



# Tinjauan Antivirus untuk Terapi COVID-19

**Johan Indra Lukito**

Medical Department, PT. Kalbe Farma Tbk. Jakarta, Indonesia

## ABSTRAK

COVID-19 merupakan penyakit yang disebabkan oleh *coronavirus* baru yang disebut SARS-CoV-2. Pada 11 Maret 2020, WHO mendeklarasikan COVID-19 sebagai pandemi global. Beberapa jenis antivirus diteliti potensinya sebagai terapi untuk COVID-19, di antaranya: oseltamivir, favipiravir, remdesivir, lopinavir+ritonavir, atazanavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, darunavir, umifenovir, dan baloxavir.

**Kata kunci:** Antivirus, COVID-19, SARS-CoV-2.

## ABSTRACT

COVID-19 is a disease caused by a new coronavirus called SARS-CoV-2. On March 11, 2020, WHO declared COVID-19 as a global pandemic. Several types of antivirals have been investigated for their potential as therapies for COVID-19, including: oseltamivir, favipiravir, remdesivir, lopinavir+ritonavir, atazanavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, darunavir, umifenovir, dan baloxavir. **Johan Indra Lukito. Review on Antivirus Therapy for COVID-19**

**Keywords:** Antivirus, COVID-19, SARS-CoV-2.

*Coronavirus disease 2019* (COVID-19) merupakan penyakit yang disebabkan oleh *coronavirus* baru yang disebut *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2, sebelumnya disebut 2019-nCoV), yang pertama kali diidentifikasi di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, RRC.<sup>1,2</sup> Penyakit ini pertama kali dilaporkan ke *World Health Organization* (WHO) pada 31 Desember 2019. Pada 30 Januari 2020, WHO menyatakan wabah COVID-19 sebagai darurat kesehatan global.<sup>1,2</sup> Pada 11 Maret 2020, WHO mendeklarasikan COVID-19 sebagai pandemi global.<sup>1</sup>

Beberapa jenis antivirus diteliti potensinya sebagai terapi untuk COVID-19, di antaranya:<sup>4-10</sup>

1. Oseltamivir
2. Favipiravir
3. Remdesivir
4. Lopinavir+ritonavir
5. Atazanavir
6. Nelfinavir
7. Saquinavir
8. Tipranavir
9. Darunavir
10. Umifenovir
11. Baloxavir

Berdasarkan buku panduan protokol

**Alamat Korespondensi** email: [johan.lukito@kalbe.co.id](mailto:johan.lukito@kalbe.co.id)

tatalaksana COVID-19 di Indonesia, antivirus jenis oseltamivir atau favipiravir dapat diberikan bagi pasien COVID dengan gejala ringan, sedang, berat, hingga kritis.<sup>5</sup> Jika tidak tersedia oseltamivir ataupun favipiravir, sebagai alternatif pilihan dapat diberikan kombinasi lopinavir + ritonavir (2 x 400/100 mg) selama 10 hari atau remdesivir 200 mg IV *drip*, dilanjutkan 1 x 100 mg IV, semua diberikan dalam durasi *drip* 3 jam, selama 9 - 13 hari.<sup>5</sup> Favipiravir tidak boleh diberikan pada wanita hamil atau yang merencanakan kehamilan.<sup>5,7</sup>

### Oseltamivir

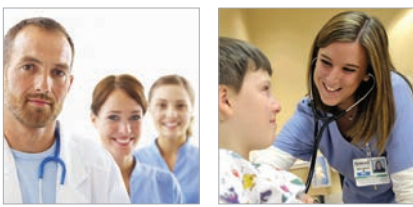
Oseltamivir merupakan antivirus golongan penghambat neuraminidase yang telah digunakan untuk pengobatan influenza.<sup>6,7</sup> Oseltamivir tidak menunjukkan aktivitas *in vitro* terhadap SARS-CoV.<sup>11</sup> Obat ini banyak digunakan di Cina namun belum ada bukti yang menunjukkan efektivitasnya untuk COVID-19.<sup>7</sup> Dosis oseltamivir dari berbagai uji klinik bervariasi, mencakup 300 mg PO, 75 mg PO sekali atau dua kali per hari, dan 4-6 mg/kg PO.<sup>7</sup> Pada *case series* retrospektif 99 pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit (RS) di Wuhan di mana 76% pasien tersebut mendapat antivirus, termasuk oseltamivir 75

mg/ 12 jam PO menunjukkan bahwa 58% pasien belum boleh pulang saat evaluasi, 31% pasien boleh pulang, dan 11% meninggal dunia.<sup>12</sup>

Oseltamivir direkomendasikan oleh Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) untuk terapi COVID-19 karena obat tersebut di Indonesia mudah diakses dan sudah diproduksi di dalam negeri.<sup>13</sup>

### Favipiravir

Favipiravir adalah antivirus spektrum luas yang menunjukkan aktivitas *in vitro* terhadap SARS-CoV-2.<sup>7,14</sup> Favipiravir disetujui di Jepang dan RRC untuk terapi influenza.<sup>7,14</sup> Favipiravir disetujui oleh pemerintah Cina untuk mengobati COVID-19.<sup>14</sup> Efikasi dan keamanan favipiravir untuk COVID-19 belum ditetapkan.<sup>7</sup> Favipiravir dikaitkan dengan pemanjangan interval QT jantung serta dikontraindikasikan pada ibu hamil atau wanita yang berencana hamil.<sup>5,7</sup> Favipiravir meningkatkan AUC (*Area Under the Curve*) *acetaminophen/paracetamol* dan *acetaminophen glucuronide* sebesar 20% dan 23%-34%.<sup>15</sup> Dengan demikian, apabila diberikan bersamaan dengan favipiravir, maka *acetaminophen/paracetamol* diberikan maksimal 3 g/hari.<sup>15</sup>



Penelitian Chen, *et al*,<sup>16</sup> yang membandingkan favipiravir (116 pasien) vs umifenovir (120 pasien) menunjukkan bahwa laju kesembuhan dalam 7 hari pada kelompok pasien yang diberi favipiravir lebih tinggi, namun tidak signifikan (61% vs 52%; p=0,14). Laju kesembuhan dalam 7 hari pada kelompok pasien pneumonia sedang yang diberi favipiravir lebih tinggi (71% vs 56%; p=0,02). Hal yang sama juga terjadi pada kelompok pasien pneumonia berat (6% vs 0%). Durasi penurunan demam dan batuk lebih pendek pada kelompok pasien yang diberi favipiravir (p <0,0001). Efek samping favipiravir yang paling sering berupa gangguan fungsi hati, gejala psikiatrik, gangguan pencernaan, dan peningkatan kadar asam urat serum.<sup>16</sup>

Cai, *et al*,<sup>17</sup> membandingkan efektivitas terapi COVID-19 dengan favipiravir (35 pasien) vs lopinavir+ritonavir (45 pasien). Hasilnya diperoleh bahwa durasi *viral clearance* lebih cepat pada kelompok favipiravir (median 4 vs 11 hari; p<0,001) dan durasi perbaikan hasil CT paru lebih cepat pada kelompok favipiravir (91% vs 62%; p=0,004). Efek samping lebih sedikit pada kelompok favipiravir (4 [11,43%] vs 25 [55,56%]; p <0,001). Pada kelompok favipiravir, dua pasien mengalami diare, satu mengalami cedera hati, dan satu memiliki pola makan yang buruk. Pada kelompok lopinavir+ritonavir: lima pasien diare, lima muntah, enam mual, empat dengan ruam, tiga dengan cedera hati, dan dua sesak dada dan palpitasi.<sup>17</sup>

Beberapa rejimen dosis favipiravir pada

protokol uji klinik:<sup>7</sup>

- 1600 mg dua kali/hari pada hari 1, kemudian 600 mg dua kali/hari setelahnya selama 7-14 hari.
- 1800 mg dua kali/hari pada hari 1, kemudian 600 mg tiga kali/hari sesudahnya hingga 14 hari.
- 1800 mg pada hari 1, kemudian 800 mg dua kali/hari pada hari 21 untuk pengobatan COVID-19 ringan.
- 1800 mg dua kali/hari pada hari 1, kemudian 1000 mg dua kali/hari pada hari 2-14.
- 1800 mg dua kali/hari pada hari 1, diikuti oleh 800 mg dua kali/hari pada hari 2-10.

**Remdesivir**

Remdesivir adalah antivirus spektrum luas yang menunjukkan aktivitas *in vitro* terhadap SARS-CoV-2, SARS-CoV, dan MERS-CoV.<sup>7,18,19</sup> Penelitian remdesivir pada monyet rhesus yang terinfeksi SARS-CoV-2 menunjukkan efikasi, namun tidak menurunkan *viral load* di hidung, mulut, dan rektum.<sup>20</sup> Efikasi dan keamanan remdesivir untuk COVID-19 belum ditetapkan. Pada 1 Mei 2020, *US Food and Drug Administration* (USFDA) mengeluarkan Otorisasi Penggunaan Darurat/ *Emergency Use Authorization* (EUA) penggunaan darurat remdesivir (RDV) untuk pengobatan pasien COVID-19 derajat berat yang dirawat di rumah sakit.<sup>7,8</sup> Jepang juga telah menyetujui remdesivir sebagai pengobatan untuk COVID-19 merujuk pada EUA USFDA.<sup>9</sup>

Remdesivir hanya digunakan untuk mengobati orang dewasa dan anak yang

dicurigai atau terkonfirmasi COVID-19 derajat berat yang didefinisikan sebagai: SpO<sub>2</sub> ≤ 94%, membutuhkan oksigen tambahan, ventilasi mekanik, atau oksigenasi membran ekstrakorporeal/ *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO). Remdesivir diberikan melalui infus intravena (IV).<sup>8-10</sup>

**Dosis remdesivir untuk berat badan 40 kg atau lebih<sup>10</sup>**

- Pasien yang memerlukan ventilasi mekanik dan/ atau ECMO  
Hari 1 dosis pemuatan: 200 mg IV diinfuskan selama 30-120 menit.  
Hari 2-10 dosis pemeliharaan: 100 mg IV/hari.

- Pasien yang tidak memerlukan ventilasi mekanik dan/ atau ECMO  
Hari 1 dosis pemuatan: 200 mg IV diinfuskan selama 30-120 menit.  
Hari 2-5 dosis pemeliharaan: 100 mg IV/hari.  
Jika perbaikan klinis tidak terjadi, perawatan dapat diperpanjang hingga 5 hari tambahan (total menjadi 10 hari)

**Dosis remdesivir untuk berat badan 3,5-40 kg<sup>10</sup>**

- Pasien yang memerlukan ventilasi mekanik dan/ atau ECMO  
Hari 1 dosis pemuatan: 5 mg/ kg IV diinfuskan selama 30-120 menit  
Hari 2-10 dosis pemeliharaan: 2,5 mg/ kg IV/hari.
- Pasien yang tidak memerlukan ventilasi

Tabel. Protokol tatalaksana farmakologis pasien terkonfirmasi COVID-19<sup>5,6</sup>

Tanpa Gejala	Gejala Ringan/ Tidak Berkompikasi/ Pneumonia Ringan	Gejala Sedang	Gejala Berat/ Pneumonia Berat	Kritis
<p><b>Vitamin C</b> (untuk 14 hari), dengan pilihan : Tablet Vitamin C <i>non-acidic</i> 500 mg/6-8 jam oral (untuk 14 hari) Tablet isap vitamin C 500 mg/12 jam oral (selama 30 hari) Multivitamin yang mengandung vitamin C 1-2 tablet /24 jam (selama 30 hari) Dianjurkan multivitamin yang mengandung vitamin C, B, E, Zink</p>	<p><b>Vitamin C</b> (14 hari) <b>Klorokuin Fosfat</b> 500 mg/12 jam PO (5 hari) ATAU <b>Hidroklorokuin</b> (sediaan yg ada 200 mg) 400 mg/24 jam PO (5 hari) <b>Azithromycin</b> 500 mg/24 jam PO (5 hari) dengan alternatif <b>Levofloksasin</b> 750 mg/24 jam (5 hari) <b>Antivirus</b> (bila perlu): Oseltamivir 75 mg/12 jam PO ATAU Favipiravir 600 mg/12 jam PO (5 hari) Pengobatan simtomatis, mis: parasetamol bila demam</p>	<p><b>Vitamin C</b> 200 – 400 mg/8 jam dalam 100 mL NaCl 0,9% IV drip habis dalam 1 jam <b>Klorokuin Fosfat</b> 500 mg/12 jam PO (5-7 hari) ATAU <b>Hidroklorokuin</b> (sediaan yg ada 200 mg) hari pertama 400 mg/12 jam PO, selanjutnya 400 mg/24 jam PO (5-7 hari) <b>Azithromycin</b> 500 mg/24 jam PO/IV (5-7 hari) dengan alternatif <b>Levofloksasin</b> 750 mg/24 jam PO/IV (5-7 hari) <b>Antivirus</b>: Oseltamivir 75 mg/12 jam PO ATAU Favipiravir <i>loading dose</i> 1600 mg/12 jam PO hari ke-1 dan selanjutnya 2 x 600 mg (hari ke 2-5) Pengobatan simtomatis</p>	<p><b>Vitamin C</b> 200 – 400 mg/8 jam dalam 100 mL NaCl 0,9% IV drip habis dalam 1 jam <b>Klorokuin Fosfat</b> 500 mg/12 jam PO (hari ke 1-3) dilanjutkan 250 mg/12 jam PO (hari ke 4-10) ATAU <b>Hidroklorokuin</b> 400 mg /24 jam PO (5 hari), cek EKG/3 hari <b>Azithromycin</b> 500 mg/24 jam (5 hari) atau <b>Levofloksasin</b> 750 mg/24 jam IV (5 hari) Bila ada sepsis yang diduga kuat karena ko-infeksi bakteri, pemilihan antibiotik disesuaikan dengan kondisi klinis, fokus infeksi, faktor risiko, hasil kultur pasien. <b>Antivirus</b>: Oseltamivir 75 mg/12 jam PO ATAU Favipiravir <i>loading dose</i> 1600 mg/12 jam PO hari ke-1 dan selanjutnya 2 x 600 mg (hari ke 2-5) <b>Vitamin B1</b> 1 ampul (100 mg/mL)/24 jam IV <b>Hidrokortison</b> 100 mg/24 jam IV (3 hari pertama) Pengobatan komorbid dan komplikasi yang ada Obat suportif lain</p>	



mekanik dan/ atau ECMO

Hari 1 dosis pemuatan: 5 mg/ kg mg IV diinfuskan selama 30-120 menit

Hari 2-5 dosis pemeliharaan: 2,5 mg/ kg IV/hari.

Jika perbaikan klinis tidak terjadi, perawatan dapat diperpanjang hingga 5 hari tambahan (total menjadi 10 hari)

diperoleh hasil bahwa remdesivir dapat mempersingkat pemulihan COVID-19 dari ± 15 hari menjadi 11 hari ( $p < 0,001$ ).<sup>22</sup> Mortalitas pada kelompok remdesivir vs plasebo: 8% vs 11,6% ( $p = 0,059$ ).<sup>7,22</sup>

Uji klinik yang disponsori Gilead yang membandingkan rejimen remdesivir 5 hari vs 10 hari dengan total 397 pasien tidak menemukan perbedaan antara dua durasi pengobatan remdesivir. Waktu untuk tercapainya perbaikan klinis pada 50% pasien pada kelompok rejimen 5 hari vs 10 hari :10 vs 11 hari. Pada hari 14, 129/200 pasien (64,5%) pada kelompok 5 hari dan 106/197 pasien (53,8%) pada kelompok 10 hari mencapai pemulihan klinis. Pasien yang mendapat remdesivir dalam 10 hari setelah onset gejala memiliki hasil yang lebih baik dibandingkan dengan yang diobati setelah lebih dari 10 hari onset gejala.<sup>7,23</sup> Dalam uji klinik tersebut, remdesivir umumnya ditoleransi dengan baik pada kedua kelompok pengobatan.<sup>7,23</sup> Efek samping yang paling umum (>10%) berupa mual dan gagal pernapasan akut.<sup>7,23</sup> Peningkatan enzim hati (ALT) tingkat 3 atau lebih terjadi pada 7,3% ( $n = 28/385$ ) pasien.<sup>7,23</sup> Tiga persen ( $n = 12/397$ ) pasien menghentikan pengobatan remdesivir karena peningkatan enzim hati.<sup>7,23</sup>

Data dari program *compassionate use* yang disponsori Gilead yang terdiri dari 53 orang pasien rawat inap COVID-19 dewasa dari berbagai lokasi di AS, Italia, Jepang, dll yang diberi remdesivir dengan rincian:<sup>24</sup>

- 40 pasien dapat rejimen remdesivir 10 hari penuh (200 mg IV pada hari 1, kemudian 100 mg IV pada hari 2-10)
- 10 pasien dapat remdesivir 5-9 hari
- 3 pasien dapat remdesivir < 5 hari.
- 30 pasien (57%) mendapat ventilasi mekanik & 4 pasien (18%) mendapat ECMO.

Hasil *follow-up* 18 hari setelah dosis pertama remdesivir menunjukkan 36 pasien (68%) menunjukkan perbaikan klinis berdasarkan status kebutuhan oksigen, 8 pasien (15%) memburuk, dan 7 pasien meninggal dunia (13%), termasuk 6 pasien yang mendapat ventilasi invasif.<sup>24</sup>

Efek samping (peningkatan enzim hati, diare, ruam, gangguan ginjal, hipotensi) dilaporkan dalam 32 pasien (60%); 12 pasien

(23%) memiliki efek samping yang serius (sindrom disfungsi organ multipel, syok septik, cedera ginjal akut, hipotensi); 4 pasien (8%) menghentikan obat karena efek samping.<sup>24</sup>

### Lopinavir + Ritonavir

Lopinavir + ritonavir (LPV/RTV) merupakan kombinasi antiretrovirus golongan penghambat protease HIV.<sup>7,24</sup> Lopinavir menunjukkan aktivitas *in vitro* terhadap SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV.<sup>7,24</sup> *National Institutes of Health* (NIH) dan *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) hanya merekomendasikan antivirus golongan penghambat protease HIV sebagai obat uji klinik dalam pengobatan COVID-19.<sup>7,24,25</sup> Dosis LPV 400 mg / RTV 100 mg PO diberikan dua kali/hari selama 10-14 hari untuk pasien COVID-19.<sup>7</sup>

Hasil penelitian Cao, *et al*, yang membandingkan LPV/RTV + perawatan standar (99 pasien) vs perawatan standar saja (100 pasien) menunjukkan waktu tercapainya perbaikan klinis yang sebanding ( $\pm 16$  hari pada kedua kelompok). Mortalitas dalam 28 hari secara numerik lebih rendah pada kelompok LPV/RTV (19,2% vs 25% pada populasi ITT; 16,7% vs 25% pada populasi ITT yang dimodifikasi). Pemberian LPV/RTV dalam 12 hari setelah onset gejala dikaitkan dengan waktu yang lebih singkat menuju perbaikan klinis. Tidak ada perbedaan signifikan dalam pengurangan *viral load*, durasi terdeteksinya RNA virus, durasi terapi oksigen, durasi rawat inap, atau waktu dari randomisasi pasien hingga kematian. Pemberian LPV/RTV dihentikan lebih awal pada 13 pasien karena efek samping. Efek samping gastrointestinal (mual, muntah, diare) lebih sering pada LPV/RTV.<sup>26</sup>

Huang, *et al*,<sup>27</sup> membandingkan LPV/RTV (12 pasien) vs *chloroquine* (10 pasien) pada pasien COVID-19. Hasilnya semua pasien yang diobati dengan *chloroquine* memiliki hasil RT-PCR negatif untuk SARS-CoV-2 pada hari ke-13 dan pulang dari RS pada hari ke-14; 11/12 pasien (92%) yang diobati dengan LPV/RTV negatif untuk SARS-CoV-2 pada hari ke-14 dan hanya 6/12 (50%) yang dikeluarkan dari rumah sakit pada hari ke-14. *Chloroquine* dikaitkan dengan waktu yang lebih singkat untuk konversi RT-PCR dan pemulihan lebih cepat daripada LPV/RTV. Namun, penelitian ini memiliki jumlah pasien yang terbatas dan median waktu dari

### Modifikasi Dosis Remdesivir<sup>10</sup>

Pasien dengan gangguan ginjal

- Farmakokinetik belum dievaluasi pada pasien dengan gangguan ginjal
- Penggunaan pada pasien dengan gangguan ginjal didasarkan pada pertimbangan potensi risiko dan manfaat
- eGFR  $\geq 30$  mL/menit: Tidak perlu penyesuaian dosis
- eGFR <30 mL/menit: Tidak dianjurkan kecuali potensi manfaatnya melebihi potensi risiko

Pasien dengan gangguan hati

- Belum dievaluasi; tidak diketahui jika penyesuaian dosis diperlukan
- Gunakan hanya jika potensi manfaat lebih besar daripada risiko

Hasil penelitian Wang, *et al*,<sup>21</sup> yang membandingkan remdesivir (158 pasien) vs plasebo (79 pasien) pada pasien COVID-19 berat menunjukkan bahwa durasi menjadi sembuh tidak berbeda signifikan pada kedua kelompok (21 hari vs 23 hari). Mortalitas juga tidak berbeda signifikan pada kedua kelompok (14 vs 13%). Remdesivir tidak menurunkan *viral load* SARS-CoV-2 secara bermakna pada sampel nasofaring, orofaring, dan sputum.<sup>21</sup> Efek samping dilaporkan di 102(66%)/155 penerima remdesivir vs 50(64%)/78 penerima plasebo.<sup>21</sup> Efek samping remdesivir yang paling umum: konstipasi, hipoalbuminaemia, hipokalemia, anemia, trombositopenia, dan peningkatan bilirubin total.<sup>21</sup> Remdesivir dihentikan lebih awal karena efek samping pada 18 (12%) pasien vs 4 (5%) pasien penerima plasebo.<sup>21</sup> Sebagai catatan, pendaftaran pasien dihentikan sebelum mencapai jumlah yang ditentukan sebelumnya, sehingga tidak memiliki *power* yang cukup secara statistik.<sup>21</sup>

Berdasarkan uji klinik yang disponsori *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) yang membandingkan remdesivir vs plasebo dengan total 1063 pasien COVID-19,



onset gejala sampai mulai pengobatan lebih singkat pada mereka yang diobati dengan Klorokuin vs LPV/RTV (2,5 vs 6,5 hari).<sup>27</sup>

Hung, *et al*,<sup>28</sup> membandingkan rejimen LPV/RTV + ribavirin + interferon (IFN)  $\beta$ 1b vs LPV/RTV saja (127 pasien dengan alokasi 2:1 pada kedua kelompok). Hasilnya rata-rata waktu untuk mendapatkan hasil RT-PCR negatif rejimen 3 obat vs LPV/RTV saja: 7 vs 12 hari. Rata-rata durasi rawat inap adalah 9 vs 14,5 hari. Efek samping dilaporkan pada 48% vs 49%. Rejimen 3 obat lebih efektif daripada LPV / RTV saja pada pasien dengan COVID-19 ringan hingga sedang, terutama ketika pengobatan dimulai dalam 7 hari setelah onset gejala.<sup>28</sup>

#### Antiretrovirus Golongan Penghambat Protease HIV Lain: Atazanavir, Nelfinavir, Saquinavir, Tipranavir, dan Darunavir

Atazanavir secara sendiri atau dalam kombinasi bersama ritonavir memiliki aktivitas *in vitro* terhadap SARS-CoV-2 dalam sel Vero E629,30 sel epitel paru manusia (A549)<sup>29</sup> dan monosit manusia.<sup>29</sup> Nelfinavir, saquinavir, dan tipranavir memiliki aktivitas *in vitro* terhadap SARS-CoV-2 dalam sel Vero E6.<sup>30</sup> Belum ada data yang mendukung penggunaan atazanavir, nelfinavir, dan saquinavir dalam pengobatan COVID-19.<sup>7</sup>

Darunavir dikombinasikan dengan cobicistat tidak memiliki aktivitas *in vitro* terhadap SARS-CoV-2 pada konsentrasi yang relevan secara klinis dalam sel Caco-2.<sup>31</sup> Dalam penelitian lain, konsentrasi DRV yang tinggi diperlukan untuk penghambatan *in vitro* dari SARS-CoV-2 dalam sel Vero E6.<sup>30</sup> Hingga saat ini, belum ada data untuk mendukung penggunaan darunavir dalam pengobatan COVID-19.<sup>7</sup> Produsen darunavir menyatakan tidak memiliki bukti klinis atau farmakologis untuk mendukung penggunaan darunavir+cobicistat untuk pengobatan COVID-19 dan hasil awal yang tidak dipublikasikan dari sebuah penelitian di Cina menunjukkan bahwa rejimen darunavir+cobicistat selama 5 hari tidak efektif untuk pengobatan COVID-19.<sup>7,32</sup>

#### Umifenovir

Umifenovir merupakan antivirus spektrum luas yang menunjukkan aktivitas *in vitro* terhadap SARS-CoV-2 dan SARS-CoV.<sup>7,33</sup> Obat ini digunakan di Cina, Rusia, dan Ukraina untuk

profilaksis dan terapi influenza. Umifenovir direkomendasikan untuk pengobatan COVID-19 di Cina.<sup>34</sup> Dosis umifenovir yang dianjurkan untuk pasien dewasa adalah 200 mg PO 3 kali/hari dengan durasi tidak lebih dari 10 hari.<sup>34</sup> Efikasi dan keamanan umifenovir untuk COVID-19 belum ditetapkan.<sup>7,33</sup>

Berdasarkan penelitian Zhu, *et al*,<sup>35</sup> yang membandingkan umifenovir (16 pasien) vs LPV / RTV (34 pasien), SARS-CoV-2 tidak terdeteksi pada 50% pasien yang diobati dengan umifenovir vs 23,5% yang diobati dengan LPV/RTV setelah 7 hari rawat. Setelah 14 hari, *viral load* tidak terdeteksi pada semua pasien yang diobati dengan umifenovir vs 44,1% yang diobati dengan LPV/RTV. Durasi hasil tes RNA positif lebih pendek pada kelompok pasien yang mendapat umifenovir vs LPV/RTV. Tidak ada efek samping yang ditemukan pada kedua kelompok.<sup>35</sup>

Deng, *et al*,<sup>36</sup> membandingkan LPV/RTV + umifenovir (16 pasien) vs LPV/RTV (17 pasien). Setelah 7 hari rawat, SARS-CoV-2 tidak terdeteksi pada 12/16 pasien (75%) yang diobati dengan LPV/RTV + umifenovir vs 6/17 pasien (35%) yang diobati dengan LPV/RTV saja. Setelah 14 hari, SARS-CoV-2 tidak terdeteksi pada 15/16 pasien (94%) yang diobati dengan LPV/RTV + umifenovir vs 9/17 pasien (53%) yang diobati dengan LPV/RTV saja. Setelah 7 hari rawat, perbaikan *CT scan thorax* pada 11/16 pasien (69%) diobati dengan kedua obat vs 5/17 pasien (29%) diobati dengan LPV/RTV saja.<sup>36</sup>

Penelitian kohort retrospektif membandingkan efikasi umifenovir (45 pasien) vs non-umifenovir (36 pasien) dilakukan oleh Lian, *et al*,<sup>37</sup> pada 81 pasien dewasa COVID-19 non-ICU yang dirawat di RS. Hasilnya menunjukkan tidak ada perbedaan dalam *clearance* SARS-CoV-2 setelah 7 hari rawat (33/45 pasien [73,3%] vs 28/36 pasien [77,8%]). Tidak ada perbedaan median waktu dari onset gejala hingga hasil tes SARS-CoV-2 negatif (18 vs 16 hari).<sup>37</sup> Li, *et al*,<sup>38</sup> membandingkan umifenovir + perawatan standar vs LPV/RTV + perawatan standar vs perawatan standar tanpa antivirus pada pasien dewasa COVID-19 ringan/ sedang yang dirawat di RS (86 pasien). Hasilnya menunjukkan tidak ada perbedaan rata-rata waktu untuk konversi RNA SARS-CoV-2 dan tidak ada perbedaan dalam hasil klinis antara

pasien yang diobati dengan umifenovir atau LPV/RTV dibandingkan dengan yang tidak menggunakan antivirus.<sup>38</sup>

#### Baloxavir

Baloxavir marboxil merupakan antivirus untuk pengobatan influenza.<sup>7,39</sup> Baloxavir memiliki aktivitas *in vitro* terhadap SARS-CoV-2.<sup>7,39</sup> Baloxavir marboxil diberikan dengan dosis 80 mg PO pada hari ke-1 dan pada hari ke-4, dan dosis tambahan 80 mg diberikan sesuai kebutuhan pada hari ke-7.<sup>7</sup> Penelitian membandingkan efikasi klinis baloxavir vs favipiravir vs kontrol pada 29 pasien dewasa COVID-19. Selain obat uji, pasien juga mendapat lopinavir/ritonavir, darunavir/cobicistat, atau umifenovir dikombinasikan dengan interferon- $\alpha$ .<sup>40</sup> Setelah 14 hari pengobatan, persentase pasien yang selama 2 tes berturut-turut hasilnya *viral load* tidak terdeteksi adalah 70%, 77%, dan 100% masing-masing pada kelompok baloxavir, favipiravir, dan kelompok kontrol.<sup>40</sup> Rata-rata waktu untuk perbaikan klinis masing-masing adalah 14, 14, dan 15 hari.<sup>40</sup>

#### SIMPULAN

- Beberapa antivirus diteliti potensinya sebagai terapi untuk COVID-19, di antaranya: oseltamivir, favipiravir, remdesivir, lopinavir + ritonavir, atazanavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, darunavir, umifenovir, dan baloxavir.
- Pemilihan antivirus berdasarkan hasil uji klinis (efikasi dan keamanan), rekomendasi dari organisasi berwenang, akses, dan ketersediaan.
- Di Indonesia, oseltamivir dan favipiravir menjadi pilihan bagi pasien COVID-19 dengan gejala ringan hingga kritis. Kombinasi lopinavir + ritonavir atau remdesivir dapat digunakan sebagai pilihan alternatif.
- Oseltamivir direkomendasikan karena keberadaan obat tersebut di Indonesia mudah diakses dan sudah diproduksi di dalam negeri.
- Remdesivir mendapat EUA dari USFDA dan Jepang hanya untuk COVID-19 derajat berat pada anak & dewasa.
- Favipiravir disetujui oleh pemerintah Cina untuk mengobati COVID-19.



## REFERENSI

1. WHO. Rolling updates on coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. 2020 [cited 2020 May 26]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>
2. CDC. Coronavirus (COVID-19) [Internet]. 2020 [cited 2020 May 26]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>
3. WHO. Q&A on coronaviruses (COVID-19) [Internet]. 2020 [cited 2020 May 26]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/q-a-coronaviruses>.
4. Bergman SJ. Treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Investigational drugs and other therapies [Internet]. 2020 [cited 2020 May 26]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/2500116-overview#a5>
5. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI), Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI), Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI), Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia (PERDATIN), Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI). Protokol tatalaksana COVID-19. 2020
6. Pusat Informasi Obat Nasional. Tiamin (vitamin B1) [Internet]. 2020 [cited 2020 May 26]. Available from: <http://pionas.pom.go.id/monografi/tiamin-vitamin-b1>
7. ASHP. Assessment of evidence for COVID-19-related treatments: Updated 5/21/2020. 2020
8. USFDA. Remdesivir EUA letter of authorization [Internet]. 2020 [cited 2020 May 3]. Available from: <https://www.fda.gov/media/137564/download>
9. Gilead Sciences. Gilead announces approval of veklury® (remdesivir) in Japan for patients with severe COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 May 26]. Available from: <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/5/gilead-announces-approval-of-veklury-remdesivir-in-japan-for-patients-with-severe-covid19>
10. Medscape. Remdesivir [Internet]. 2020 [cited 2020 May 3]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/remdesivir-4000090>
11. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends*. 2020;14:69–71. PMID: 31996494 DOI: 10.5582/bst.2020.01020
12. Tan EL, Ooi EE, Lin CY, Tan HC, Ling AE, Lim B, et al. Inhibition of SARS coronavirus infection in vitro with clinically approved antiviral drugs. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:58–6.
13. Rossa V. Ini alasan PDPI rekomendasikan tamiflu sebagai obat Covid-19 di Indonesia [Internet]. 2020 [cited 2020 May 3]. Available from: <https://www.suara.com/health/2020/04/03/095805/ini-alasan-pdpi-rekomendasikan-tamiflu-sebagai-obat-covid-19-di-indonesia>
14. Pharmaceutical Technology. China approves first anti-viral drug against coronavirus Covid-19. Last updated: 2020 February 18 [cited 2020 February 21]. Available from: <https://www.pharmaceutical-technology.com/news/china-approves-favilavir-covid-19/>
15. Du YX, Chen XP. Favipiravir: Pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. *Clin Pharmacol Ther*. 2020.
16. Chen C, Zhang Y, Huang J, Cheng Z, Wu J, Chen S et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: A randomized clinical trial. *medRxiv*. 2020. Preprint (not peer reviewed). DOI: 10.1101/2020.03.17.20037432
17. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shua D, Xia J, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: An open-label control study. *Engineering (Beijing)*. 2020.
18. Choy KT, Wong AYL, Kaewpreedee P, Sia SF, Chen D, Hui KPY, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antivir Res*. 2020 Apr 3; 178 [Epub ahead of print]. PMID: 32251767 DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104786.
19. Gordon CJ, Tshesnokov EP, Woolner E, Perry JK, Feng JYm, 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 Apr 13 [Epub ahead of print]. PMID: 32284326 DOI: 10.1074/jbc.RA120.013679
20. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, Meade-White K, Porter DP, Schulz J, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. Preprint. (not peer reviewed). <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.043166>.
21. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020; Apr 9. Epub.
22. National Institutes of Health. NIH clinical trial shows remdesivir accelerates recovery from advanced COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 May 26]. Available from: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>.
23. Gilead Sciences. Gilead announces results from phase 3 trial of investigational antiviral remdesivir in patients with severe COVID-19. Press release [Internet]. 2020 [cited 2020 May 26]. Available from: <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/4/gilead-announces-results-from-phase-3-trial-of-investigational-antiviral-remdesivir-in-patients-with-severe-covid-19>.
24. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. Epub. DOI: 10.1056/NEJMoa2007016.
25. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MML, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: Initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004;59:252-6.
26. 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* [Internet]. 2020. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282>
27. Huang M, Tang T, Pang P, Li M, Ma R, Lu J, et al. Treating COVID-19 with chloroquine. *J Mol Cell Biol*. 2020;12(4):322-5.
28. Hung IF, Lung KC, Tso EY, Liu R, Chung TW, Chu MY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomized, phase 2 trial. *Lancet*. 2020 May 8.
29. Fintelman-Rodriguez N, Sacramento CQ, Lima CR, Silva FS da, Ferreira AC, Mattos M, et al. Atazanavir inhibits SARS-CoV-2 replication and pro-inflammatory cytokine production. *bioRxiv*. 2020. Preprint (not peer reviewed). DOI: 10.1101/2020.04.04.020925.
30. Yamamoto N, Matsuyama S, Hoshino T, Yamamoto N. Nelfinavir inhibits replication of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in vitro. *bioRxiv* [Internet]. 2020. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.06.026476v1>
31. De Meyer S, Bojkova D, Cinati J, Damme E van, Buyck C, Loock M van, et al. Lack of antiviral activity of darunavir against SARS-CoV-2. 2020. *medRxiv* [Internet]. 2020. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.03.20052548v1.full.pdf>
32. Johnson & Johnson. Lack of evidence to support use of darunavir-based treatments for SARS-CoV-2. From Johnson & Johnson website [Internet]. 2020 Apr 9. Available from: <https://www.jnj.com/lack-of-evidence-to-support-darunavir-based-hiv-treatments-for-coronavirus>.
33. Blaising J, Polyak SJ, Pecheur EI. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: An update. *Antivir Res*. 2014;107:88-94.



34. National Health Commission (NHC) & State Administration of Traditional Chinese Medicine (Trial Version 7). Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia [Internet]. Available from: <http://busan.china-consulate.org/chn/zt/4/P020200310548447287942.pdf>
35. Zhu Z, Lu Z, Xu T, et al. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19. *J Infect.* 2020;81(1):21-3.
36. Deng L, Li C, Zeng Q, Liu X, Li X, Zhang H, Hong Z et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. *J Infect.* 2020;81(1):1-5.
37. Lian N, Xie H, Lin S, Huang J, Zhao J, Lin Q, et al. Umifenovir treatment is not associated with improved outcomes in patients with coronavirus disease 2019: A retrospective study. *Clin Microbiol Infect.* 2020;1198-743X(20)30234-2.
38. 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 J* [Internet]. 2020. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666634020300015>
39. CDC. Influenza antiviral drug baloxavir marboxil. [Internet]. 2019 [cited 2020 May 26]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/treatment/baloxavir-marboxil.htm>
40. Lou Y, Liu L, Yao H. Clinical outcomes and plasma concentrations of baloxavir marboxil and favipiravir in COVID-19 patients: An exploratory randomized, controlled trial. *medRxiv* [Internet]. 2020. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.29.20085761v1>

Follow Us on Instagram  
**@kalbemed**

