

Review Penggunaan Antivirus Berdasarkan Penatalaksanaan Covid-19 pada Periode Maret 2020-Desember 2022

R.A.Rogayah Effendy¹, Cherry Rahayu², Auliya A. Suwantika^{1,3}

¹Program Studi Magister Farmasi Klinik Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia

²Instalasi Farmasi Rumah Sakit Hasan Sadikin, Bandung, Indonesia

³Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia

Abstrak

Coronavirus disease 2019 (Covid-19) telah menjadi tantangan kesehatan dunia saat pandemi Covid-19. Salah satu strategi terapeutik difokuskan pada pengendalian infeksi, yaitu dengan penggunaan antivirus. Review ini difokuskan pada tinjauan literatur komprehensif, tentang perkembangan penggunaan antivirus berbasis pedoman/protokol Covid-19 di Indonesia berdasarkan *living guideline* terapi Covid-19 rekomendasi World Health Organization, WHO. Penggunaan antivirus untuk tiap pasien diidentifikasi sesuai tingkat keparahan penyakit dan dibandingkan antar pedoman berdasarkan perspektif pemerintah. Hasilnya menyoroti pada tantangan besar perkembangan studi antivirus yang dinamis serta perlunya intervensi pemerintah untuk menentukan intervensi prioritas pada penggunaan antivirus. Review memberikan analisis terperinci ditinjau dari pembaruan protokol tata klinis Covid-19, antara bulan Maret 2020 hingga Desember 2022. Hasilnya menyoroti strategi penanggulangan pemerintah dalam tata klinis antivirus yang optimal. Pedoman pengendalian dan tata laksana antivirus Covid-19 di Indonesia, sudah berganti sebanyak lima kali, dilakukan berdasarkan perkembangan studi terbaru di masa pandemi dan sudah berbasis bukti yang sifatnya masih terbatas namun dengan tingkat bukti tinggi. Pembuat kebijakan di Indonesia harus mengintensifkan deteksi dini dan manajemen kasus Covid-19 sebagai prioritas utama, dengan penggunaan antivirus berdasarkan rekomendasi WHO mengikuti perkembangan terkini.

Kata kunci: antivirus, Covid-19, Indonesia, pedoman, WHO.

Review on The Use of Antiviral According to Covid-19 Therapy Guidelines in March 2020-Desember 2022

Abstract

Coronavirus disease 2019 (Covid-19) has become global health challenge during the Covid-19 pandemic. Efforts on the disease control remain the major strategy to be implemented, including the utilization of antivirals. This review focused on descriptive-comparative study of antivirals in patients with different level of severity that was based on Covid-19 guideline in Indonesia refers to living guideline therapeutic Covid-19 World Health Organization, WHO. The use of antiviral in each patient was determined by considering to the disease severity and taking into account the implementation of Covid-19 guideline from the government perspective. This article highlights the major challenges of developing dynamic antiviral studies due to the pandemic situation and the need for government intervention to determine priority interventions within limited resources.

We specifically focused in the implementation of Covid-19 clinical management protocol from March 2020 to December 2022. The government's response strategy to achieve optimal and effective antiviral management was described further. The result showed that the guideline for Covid-19 control measures, including antiviral management, in Indonesia has been updated five times until now. Priority setting has been applied by the stakeholder by considering the latest studies and evidence. Even though it has several limitations, the guideline still indicates a high level of evidence. Early detection and effective treatment are key factors, which may lead to effectiveness of therapy. Therefore, these factors should be placed by the stakeholder on the top priority by following the WHO's recommendations.

Keywords: antiviral, Covid-19, guideline, Indonesia, WHO.

Korespondensi: R.A.Rogayah Effendy, Program Studi Magister Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Bandung, Jawa Barat, Indonesia, email: rarogayah20001@mail.unpad.ac.id

Pendahuluan

Coronavirus disease 2019 (Covid-19) disebabkan oleh virus corona RNA (ribonucleic acid) sense positif dan memiliki genom RNA beruntai tunggal.^{1,2} Laporan terbaru World Health Organization (WHO) secara global per 23 Desember 2022 melaporkan lebih dari 651.918.402 kasus konfirmasi Covid-19, dengan 656.601 kematian.³ Kasus konfirmasi Covid-19 di Indonesia dilaporkan sebanyak 6.721.095, dengan 160.648 kematian.⁴ Tingginya tingkat kematian, perkembangan mutasi virus yang cepat dan adanya kemungkinan reinfeksi menekankan perlunya strategi pengendalian Covid-19 secara global yang mencakup intervensi farmasi (penggunaan antivirus dan vaksinasi) serta intervensi non-farmasi. Dalam situasi pandemi Covid-19, intervensi farmasi yang sangat mendesak untuk dilakukan adalah penggunaan antivirus efektif.^{5,6}

WHO mengeluarkan pedoman terapeutik multidisiplin yang merupakan living document, bersifat dinamis dan senantiasa diperbarui.⁷ Tiap negara dapat menyesuaikan pedoman ini dengan konteks lokal, berdasarkan situasi di masing-masing negara.⁸ Saat ini, pedoman tata laksana Covid-19 di berbagai belahan dunia belum seragam. Modalitas pengobatan dalam menangani Covid-19 untuk meningkatkan angka kesembuhan pasien berbeda untuk tiap negara. WHO telah menginisiasi Solidarity Trial, uji klinis internasional untuk membantu menemukan obat potensial untuk Covid-19.⁸ Review ini bertujuan untuk memberikan penilaian komparatif yang komprehensif dari antivirus yang digunakan di Indonesia terhadap infeksi Covid-19 dan memberikan informasi ilmiah penggunaan antivirus untuk terapi Covid-19 di Indonesia.

Metode

Review mengulas pedoman yang telah diterbitkan oleh otoritas terkait di Indonesia (hingga Desember 2022) berdasarkan living guideline Covid-19 rekomendasi WHO dan dinamikanya terhadap pengembangan pedoman/protokol Covid-19 sebagai salah satu strategi penanggulangan penyakit Covid-19 di Indonesia berbasis bukti terkini. Penggunaan antivirus untuk tiap pasien diidentifikasi sesuai tingkat keparahan penyakit dan dibandingkan antar pedoman berdasarkan keputusan pemerintah. Hasilnya menekankan adanya tantangan besar dalam perkembangan studi antivirus serta perlunya intervensi pemerintah untuk menentukan intervensi prioritas pada penggunaan antivirus.

Antivirus Covid-19 Rekomendasi WHO Living Guideline

Penggunaan antivirus sesuai roadmap penelitian global WHO bulan Maret 2020, melaporkan bahwa remdesivir sebagai prioritas pertama uji klinis, berdasarkan spektrum antivirusnya yang luas, in vitro dan in vivo; sedangkan lopinavir-ritonavir (salah satu repurposing drug) merupakan prioritas ke dua untuk Solidarity Trial. Uji klinis acak terkontrol antivirus oseltamivir dilakukan di Tiongkok.⁹ Pada April 2020, WHO kembali memasukkan favipiravir ke Solidarity Trial sebagai antivirus untuk Covid-19.¹⁰ Pada Juli 2022, WHO memberikan rekomendasi kuat untuk nirmatrelvir-ritonavir; rekomendasi bersyarat untuk molnupiravir; dan rekomendasi bersyarat untuk remdesivir bagi pasien Covid-19 tidak parah dengan risiko rawat inap tinggi.⁷

Oseltamivir

WHO mendaftarkan oseltamivir sebagai kandidat pengobatan eksperimental (antivirus lain).¹⁰ Oseltamivir diindikasikan untuk pengobatan influenza pada anak usia 1 tahun

atau lebih dan dewasa, saat terdapat wabah influenza dalam komunitas. Oseltamivir fosfat merupakan pro-drug oseltamivir karboksilat, dengan inhibitor selektif dan poten dari enzim neuraminidase virus influenza A dan B. Enzim neuraminidase pada virus berperan dalam pelepasan partikel virus yang baru terbentuk dari sel terinfeksi.¹¹⁻¹³

Penggunaan oseltamivir secara empiris pada awal pandemi disebabkan sulitnya membedakan gejala pasien terinfeksi influenza dengan pasien Covid-19. Covid-19 tidak memiliki enzim neuraminidase, maka oseltamivir tidak efektif untuk virus Covid-19. Tetapi oseltamivir dapat diberikan pada awal munculnya gejala Covid-19 yang mirip dengan gejala influenza.¹⁴

Dosis oseltamivir yang digunakan 75 mg tiap 12 jam.¹⁵

Favipiravir

Favipiravir adalah RNA-dependent RNA polymerase, RdRp inhibitor yang digunakan sebagai pengobatan lini ke dua dari wabah influenza baru atau kasus kambuh. WHO mendaftarkan favipiravir sebagai kandidat pengobatan eksperimental (antivirus spektrum luas).^{10,11}

Favipiravir merupakan prodrug dengan ribosilasi dan fosforilasi intraseluler yang dikonversi menjadi bentuk ribofuranosil trifosfat (favipiravir-RTP) dalam sel. Favipiravir sebagai substrat RNA polymerase

virus dengan menghambat aktivitas RNA polymerase dan proses replikasi virus.¹⁶

Pada uji klinis acak multisenter fase 2/3 untuk pasien Covid-19 derajat sedang di Rusia dengan hasil sementara favipiravir menunjukkan respons antivirus yang cepat terhadap SARS-CoV-2. Rejimen dosis yang diberikan loading dose 3.200 mg dan maintenance dose 1.200 mg serta loading dose 3.600 mg dan maintenance dose 1.600 mg. Proporsi pasien dengan hasil real time polymerase chain reaction, RT PCR negatif pada hari ke-5 pada kedua rejimen dosis adalah dua kali lebih tinggi jika dibandingkan kelompok kontrol ($p < 0,05$). Median loading dose yang diberikan adalah 43,9 mg/kg (interquartile range, IQR 40,0–47,1), sedangkan untuk pasien dengan hasil RT PCR positif pada hari ke-5, adalah 39,1 mg/kg (IQR 35,6–43,9). Favipiravir berpotensi dapat diberikan kepada pasien dengan derajat sakit sedang.¹⁷

Favipiravir memiliki kegunaan yang tinggi untuk mengobati pasien dengan Covid-19. Favipiravir menginduksi pembersihan virus dalam jangka waktu 7 hari, berkontribusi pada peningkatan klinis dalam jangka waktu 14 hari, dan memiliki potensi kuat dalam pengobatan Covid-19, terutama pada pasien dengan penyakit ringan hingga sedang.^{18,19} Dosis dewasa favipiravir: 1.600 mg, 2 kali sehari untuk konsumsi di hari pertama (loading dose); diikuti 600 mg, 2 kali sehari selama

Tabel 1. Klasifikasi gejala infeksi Covid-19 Pedoman Maret/April 2020^{44,56}

Gejala Ringan	Gejala Sedang	Gejala Berat
· Demam $>38^{\circ}\text{C}$ · Batuk · Nyeri tenggorokan · Hidung tersumbat · Malaise (Tanpa pneumonia, tanpa komorbid)	· Demam $>38^{\circ}\text{C}$ · Sesak napas, batuk menetap dan sakit tenggorokan.	· Demam $>38^{\circ}\text{C}$ yang menetap · ISPA berat/pneumonia berat Pasien remaja atau dewasa: dengan demam atau dalam pengawasan infeksi saluran napas, ditambah satu dari: frekuensi napas >30 /menit, distress pernapasan berat, atau saturasi oksigen (SpO_2) $< 90\%$ pada suhu kamar
Isolasi diri di rumah	Rawat di RS darurat	Rawat di RS rujukan

Tabel 2. Tingkat keparahan dan manifestasi klinis yang berhubungan dengan infeksi Covid-19 Pedoman Juli 2020 dan Pedoman Desember 2020^{13,47}

Derajat Gejala	Gejala
Tanpa Gejala (asimtomatik)	Kondisi ini merupakan kondisi paling ringan. Pasien tidak ditemukan gejala
Derajat Ringan	Pasien dengan gejala tanpa ada bukti pneumonia virus atau tanpa hipoksia. Gejala yang muncul seperti demam, batuk, fatigue, anoreksia, napas pendek, mialgia. Gejala tidak spesifik lainnya seperti sakit tenggorokan, kongesti hidung, sakit kepala, diare, mual dan muntah, hilang penciuman (anosmia) atau hilang pengecap (ageusia) yang muncul sebelum onset gejala pernapasan juga sering dilaporkan. Pasien usia tua dan immunocompromised gejala atipikal seperti fatigue, penurunan kesadaran, mobilitas menurun, diare, hilang nafsu makan, delirium, dan tidak ada demam.
Derajat Sedang	Pada pasien remaja atau dewasa : pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) tetapi tidak ada tanda pneumonia berat termasuk SpO ₂ >93% dengan udara ruangan
Derajat Berat/ Pneumonia Berat	Pada pasien remaja atau dewasa : pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) ditambah satu dari: frekuensi napas >30 x/menit, distress pernapasan berat, atau SpO ₂ < 93% pada udara ruangan.
Kritis	Pasien dengan Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), sepsis dan syok sepsis

4 hari (di hari ke 2-5, maintenance dose).²⁰

Lopinavir dan Ritonavir

Lopinavir merupakan peptidomimetik penghambat protease human immunodeficiency virus HIV-1 dan HIV-2 dan sebagai obat terapi lini ke dua HIV/AIDS yang dikombinasikan dengan antivirus lain. Obat ini menghambat pemotongan poliprotein GagPol dan Gag secara selektif sehingga pematangan virus dapat dicegah dan tidak menular. Sedangkan ritonavir merupakan peptidomimetik penghambat protease HIV dengan mengganggu siklus reproduktif HIV. Ritonavir meningkatkan efek penghambat protease lain dengan penghambatan degradasi oleh enzim sitokrom P450.¹¹

Pada uji coba acak terkontrol, randomized controlled trial, RCT dengan rentang waktu Februari hingga Maret 2020 untuk mengevaluasi efikasi dan keamanan lopinavir/ritonavir atau arbidol pada pasien Covid-19 ringan/sedang di Tiongkok bahwa monoterapi

lopinavir/ritonavir memberikan efikasi yang lebih sedikit untuk meningkatkan hasil klinis pasien rawat inap dengan Covid-19 ringan/sedang dibandingkan perawatan suportif.²¹ Dosis lopinavir/ritonavir 400/100 mg dua kali sehari.¹⁵

Remdesivir

WHO mendaftarkan remdesivir sebagai kandidat pengobatan eksperimental (antivirus/antiretrovirus).¹⁰ Remdesivir dengan aktivitas antivirus spektrum luas terhadap virus RNA.⁸ Kinetika enzim menunjukkan bahwa RdRp secara efisien menggabungkan bentuk trifosfat aktif remdesivir (RDV-TP) ke dalam RNA. Sifat unik RDV-TP adalah selektivitasnya yang tinggi dibandingkan penggabungan nukleotida alami ATP. Berdasarkan studi ini, bahwa remdesivir adalah antivirus direct-acting yang dapat menghambat RNA dependent RNA polymerase pada Covid-19 dengan potensi tinggi.²²

Tabel 3. Klasifikasi derajat gejala Covid-19 Pedoman Tata Laksana Agustus 2021⁵²

Derajat Gejala	Gejala
Tanpa Gejala (asimtomatik)	Tidak ada keluhan dan gejala klinis
Gejala Ringan	Pasien dengan gejala tanpa ada bukti pneumonia virus atau tanpa hipoksia. Gejala yang muncul seperti demam, batuk, fatigue, anoreksia, napas pendek, mialgia. Gejala tidak spesifik lainnya seperti sakit tenggorokan, kongesti hidung, sakit kepala, diare, mual dan muntah, hilang penciuman (anosmia) atau hilang pengecapan (ageusia) yang muncul sebelum onset gejala pernapasan juga sering dilaporkan. Status oksigenasi : SpO ₂ > 95% dengan udara ruangan.
Gejala Sedang	Pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) tanpa tanda pneumonia berat. Status oksigenasi: SpO ₂ 93-95 % dengan udara ruangan
Gejala Berat	Pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) ditambah satu dari: frekuensi napas >30 x/menit, distress pernapasan berat. Status oksigenasi: SpO ₂ < 93% pada udara ruangan
Kritis	Pasien dengan Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), sepsis dan syok sepsis.

Pada studi tinjauan sistematis dan meta analisis dengan empat uji coba acak terkontrol, RCT yang melibatkan 7.334 pasien Covid-19 menunjukkan hasil bahwa penggunaan remdesivir dibandingkan dengan kelompok kontrol (plasebo dan/atau standar perawatan) tidak terkait dengan penurunan yang signifikan dalam waktu untuk perbaikan klinis (rata-rata standar). Bukti kepastian yang sangat rendah menunjukkan selisih 0,80 hari; [interval kepercayaan CI, 2,12; 0,53]). Namun, kualitas bukti sedang menunjukkan bahwa remdesivir dikaitkan dengan tingkat lebih tinggi untuk pemulihan pasien (perbedaan risiko [RD] 0,07 [0,05; 0,08]) dan pasien yang keluar (RD 0,07 [0,03; 0,11]) dan tingkat yang lebih rendah untuk mengembangkan efek samping yang serius. Kepastian bukti sedang dan sangat rendah menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan dalam kematian pada 28-29 hari tindak lanjut. Pasien yang diberi remdesivir menunjukkan pemulihan dan dikaitkan

dengan tingkat pemulangan dari rumah sakit yang lebih tinggi, tetapi tidak berbeda signifikan dengan pengurangan waktu rata-rata perbaikan klinis atau kematian.²³

Studi lainnya sebuah network meta analisis, RCT tersamar dan open label meninjau perbaikan klinis antara hari 10-15 setelah pengacakan dan pemulihan klinis selama masa tindak lanjut. Hasil yang didapatkan rejimen remdesivir 10 hari dan 5 hari dikaitkan dengan peluang perbaikan klinis yang lebih tinggi [odds ratio OR dari rejimen 10 hari: 1,35, interval kepercayaan 95% (CI): 1,09 – 1,67); OR rejimen 5 hari: 1,81, CI: 1,32 – 2,45] dan probabilitas pemulihan klinis yang lebih tinggi [RR dari rejimen 10 hari: 1,24, CI: 1,07 – 1,43); RR dari rejimen 5 hari: 1,47, CI: 1,16 – 1,87] dibandingkan dengan plasebo. Remdesivir menunjukkan efikasi secara klinis pada pasien Covid-19 yang menjalani perawatan di rumah sakit.²⁴

Studi lainnya, sebuah tinjauan sistematis dan meta-analisis pada keamanan dan efikasi

Tabel 4. Klasifikasi derajat keparahan Covid-19 Pedoman Tata Laksana Januari 2022⁵²

Derajat Gejala	Gejala
Tanpa Gejala	Kondisi ini merupakan kondisi paling ringan. Pasien tidak ditemukan gejala.
Ringan	Pasien dengan gejala tanpa ada bukti pneumonia virus atau tanpa hipoksia. Gejala yang muncul seperti demam, batuk, fatigue, anoreksia, napas pendek, mialgia. Gejala tidak spesifik lainnya seperti sakit tenggorokan, kongesti hidung, sakit kepala, diare, mual dan muntah, penghidu (anosmia) atau hilang pengecapan (ageusia) yang muncul sebelum onset gejala pernapasan juga sering dilaporkan. Pasien usia tua dan immunocompromised gejala atipikal seperti fatigue, penurunan kesadaran, mobilitas menurun, diare, hilang nafsu makan, delirium, dan tidak ada demam. Status oksigenasi : SpO ₂ > 95% dengan udara ruangan.
Sedang	Pada pasien remaja atau dewasa: pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) tetapi tidak ada tanda pneumonia berat termasuk SpO ₂ ≥ 93% dengan udara ruangan
Berat/pneumonia berat	Pada pasien remaja atau dewasa: pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) ditambah satu dari: frekuensi napas >30 x/menit, distress pernapasan berat atau status oksigenasi: SpO ₂ < 93% pada udara ruangan
Kritis	Pasien dengan Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), sepsis dan syok sepsis, atau kondisi lainnya yang membutuhkan alat penunjang hidup seperti ventilasi mekanik atau terapi vasopresor

remdesivir dibandingkan dengan standar perawatan, 4 RCT disaring dari 52 RCT dengan sampel total 7.324 pasien. Alat ukur yang digunakan pedoman GRADE Development Tool. Hasil yang didapatkan dengan kualitas bukti sedang, bahwa tidak ada mortality benefit dari penggunaan remdesivir dibandingkan kontrol (OR=0,92 (95% CI 0,79 hingga 1,07), p=0,30). Tingkat perbaikan klinis yang jauh lebih tinggi (OR=1,52 (95% CI 1,24 hingga 1,87), p<0,0001, kualitas bukti rendah) dan waktu perbaikan klinis yang lebih cepat (hazard ratio HR=1,28 (95% CI 1,12 hingga 1,46), p=0,0002, kualitas bukti sangat rendah) dari penggunaan remdesivir dibandingkan kontrol. Penurunan signifikan ditemukan pada risiko efek samping yang serius (RR=0,75 (95% CI 0,62 hingga 0,90), p=0,0003, kualitas bukti rendah); namun, tidak ada perbedaan yang ditemukan pada risiko gagal napas (RR=0,85 (95% CI 0,41

hingga 1,77), p=0,67, kualitas bukti sangat rendah) dengan remdesivir. Cost benefit analysis remdesivir menunjukkan biaya yang lebih tinggi tanpa mortality benefit (kualitas bukti sedang) dalam pengobatan Covid-19. Berdasarkan tinjauan tersebut, remdesivir tidak direkomendasikan untuk digunakan, terutama di negara dengan penghasilan rendah dan menengah ke bawah.²⁵

Perbandingan keluaran klinis dari remdesivir 5 hari dan 10 hari menunjukkan bahwa rejimen 5 hari menunjukkan efikasi yang sama dan efek samping serius yang lebih sedikit dibandingkan rejimen 10 hari. Remdesivir adalah pilihan terapi yang aman, dan rejimen 5 hari memiliki profil keamanan yang lebih baik daripada rejimen obat remdesivir 10 hari. Remdesivir menunjukkan efikasi pada pasien Covid-19 dengan memperpendek masa rawat inap di rumah sakit dan mengurangi jumlah pasien derajat

Tabel 5. Matriks Penggunaan Antivirus Covid-19 Berdasarkan Pedoman Penatalaksanaan Covid-19 pada Periode Maret 2020 – Desember 2022

Pedoman/Protokol	Pedoman Maret 2020			Pedoman Juli 2020, Protokol Agustus 2020			Pedoman Desember 2020			Pedoman Agustus 2021			Pedoman Januari 2022		
Derajat Keparahan	Gejala ringan	Gejala Sedang	Gejala Berat	Derajat Ringan	Derajat Sedang	Derajat Berat atau Kritis	Derajat Ringan	Derajat Sedang	Derajat Berat atau Kritis	Derajat Ringan	Derajat Sedang	Derajat Berat atau Kritis	Derajat Ringan	Derajat Sedang	Derajat Berat atau Kritis
Anti Virus															
Lopinavir+Ritonavir	x	x	x	✓	✓ ⁺	✓	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Oseltamivir	✓ ⁻	✓	✓	✓	✓ ⁺	✓	✓	x	x	x	x	x	x	x	x
Favipiravir	✓ [*]	✓ ^L	✓ ^L	✓ ₀	✓ ^L	✓ ^L	✓ ^L	✓ ^L	✓ ^L	✓ ^L	✓ ⁷	✓ ¹⁰	✓ ^L	x	x
Remdesivir	x	x	x	x	✓ ⁺¹³	✓ ¹³	x	✓ ¹⁰	✓ ¹⁰	x	✓	✓	x	✓	✓
Molnupiravir	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	✓ ⁵	✓ ⁵	✓ ⁵
Nirmatrelvir/Ritonavir	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	✓ ⁵	✓ ⁵	✓ ⁵

keterangan

✓ Antivirus diberikan; x Antivirus tidak diberikan

✓⁻ Antivirus diberikan bila diperlukan

✓⁺ Antivirus diberikan bersamaan dengan:

- klorokuin fosfat 500 mg/12 jam oral (untuk 5-7 hari) atau hidroksiklorokuin (sediaan yg ada 200 mg) hari pertama 400 mg/12 jam/oral, selanjutnya 400 mg/24 jam/oral (untuk 5-7 hari)
- azitromisin 500 mg/24 jam per iv atau per oral (untuk 5-7 hari) atau sebagai alternatif levofloksasin dapat diberikan apabila curiga ada infeksi bakteri: dosis 750 mg/24 jam per iv atau per oral (untuk 5-7

✓¹³ Antivirus diberikan selama 9 - 13 hari

✓¹⁰ Antivirus diberikan selama 5 hari, dan dapat diperpanjang hingga hari ke-10

✓⁷ Antivirus diberikan selama 5 hari, dan dapat diperpanjang hingga hari ke-7

✓⁵ Antivirus diberikan selama 5 hari

Dosis Antivirus

- Kombinasi lopinavir+ritonavir (Aluvia) 2 x 400/100 mg selama 10 hari
- Oseltamivir 2 x 75 mg per oral selama 5 - 7 hari (Pedoman Maret 2020 tidak menentukan harinya)
- Favipiravir diberikan selama 5 hari
 - ✓^{*} Bila diperlukan, favipiravir (Avigan) 600 mg/12 jam oral selama 5 hari
 - ✓_o Favipiravir (Avigan) 600 mg/12 jam oral selama 5 hari
 - ✓^L Favipiravir *loading dose* 1600 mg/12 jam oral hari ke 1 dan hari selanjutnya 2 x 600 mg (hari ke 2-5)
- Remdesivir 200 mg IV drip/3 jam (hari ke-1), dilanjutkan 1 x 100 mg IV drip hari ke 2-5 atau hari ke 2-10
- Molnupiravir (sediaan 200 mg, oral), 800 mg/12 jam
- Nirmatrelvir/Ritonavir (sediaan 150 mg/100 mg dalam bentuk kombinasi), Nirmatrelvir 2 tablet/12 jam, Ritonavir 1 tablet/12 jam

penyakit sedang hingga derajat penyakit berat yang membutuhkan tingkat dukungan pernapasan yang lebih tinggi.^{8,26–29} Dengan tingginya harga remdesivir, maka remdesivir tidak digunakan pada pasien Covid-19 derajat ringan.^{24,30} Remdesivir dianggap sebagai obat antivirus potensial.^{31,32} Remdesivir telah direkomendasikan oleh Food and Drug Administration (FDA) Amerika Serikat untuk pasien Covid-19 yang mendapat perawatan di rumah sakit. Remdesivir menunjukkan efek penghambatan pada SARS-CoV-2, baik secara in vitro maupun pada model hewan. Namun, hasil bertentangan juga dilaporkan di berbagai negara, misalnya Tiongkok. Perbedaan ini dapat terjadi karena desain studi yang bervariasi, hal genetik dan durasi rejimen pengobatan (5 atau 10 hari).^{26,33–35}

Dosis remdesivir: hari ke-1, 200 mg iv sekali sehari (loading dose); selanjutnya hari ke-2 sampai ke-5 atau sampai hari ke-10 diberikan 100 mg iv sekali sehari (maintenance dose).³⁶

Paxlovid

Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) adalah antivirus kombinasi nirmatrelvir (inhibitor protease generasi ke dua) dan ritonavir.¹¹ Berdasarkan analisis interim uji klinis fase 2/3 penelitian EPIC-HR (Evaluation of Protease Inhibition for Covid-19 in High-Risk Patients), nirmatrelvir/ritonavir secara bermakna mengurangi angka rawat inap dan kematian. Penelitian EPIC-HR merupakan uji klinis acak, tersamar ganda yang melibatkan pasien Covid-19 rawat jalan yang berisiko tinggi mengalami perburukan dan membutuhkan rawat inap. Studi ini menunjukkan nirmatrelvir/Ritonavir dapat mengurangi risiko perburukan hingga rawat inap dan kematian sebesar 89% dibandingkan dengan plasebo.³⁷

Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) dalam bentuk sediaan kombo 150 mg/100 mg. Dosis nirmatrelvir 2 tablet per 12 jam, ritonavir 1 tablet per 12 jam, diberikan selama 5 hari.³⁶

Molnupiravir

Molnupiravir merupakan prodrug analog ribonukleusida yang secara cepat dikonversi menjadi senyawa hydroxycytidine di dalam plasma, dengan aktivitas antivirus yang potensial terhadap berbagai virus RNA.¹¹ Setelah pemberian molnupiravir oral, akan dimetabolisme menjadi bentuk trifosfat. Gugus trifosfat pada senyawa ini akan berkompetisi dengan RNA polimerase dari virus dan inaktivasi transkripsi RNA, produksi RNA dan replikasi RNA virus.^{11,36} Studi praklinis menunjukkan molnupiravir memiliki aktivitas antiviral terhadap coronavirus. Studi uji coba Fase 2a yang mengevaluasi keamanan, tolerabilitas, dan kemanjuran antivirus molnupiravir dalam terapi Covid-19 yang melibatkan 202 pasien bergejala dan terkonfirmasi Covid-19 melalui PCR. Luaran berupa aktivitas antiviral, keamanan dan tolerabilitas diukur selama 28 hari pasca pemberian molnupiravir. Pasien yang mendapatkan 800 mg molnupiravir secara bermakna memiliki waktu klirens RNA virus di swab nasofaring yang lebih cepat dibandingkan pasien yang mendapatkan plasebo (median 14 hari dan 27 hari, $p = 0.001$). Pengukuran viral load pada hari ke-5 pasca pemberian obat juga menunjukkan viral load yang lebih rendah pada kelompok molnupiravir dibandingkan plasebo. Molnupiravir memiliki keamanan dan tolerabilitas yang baik.^{38,39}

Berdasarkan tinjauan pustaka sistematis untuk mengetahui efikasi dan keamanan molnupiravir pada pasien Covid-19, molnupiravir merupakan antivirus oral pertama yang menunjukkan efikasi yang signifikan dalam mengurangi rawat inap atau kematian pada kasus Covid-19 ringan.⁴⁰

Dosis molnupiravir adalah 800 mg per 12 jam, selama 5 hari.³⁶

Nirmatrelvir/ritonavir dan molnupiravir diberikan untuk pasien Covid-19 yang berisiko tinggi menjadi perburukan atau

berat, misal untuk kondisi pasien diabetes mellitus tipe 1, 2, keganasan, penyakit serebrovaskular, gagal ginjal kronis, penyakit hati kronik (sirosis, penyakit perlemakan hati non-alkohol, penyakit hati alkoholik, hepatitis autoimun), penyakit paru kronis, penyakit jantung (hipertensi, gagal jantung, penyakit arteri koroner, kardiomiopati), dan obesitas.³⁶

Pedoman Tata Laksana Antivirus Covid-19 di Indonesia

Pedoman tata laksana pengendalian Covid-19 dengan penggunaan antivirus di Indonesia berdasar pada roadmap, blueprint serta living guideline WHO berbasis bukti.

1. Informatorium Obat Covid-19 di Indonesia (Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia-Maret 2020) dan Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Covid-19 (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia-April 2020)

Pada 4 Februari 2020, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia menetapkan infeksi SARS-CoV-2 sebagai wabah, dan pada Maret 2020 dikeluarkan Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Covid-19, dengan definisi kasus Pasien dalam Pengawasan (PDP), Orang Dalam Pemantauan (ODP), Orang Tanpa Gejala (OTG), dan kasus konfirmasi.^{15,41}

Diagnosis Covid-19 ditegakkan secara komprehensif dan holistik melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, serta pemeriksaan penunjang. Pedoman ini juga mengklasifikasikan gejala infeksi Covid-19 (tabel 1).^{15,41}

Pemerintah Republik Indonesia, dalam hal ini ditetapkan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan mengeluarkan panduan sebagai pedoman dalam penanganan Covid-19 yang ke satu pada Maret 2020. Strategi penanganan Covid-19 mulai dipetakan oleh Badan POM, salah satunya penelusuran obat potensial untuk Covid-19. Saat pedoman BPOM tentang informatorium obat Covid-19 di Indonesia akan diterbitkan, belum ditemukan

obat yang terbukti secara klinis mengobati Covid-19.^{42,43} Namun obat potensial sudah digunakan pada terapi Covid-19 di berbagai negara seperti Tiongkok, Taiwan, dan Jepang. Obat potensial, khususnya antivirus yang digunakan untuk mengobati penyakit Covid-19 tersebut tercantum pada pedoman tata laksana Maret 2020 dan saat itu masih dalam tahap uji, yaitu remdesivir, favipiravir, klorokuin, hidroksiklorokuin, lopinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir dengan interferon beta.^{44,45} Pada bulan Maret 2020, ketersediaan obat antivirus di Indonesia dan sudah terdaftar yaitu oseltamivir.

Antivirus yang digunakan pada pedoman tata laksana Maret/April 2020 (dosis tertera di tabel 5) untuk derajat ringan, derajat sedang, dan derajat berat adalah oseltamivir atau favipiravir.¹⁵

2. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Covid-19 dan Protokol Tata Laksana Covid-19 (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia-Juli/Agustus 2020) serta Pedoman Tata Laksana Covid-19 ke 2 (PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, dan IDAI-Agustus 2020)

Jumlah kasus meningkat dengan cepat, dan dalam waktu singkat telah menyebar ke banyak negara. Saat pedoman tata laksana Juli 2020 akan diterbitkan, case fatality rate di Indonesia mencapai 4,8%. Perkembangan pandemi yang cepat, membuat Kementerian Kesehatan Republik Indonesia memperbarui pedoman tata laksana pada bulan Juli 2020 dan mencabut pedoman sebelumnya.^{20,46}

Pada saat pedoman tata laksana Juli 2020 akan diluncurkan, obat spesifik untuk terapi Covid-19 masih belum ada. Terapi lebih ditujukan untuk terapi simptomatis dan suportif. Terdapat kebaruan pada pedoman tata laksana Juli 2020 antara lain penggunaan dua antivirus yaitu lopinavir/ritonavir dan remdesivir, yang semula di pedoman sebelumnya (Maret/April 2020) hanya ada dua antivirus oseltamivir dan favipiravir.

Dengan demikian terdapat penggunaan empat antivirus pada pedoman tata laksana Juli 2020. Selain itu, kebaruan lainnya adalah adanya terapi untuk pasien Covid-19 dengan komorbid atau komplikasi.

Pada pedoman tata laksana Juli 2020 ditetapkan definisi operasional baru untuk kasus Covid-19, yaitu suspek, probable, dan konfirmasi; dengan demikian istilah ODP, PDP, dan OTG tidak berlaku lagi.²⁰

Protokol pada pedoman tata laksana Covid-19 Juli 2020 membagi kasus berdasarkan tingkat keparahan dan manifestasi klinis yang berhubungan dengan infeksi Covid-19 (tabel 2).

Antivirus yang digunakan pada pedoman tata laksana Juli/Agustus 2020 (dosis tertera di tabel 5):

- derajat ringan: oseltamivir, atau kombinasi lopinavir/ritonavir, atau favipiravir
- derajat sedang: oseltamivir, atau kombinasi lopinavir/ritonavir, atau favipiravir atau remdesivir

Penggunaan antivirus pada derajat sedang dikombinasikan dengan:

a. Klorokuin fosfat 500 mg/12 jam oral (untuk 5-7 hari) atau hidroksiklorokuin (sediaan yg ada 200 mg) hari pertama 400 mg/12 jam/oral, selanjutnya 400 mg/24 jam/oral (untuk 5-7 hari), ditambah

b. Azitromisin 500 mg/24 jam per iv atau per oral (untuk 5-7 hari) atau sebagai alternatif levofloksasin dapat diberikan apabila curiga ada infeksi bakteri: dosis 750 mg/24 jam per iv atau per oral (untuk 5-7 hari), ditambah salah satu dari antivirus

- derajat berat atau kritis: oseltamivir, kombinasi lopinavir/ritonavir atau favipiravir atau remdesivir.²⁰

3. Pedoman Tata Laksana Covid-19 ke 3 (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI), Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskuler Indonesia (PERKI), Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI), Perhimpunan

Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia (PERDATIN) dan Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI)-Desember 2020)

Kasus Covid-19 hingga Desember 2020 terus bertambah, dan pada tanggal 31 Desember 2020 kasus terkonfirmasi positif di Indonesia sebanyak 743.196 kasus, jumlah meninggal 22.138 kasus, dan jumlah sembuh 611.097 kasus.⁴⁷

Dengan belum berakhirnya pandemi, maka 5 (lima) organisasi profesi kedokteran kembali menerbitkan pedoman tata laksana Covid-19 ke-3, penggunaan antivirus Covid-19 pada periode ini berubah berbasis bukti terkini.

Kasus Covid-19 diklasifikasikan menjadi kasus suspek, kasus probable, dan kasus konfirmasi dengan derajat gejala yaitu tanpa gejala, gejala ringan, gejala sedang, gejala berat, dan kritis. Penetapan klasifikasi dilakukan oleh tenaga kesehatan berdasarkan manifestasi klinis dan/atau pemeriksaan pendukung di fasilitas pelayanan kesehatan. Tidak ada perbedaan antara pedoman Juli dan Desember baik untuk definisi operasional, maupun tingkat keparahan penyakit (tabel 2).⁴⁷

Kombinasi dari lopinavir/ritonavir sudah tidak digunakan di pedoman Desember 2020 karena BPOM telah mencabut emergency use authorization. Hasil uji klinis lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg per oral 2 x sehari dengan durasi 14 hari tidak menunjukkan perbaikan klinis bermakna dibandingkan pengobatan standar pasien Covid-19 di Tiongkok.^{13,48-50} Uji coba acak terkontrol, label terbuka, standar perawatan ditambah lopinavir-ritonavir (masing-masing 400 mg dan 100 mg) per oral selama 10 hari atau sampai keluar rumah sakit antara 19 Maret 2020 hingga 29 Juni 2020, sejumlah 1.616 pasien secara acak menerima lopinavir-ritonavir dan 3.424 pasien menerima perawatan biasa. Pada pasien Covid-19 yang dirawat di rumah sakit, lopinavir-ritonavir tidak memberikan perbedaan signifikan dengan penurunan

angka kematian dalam 28 hari, lama tinggal di rumah sakit, atau risiko berlanjut ke ventilasi mekanis invasif atau kematian. Temuan ini tidak mendukung penggunaan lopinavir-ritonavir untuk pengobatan pasien Covid-19 yang dirawat di rumah sakit.⁵¹ Pasien dengan lopinavir/ritonavir mengalami efek samping pada gejala gastrointestinal, dan fungsi ginjal yang dapat memperburuk penyakit, sehingga pengobatan lopinavir/ritonavir perlu dipertimbangkan secara hati-hati dalam hal risiko dan efikasi.^{13,48-50}

Antivirus yang digunakan pada pedoman tata laksana Desember 2020 (dosis tertera di tabel 5):

- derajat ringan: oseltamivir atau favipiravir
- derajat sedang, derajat berat dan kritis: favipiravir atau remdesivir.⁴⁷

4. Manajemen Klinis Tata Laksana Covid-19 di Fasilitas Pelayanan Kesehatan (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia-Agustus 2021)

Untuk menangani pasien dengan tata kelola klinis optimal dan efektif, salah satu strateginya dengan diluncurkannya pedoman baru pada Agustus 2021. Terdapat perbedaan klasifikasi kasus pada pedoman tata laksana agustus 2021 bila dibandingkan dengan pedoman sebelumnya (Desember 2020). Kasus Covid-19 diklasifikasikan menjadi kasus suspek, kasus probable, dan kasus konfirmasi dengan derajat gejala yaitu tanpa gejala/asintomatis, gejala ringan, gejala sedang, gejala berat, dan kritis (tabel 3).^{3,52}

Penggunaan antivirus pada pedoman tata laksana inipun berubah, yaitu dikeluarkannya oseltamivir dari pedoman Agustus 2021. Oseltamivir digunakan sebagai antivirus Covid-19 baik pada pedoman tata laksana Maret 2020, Juli 2020, maupun Desember 2020, namun tidak digunakan pada tata laksana Agustus 2021 karena berdasarkan bukti yang tersedia, oseltamivir tidak efektif untuk pasien Covid-19.^{53,54} Berdasarkan studi

tinjauan sistematis dan meta-analisis tentang efikasi dan keamanan oseltamivir untuk terapi Covid-19 dengan menggunakan pedoman PRISMA, dan protokol apriori yang terdaftar di PROSPERO (CRD42021270821), tidak terdapat perbedaan signifikan kelangsungan hidup antara semua kategori oseltamivir dan kelompok pembandingan. Tingkat respons virologi tidak mendukung oseltamivir, namun, parameter keamanan elektrokardiografi teramati lebih baik pada kelompok oseltamivir.⁵⁵

Antivirus yang digunakan pada pedoman tata laksana Agustus 2021 (dosis tertera di tabel 5):

- derajat ringan: favipiravir
- derajat sedang, derajat berat atau kritis: favipiravir atau remdesivir.⁵²

5. Pedoman Tata Laksana Covid-19 (PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, dan IDAI-Januari 2022)

Perkembangan dalam penanganan Covid-19 mendorong diluncurkannya pedoman baru pada Januari 2022 yang disusun berdasarkan rekomendasi WHO. Pada pedoman tata laksana Januari, 2022 kasus Covid-19 diklasifikasikan menjadi kasus suspek, kasus probable, dan kasus konfirmasi dengan derajat gejala yaitu tanpa gejala, gejala ringan, gejala sedang, gejala berat/pneumonia berat, dan kritis. Penetapan klasifikasi dilakukan oleh tenaga kesehatan berdasarkan manifestasi klinis dan/atau pemeriksaan pendukung di fasilitas pelayanan kesehatan (tabel 4).³⁶

Pedoman tata laksana Januari 2022, menambahkan dua obat antivirus yang baru sebagai pilihan sesuai indikasi dan ketersediaan yaitu molnupiravir dan nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid). Kedua obat ini sudah dipakai sebagai obat antivirus untuk Covid-19 di berbagai negara. Dengan demikian terdapat penggunaan empat antivirus pada pedoman tata laksana Januari 2022.³⁶

Antivirus yang digunakan pada pedoman tata laksana Januari 2022 (dosis tertera di tabel 5):

- derajat ringan: favipiravir atau molnupiravir atau kombinasi nirmatrelvir/ritonavir sesuai dengan ketersediaan obat di fasyankes masing-masing

- derajat sedang dan derajat berat atau kritis: remdesivir 200 mg

Apabila Remdesivir tidak tersedia maka pemberian antivirus disesuaikan dengan ketersediaan obat di fasyankes masing-masing, dengan pilihan sebagai berikut: favipiravir atau molnupiravir atau kombinasi nirmatrelvir/ritonavir³⁶

Perubahan Penggunaan Antivirus dalam Pedoman Tata Laksana Covid-19

Dinamika dalam penggunaan antivirus pada pedoman tata laksana Covid-19 periode Maret 2020 hingga Desember 2022 di Indonesia tertera pada tabel 5. Pedoman/protokol terapi yang efektif telah menjadi kebutuhan utama saat ini. Pedoman tata laksana antivirus untuk terapi Covid-19 di Indonesia, senantiasa berubah dan merupakan living guideline berdasarkan rekomendasi WHO. Antivirus yang pernah digunakan periode Maret 2020-Desember 2022 untuk terapi Covid-19 di Indonesia adalah oseltamivir dan kombinasi lopinavir/ritonavir, namun berdasarkan bukti terkini maka kedua rejimen tersebut sudah tidak digunakan.

Berdasarkan living guideline Juli 2022, WHO memberikan rekomendasi kuat untuk antivirus oral kombinasi nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid), sebagai pilihan terapi terbaik untuk pasien Covid-19 ringan dan sedang yang memiliki risiko tinggi untuk berkembang menjadi penyakit parah. WHO memperbarui rekomendasinya untuk remdesivir, dan menyarankan penggunaan remdesivir pada pasien Covid-19 ringan atau sedang yang berisiko tinggi dirawat di rumah sakit. Rekomendasi penggunaan remdesivir pada pasien Covid-19 yang parah atau kritis saat ini sedang ditinjau.

Kekuatan dan Keterbatasan

Penggunaan antivirus Covid-19 dalam review ini dipetakan berdasarkan pedoman penatalaksanaan Covid-19 pada periode Maret 2020-Desember 2022. Dosis antivirus serta penggunaan obat kombinasi serta obat-obatan lainnya yang digunakan sesuai pedoman, tidak dipertimbangkan.

Review ini hanya mempertimbangkan pasien dewasa dan lansia, sedangkan pasien anak, neonatus, serta ibu hamil dan menyusui, pasien kondisi khusus lainnya, tidak dipertimbangkan. Penelitian lebih lanjut pada populasi pasien khusus akan dapat memberikan manfaat ilmiah.

Simpulan

Pedoman tata laksana antivirus Covid-19 periode Maret 2020-Desember 2022 di Indonesia, sudah berganti sebanyak lima kali berdasarkan rekomendasi WHO berbasis bukti terkini. Antivirus yang digunakan saat ini adalah favipiravir, molnupiravir, kombinasi nirmatrelvir/ritonavir, dan remdesivir. Pedoman tata laksana khususnya dalam penggunaan antivirus untuk terapi Covid-19 selalu dievaluasi dan disempurnakan agar tetap update dapat dipergunakan oleh seluruh tenaga kesehatan dalam memberikan pelayanan yang terbaik dan berkualitas.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada pihak-pihak yang memberikan kontribusi, pengecekan tata bahasa, pemeriksaan isi naskah, komentar perbaikan dan saran penulisan.

Pendanaan

Penulisan artikel ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (authorship), dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, et al. Update on Covid-19, 10-2020. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(4):1-48.
2. Mohapatra RK, Mishra S, Azam M, Dhama K. Covid-19, WHO guidelines, pedagogy, and respite. *Open Med*. 2021;16(1):491-493. doi:10.1515/med-2021-0266
3. World Health Organization. WHO Coronavirus (Covid-19) Dashboard. [diunduh 1 Januari 2023]. Tersedia dari: <https://covid19.who.int/>
4. Indonesia Covid-19 Beranda [diunduh 3 Januari 2023]. Tersedia dari: <https://covid19.go.id/>
5. Lin SN, Rui J, Chen QP, Zhao B, Yu SS, Li YZ, et al. Effectiveness of potential antiviral treatments in Covid-19 transmission control: a modelling study. *Infect Dis Poverty*. 2021;10(1):1-17. doi:10.1186/s40249-021-00835-2
6. Djaafara BA, Whittaker C, Watson OJ, Verity R, Brazeau NF, Widyastuti, et al. Quantifying the dynamics of Covid-19 burden and impact of interventions in Java, Indonesia. *medRxiv*. ;2020(September):2020.10.02.20198663. <https://doi.org/10.1101/2020.10.02.20198663>
7. WHO. WHO Therapeutics and Covid-19: Living Guideline. World Health Organization. 2022;(July):128. [diunduh 3 Desember 2022]. Tersedia dari: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.3>
8. Rochwerg B, Agoritsas T, Lamontagne F, Leo YS, Macdonald H, Agarwal A, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*. 2020;370:m3379. doi:10.1136/bmj.m3379
9. WHO. A Coordinated Global Research Roadmap: 2019 Novel Coronavirus.; 2020. [diunduh 3 Desember 2022]. Tersedia dari: <https://www.who.int/publications/m/item/a-coordinated-global-research-roadmap>
10. WHO. R&D Blueprint Covid-19. 2020 [diunduh 3 Desember 2021]. Tersedia dari: <https://www.who.int/teams/blueprint/covid-19>
11. Structures FS, Safety C, Formula M, Weight M. [diunduh 3 Desember 2021]. Tersedia dari: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/>
12. Sur M, Lopez MJ, Baker MB. Oseltamivir. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.[diunduh 12 Desember 2021]. Tersedia dari <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539909/>
13. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia HK.01.07/MENKES/413/2020 tentang Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Corona Virus Disease 2019 (Covid-19). Published online 2020.
14. Tinku J. Pulmonologist'S Consensus on Covid-19, 2nd Edition. *Int Pulmonologists Consens Covid 19*. 2020;2(April):1-72.
15. Badan Pengawasan Obat dan Makanan. Informatorium Obat Covid-19.BPOM, Jakarta; 2020. [diunduh 12 Desember 2021]. Tersedia dari <https://pionas.pom.go.id/info-bpom/informatorium-obat-covid-19>
16. Agrawal U, Raju R, Udwadia ZF. Favipiravir: A new and emerging antiviral option in Covid-19. *Med J Armed Forces India*. 2020;76(4):370-376. doi:10.1016/j.mjafi.2020.08.004
17. Ivashchenko AA, Dmitriev KA,

- Vostokova NV, Azarova VN, Blinow AA, Egarova AN, et al. AVIFAVIR for Treatment of Patients With Moderate Coronavirus Disease 2019 (Covid-19): Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2021;73(3):531-534. doi:10.1093/cid/ciaa1176
18. Hassanipour S, Arab-Zozani M, Amani B, Heidarzad F, Fathalipour M, Martinez-de-Hoyo R. The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of Covid-19: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Sci Rep*. 2021;11(1):1-11. doi:10.1038/s41598-021-90551-6
 19. Oktarini R, Rahmasari R, Sauriasari R. Safety of Favipiravir for Treatment of Covid-19 : Latest Systematic Review Keamanan Favipiravir untuk Terapi Covid-19 : Tinjauan Sistematis Terbaru. 2022;42(1).
 20. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI);, Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskuler Indonesia (PERKI);, Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI);, Perhimpunan Dokter Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia (PERDATIN), Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI). Pedoman Tatalaksana COVID-19 Agustus 2020 Edisi 2. Jakarta; 2020.
 21. Li Y, Xie Z, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, et al. Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in Adult Patients with Mild/Moderate Covid-19: An Exploratory Randomized Controlled Trial. *Med*. 2020;1(1):105-113.e4. doi:10.1016/j.medj.2020.04.001
 22. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Woolner E, Perry JK, Feng JY, Porter DP, et al. Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency. *J Biol Chem*. 2020;295(20):6785-6797. doi:10.1074/jbc.RA120.013679
 23. Al-abdoun A, Bizanti A, Barbarawi M, Jabri A, Kumar A. Remdesivir for the treatment of Covid-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Contemp Clin Trials* 101. 2021;106272(January).
 24. Jiang Y, Chen D, Cai D, Yi Y, Jiang S. Effectiveness of remdesivir for the treatment of hospitalized Covid-19 persons: A network meta-analysis. *J Med Virol*. 2021;93(2):1171-1174. doi:10.1002/jmv.26443
 25. Singh S, Khera D, Chugh A, Khera PS, Chugh VK. Efficacy and safety of remdesivir in Covid-19 caused by SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021;11(6). doi:10.1136/bmjopen-2020-048416
 26. Hong YN, Xu J, Sasa GBK, Zhou KX, Ding XF. Remdesivir as a broad-spectrum antiviral drug against Covid-19. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(1):541-548. doi:10.26355/eurev_202101_24426
 27. Shrestha DB, Budhathoki P, Khadka S, Shah PB, Pokharel N, Rashmi P. Favipiravir versus other antiviral or standard of care for Covid-19 treatment: a rapid systematic review and meta-analysis. *Virol J*. 2020;17(1):141. doi:10.1186/s12985-020-01412-z
 28. Varghese G, John R, Manesh A, Karthik R, Abraham O. Clinical management of Covid-19. *Indian J Med Res*. Published online 2020. doi:10.4103/ijmr.IJMR_957_20
 29. Eastman RT, Roth JS, Brimacombe KR, Simeonov A, Shen M, Patnaik S, et al. Remdesivir: A Review of Its Discovery and Development Leading to Emergency Use Authorization for Treatment of Covid-19. *ACS Cent Sci*. 2020;6(5):672-683. doi:10.1021/acscentsci.0c00489
 30. Institute for Clinical and Economic Review. ICER Provides First Update

- to Pricing Models for Remdesivir as a Treatment for Covid-19.
31. Jeck J, Jakobs F, Kron A, Franz J, Cornely OA, Kron F. A cost of illness study of Covid-19 patients and retrospective modelling of potential cost savings when administering remdesivir during the pandemic “first wave” in a German tertiary care hospital. *Infection*. 2022;50(1):191-201. doi:10.1007/s15010-021-01685-8
 32. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497-511. doi:10.1056/nejmoa2023184
 33. Liu W, Zhou P, Chen K, Ye Z, Liu F, Li X, et al. Efficacy and safety of antiviral treatment for Covid-19 from evidence in studies of SARS-CoV-2 and other acute viral infections: a systematic review and meta-analysis. *Can Med Assoc J*. 2020;192(27):E734-E744. doi:10.1503/cmaj.200647
 34. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813-1826. doi:10.1056/nejmoa2007764
 35. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1827-1837. doi:10.1056/nejmoa2015301
 36. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI);, Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskuler Indonesia (PERKI);, Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI);, Perhimpunan Dokter Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia (PERDATIN), Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI). Pedoman Tatalaksana COVID-19 Januari 2022 Edisi 4. Jakarta. 2022.
 37. Hammond J, Leiser-tebbe h, Gardener A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al; EPIC-HR Investigators. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;386(15):1397-1408. doi: 10.1056/NEJMoa2118542.
 38. Fischer W, Eron JJ, Holman W, Cohen MS, Fang L, Szewczyk LJ, et al. Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for Covid-19. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci*. Published online 2021. doi:10.1101/2021.06.17.21258639
 39. Ridgeback Biotherapeutics, LP. Safety, Tolerability and Efficacy of Molnupiravir (EIDD-2801) to Eliminate Infectious Virus Detection in Persons With Covid-19 [diunduh pada 15 Desember 2022] Tersedia dari: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04405570>
 40. Kumar A, Singh A, Singh R, Misra A. Since January 2020 Elsevier has created a Covid-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus Covid- 19 . The Covid-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company’s public news and information. 2020;(January).
 41. Kementerian Kesehatan RI. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (Covid-19) Revisi ke-5. Jakarta. 2020;5(2):1-214.
 42. Frediansyah A, Tiwari R, Sharun K, Dhama K, Harapan H. Antivirals for Covid-19: A critical review. *Clin Epidemiol Glob Heal*. 2021;9(July 2020):90-98. doi:10.1016/j.cegh.2020.07.006
 43. Okoli GN, Rabbani R, Al-Juboori A, Copstein L, Askin N, Abou-Setta AM. Antiviral drugs for coronavirus disease 2019 (Covid-19): a systematic review with network meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2022;20(2):267-278. doi:10.1080/14787210.2021.1961579
 44. Badan Pengawas Obat dan Makanan

- Republik Indonesia. Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor HK 02.02.1.2.03.20.134 Tahun 2020 Tentang Penetapan Pedoman Obat dalam Penanganan Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). Published online 2020
45. Instiaty, Sri Darmayani IGAAP, Marzuki JE, Angelia F, William, Siane A, et al. Antiviral treatment of covid-19: A clinical pharmacology narrative review. *Med J Indonesia*. 2020;29(3):332-345. doi:10.13181/mji.rev.204652
46. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Buku Saku Protokol Tatalaksana Covid-19 Edisi ke-2. Jakarta. 2020.
47. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI);, Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskuler Indonesia (PERKI);, Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI);, Perhimpunan Dokter Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia (PERDATIN), Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI). Pedoman Tatalaksana COVID-19 Desember 2020 Edisi 3. Jakarta; 2020
48. Qomara WF, Pramanissa DN, Amalia SH, Purwadi F V, Zakiyah N. Effectiveness of remdesivir, lopinavir/ritonavir, and favipiravir for Covid-19 treatment: A systematic review. *Int J Gen Med*. 2021;14(August):8557-8571. doi:10.2147/IJGM.S332458
49. Amani B, Khanijahani A, Amani B, Hashemi P. Lopinavir / Ritonavir for Covid-19 : a Systematic Review and Meta-Analysis. 2021;19(10):246-257.
50. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1787-1799. doi:10.1056/nejmoa2001282
51. Horby PW, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Emberson J, et al. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with Covid-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2020;396(10259):1345-1352. doi:10.1016/S0140-6736(20)32013-4
52. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia HK.01.07/MENKES/5671/2021 tentang Manajemen Klinis Tata Laksana Covid-19. 2021;3:1-106.
53. Tan Q, Duan L, Ma Y, Wu F, Huang Q, Mao K, et al. Since January 2020 Elsevier has created a Covid-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus Covid- 19. The Covid-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company's public news and information . 2020;(January).
54. Chiba S. Effect of Early Oseltamivir on COVID-19-Suspected Outpatients without Hypoxia. 2020. doi:10.21203/rs.3.rs-33046/v1
55. Aliyu B, Raji YE, Chee HY, Wong MY, Sekawi ZB. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of oseltamivir (Tamiflu) in the treatment of Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). *PLoS One*. 2022;17(12 December):1-21. doi:10.1371/journal.pone.0277206
56. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia HK.01.07/MENKES/247/2020 tentang Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Covid-19. HK0107/MENKES/247/2020. Published online 2020.