baru Akses yang Diperluas. Sebagian besar pasien menerima tecovirimat secara oral sebagai pasien rawat jalan, dan hanya sedikit efek samping yang dilaporkan. Waktu rata-rata untuk perbaikan subjektif setelah memulai pengobatan adalah 3 hari, tetapi tidak ada kelompok kontrol untuk perbandingan kemanjuran. Karena belum ada data klinis yang cukup, penggunaan tecovirimat harus didasarkan pada pedoman untuk pasien dengan penyakit parah atau berisiko terkena penyakit parah.

(Halani, Leong and Tecovirimat Wu, 2022)

Tecovirimat diberikan secara oral dua kali sehari dengan dosis yang bervariasi tergantung pada berat badan pasien: 200 mg untuk mereka dengan berat badan antara 13–25 kg, 400 mg untuk mereka antara 25–40 kg. Dalam uji keamanan terkontrol plasebo dengan melibatkan 449 relawan dewasa, yang terdiri dari 90 menerima plasebo dan 359 menerima tecovirimat, tidak terdapat masalah keamanan yang signifikan. Hanya laporan efek

kg, dan 600 mg untuk mereka dengan berat badan \geq 40 kg. Penggunaan tecovirimat harus disertai dengan asupan makanan tinggi lemak (minimal 25 g lemak) untuk memperbaiki penyerapannya hingga 40% -50% dengan durasi pengobatan adalah selama 14 hari. samping ringan, seperti sakit kepala, mual, dan gejala gastrointestinal yang umum terjadi.

Tabel 2. Dosis Tecovirimat

Dosis Oral			Dosis Intravena		
Berat	Dosis	Jumlah Kapsul	Berat	Dosis	Volume TPOXX/Pengencer
13kg hingga <25kg	200mg setiap 12 jam	1 kapsul setiap 12 jam	3kg hingga <35kg	6 mg/kg setiap 12 jam	0,6 mL/kg/1,2 mL/kg
25kg hingga <40k	400mg setiap 12 jam	2 kapsul setiap 12 jam	35kg hingga <120kg	200 mg setiap 12 jam	20ml/40ml
40kg hingga <120k	600mg setiap 12 jam	3 kapsul setiap 12 jam	120kg ke atas	300 mg setiap 12 jam	30ml/60ml
120kg ke atas	600mg setiap 12 jam	3 kapsul setiap 8 jam			

PEMBAHASAN

Tecovirimat (TPOXX) merupakan pengobatan pilihan pertama yang disarankan oleh CDC dan sudah disahkan di Amerika Serikat dan EU untuk pengobatan Monkeypox (Mazzotta *et al.*, 2023). Tecovirimat yang termasuk golongan asil hidrazida tetrasiklik ini bekerja melawan virus Monkeypox dengan cara menghambat protein virus p37. Protein virus p37 ini memiliki peran penting untuk pematangan virus,

sehingga dapat membentuk IEV. Jika IEV sudah terbentuk, maka ia akan berikatan dengan membran sitoplasma dan dapat menyebabkan lepasnya virion, sehingga virus dapat menyebar (DeLaurentis, Kiser and Zucker, 2022). Tecovirimat dapat diberikan kepada pasien Monkeypox dalam dua bentuk, yakni kapsul oral dan intravena (IV). Pemberian kapsul tecovirimat dapat diberikan sekitar 30 menit setelah pasien makan makanan berlemak sedang hingga tinggi, yakni

setidaknya mengandung 600 kalori dan juga 25 gram lemak. Hal ini dilakukan dengan tujuan untuk mengoptimalkan penyerapan dari tecovirimat (DeLaurentis, Kiser and Zucker, 2022).

Pada tabel diatas terlihat bahwa tecovirimat memiliki dampak yang positif terhadap penyembuhan pasien Monkeypox. Tecovirimat mampu memiliki efek terapeutik yang efektif terhadap pasien Monkeypox dengan efek samping yang ringan, seperti sakit kepala, mual, dan gejala gastrointestinal yang umum terjadi sesuai dengan tabel diatas.

Cidofovir adalah obat yang bekerja dengan cara menghambat sintesis DNA dengan memasukkannya ke dalam untai DNA. Meskipun cidofovir belum diizinkan dalam pengobatan dari Monkeypox, tetapi sudah ada yang menggunakan cidofovir sebagai obat dalam pengobatan Monkeypox, yakni pengobatan pertama yang dilakukan di Inggris dan ditemukan juga 4 kasus yang menggunakan cidofovir di Amerika Serikat pada tahun 2022. Pemberian cidofovir sebagai pengobatan Monkeypox ini disebabkan oleh keadaan dari imunokompromais pasien yang parah, sehingga dilakukan pemberian cidofovir melalui intravena. Pemberian cidofovir melalui intravena dilakukan bukan tanpa sebab, hal ini disebabkan cidofovir memiliki bioavailabilitas yang buruk, yakni kurang dari 5% yang menyebabkan hanya sedikit obat yang dapat diserap oleh tubuh jika dilakukan pemberian secara oral, sehingga dapat diberikan secara intravena. Meskipun masih sedikit artikel yang membahas mengenai cidofovir sebagai pengobatan Monkeypox, tetapi cidofovir ini sendiri dapat memiliki dampak yang baik pada pasien Monkeypox dengan pemberian intravena pertama di Inggris, yakni pasien perbaikan klinis obyektif dan subyektif serta tidak ada efek samping. Kemudian, pemberian cidofovir secara topikal juga dapat mengobati lesi pada pasien Monkeypox (Stafford *et al.*, 2023).

KESIMPULAN

Tecovirimat (TPOXX) menunjukkan keunggulan dalam efektivitas terapi dibandingkan dengan Cidofovir sebagai pengobatan virus cacar monyet (Monkeypox). Tecovirimat merupakan pengobatan pilihan pertama yang disarankan oleh CDC dan telah disetujui di Amerika Serikat dan Uni Eropa untuk pengobatan Monkeypox. Dibandingkan dengan Cidofovir, Tecovirimat menargetkan protein virus p37, yang penting dalam pematangan virus, dan efek terapeutiknya telah terbukti secara klinis dengan efek samping yang relatif ringan. Meskipun Cidofovir telah digunakan dalam beberapa kasus, terutama pada pasien dengan kondisi imunokompromais yang parah, namun pemberian cidofovir masih belum diizinkan sebagai pengobatan Monkeypox karena cidofovir memiliki bioavailabilitas yang buruk dan minimnya bukti klinis yang mendukung penggunaannya secara luas membuat Tecovirimat menjadi pilihan yang lebih baik dalam mengobati Monkeypox. Sangat penting untuk berkonsultasi dengan dokter untuk mengetahui diagnosis dan pengobatan yang tepat terkait Monkeypox. Tecovirimat (TPOXX) merupakan pilihan pertama yang direkomendasikan oleh CDC dan disetujui di Amerika Serikat dan Uni Eropa. tecovirimat sebaiknya diberikan sekitar 30 menit setelah pasien mengonsumsi makanan berlemak sedang hingga tinggi, mengandung minimal 600 kalori dan 25 gram lemak, untuk meningkatkan penyerapannya. Meskipun belum disetujui sebagai pilihan pengobatan Monkeypox, cidofovir dapat dipertimbangkan untuk pasien dengan kondisi imunokompromais yang parah, dan dilakukan pemberian secara intravena, cidofovir juga dapat dimanfaatkan untuk mengobati lesi pada pasien monkeypox. Tetap mengikuti perkembangan penelitian terbaru dan menghindari pengobatan sendiri tanpa adanya resep dokter.

DAFTAR PUSTAKA

- DeLaurentis, C.E., Kiser, J. and Zucker, J. (2022) 'New Perspectives on Antimicrobial Agents: Tecovirimat for Treatment of Human Monkeypox Virus', *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 66(12), pp. e01226-22. Available at: <https://doi.org/10.1128/aac.01226-22>.
- ECDC (2019) *Factsheet for health professionals on mpox (Monkeypox)*. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/Monkeypox/factsheet-health-professionals> (Accessed: 22 March 2024).
- ECDC (2022) *Epidemiological update: Monkeypox outbreak*. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-Monkeypox-outbreak> (Accessed: 22 March 2024).
- Halani, S., Leong, D. and Wu, P.E. (2022) 'Tecovirimat for Monkeypox', *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 194(46), p. E1573. Available at: <https://doi.org/10.1503/cmaj.221210>.
- Letafati, A. and Sakhavarz, T. (2023) 'Monkeypox virus: A review', *Microbial Pathogenesis*, 176, p. 106027. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2023.106027>.
- Lukito, J.I. (2019) 'Tatalaksana Monkeypox', *Cermin Dunia Kedokteran*, 46(8), pp. 504–509. Available at: <https://doi.org/10.55175/cdk.v46i8.423>.
- Mazzotta, V. et al. (2023) 'Effect of tecovirimat on healing time and viral clearance by emulation of a target trial in patients hospitalized for mpox', *Journal of Medical Virology*, 95(6), p. e28868. Available at: <https://doi.org/10.1002/jmv.28868>.
- O'Laughlin, K. (2022) 'Clinical Use of Tecovirimat (Tpxx) for Treatment of Monkeypox Under an Investigational New Drug Protocol — United States, May–August 2022', *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 71. Available at: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7137e1>.
- Patauner, F., Gallo, R. and Durante-Mangoni, E. (2022) 'Monkeypox infection: An update for the practicing physician', *European Journal of Internal Medicine*, 104, pp. 1–6. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.08.022>.
- Sobral-Costas, T.G. et al. (2023) 'Human Monkeypox outbreak: Epidemiological data and therapeutic potential of topical cidofovir in a prospective cohort study', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 88(5), pp. 1074–1082. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.10.043>.
- Stafford, A. et al. (2023) 'Use of cidofovir in a patient with severe mpox and uncontrolled HIV infection', *The Lancet. Infectious Diseases*, 23(6), pp. e218–e226. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00044-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00044-0).
- Velavan, T.P. and Meyer, C.G. (2022) 'Monkeypox 2022 outbreak: An update', *Tropical medicine & international health: TM & IH*, 27(7), pp. 604–605. Available at: <https://doi.org/10.1111/tmi.13785>.
- World Health Organization (2022) *Episode #76 - Monkeypox: Who is at risk?* Available at: <https://www.who.int/podcasts/series/science-in-5/episode--76---Monkeypox--who-is-at-risk> (Accessed: 22 March 2024).