

Tatalaksana Medikamentosa dengan Beberapa Obat Anti Covid-19

Rianto Setiabudy
Webinar Gema Cermat
17 November 2020

Pendahuluan

- Jumlah orang terjangkit Covid-19 sedunia kini mencapai 53 juta orang
- Yang meninggal mencapai 1,3 juta jiwa
- Obat efektif maupun vaksin yang aman dan efektif belum ditemukan
- Beberapa pilihan obat tersedia walaupun bukti ilmiahnya masih diperdebatkan
- Diskusi ini difokuskan untuk membahas obat oseltamivir, favipiravir, remdesivir, dan lopinavir/ritonavir

Obat anti Covid apa saja yang digunakan di Indonesia?

klorokuin
OH-klorokuin
kina
remdesivir
oseltamivir
favipiravir
lopinavir/ritonavir
vaksin covid

plasma konvalesens
azitromisin
stem cell
tosilizumab
obat herbal
deksametason
heparin
vitamin C, dll.

Kerangka bahasan

- Emergency Use Authorization
- Beberapa anti-Covid yang lazim digunakan di Indonesia
- Antibiotik

Apa itu *Emergency Use Authoriation* (EUA)?

- EUA adalah persetujuan dalam kondisi darurat untuk menggunakan obat atau vaksin yang belum punya izin edar untuk indikasi penggunaan tersebut
- EUA bukan izin edar, namun membolehkan suatu obat digunakan dan diedarkan secara terbatas untuk indikasi tertentu
- Untuk Indonesia, EUA ditetapkan oleh BPOM
- Sudah ada data klinis dan non-klinis tapi masih terbatas

Apa syarat mendapatkan EUA?

1. Ada ketetapan kondisi darurat dari pemerintah untuk indikasi yang dituju
2. Sudah ada data klinis dan non-klinis walaupun masih terbatas
3. Mutu pembuatannya harus memenuhi syarat CPOB
4. Pertimbangan risiko-manfaat sementara menguntungkan

5. Belum ada alternatif pengobatan yang lebih baik
6. Bisa berlaku untuk obat maupun vaksin
7. Harus dikerjakan *pharmacovigilans* yang ketat setelah mendapat EUA

Contoh obat yang dicabut EUA-nya:
klorokuin dan hidroksiklorokuin

Pedoman umum

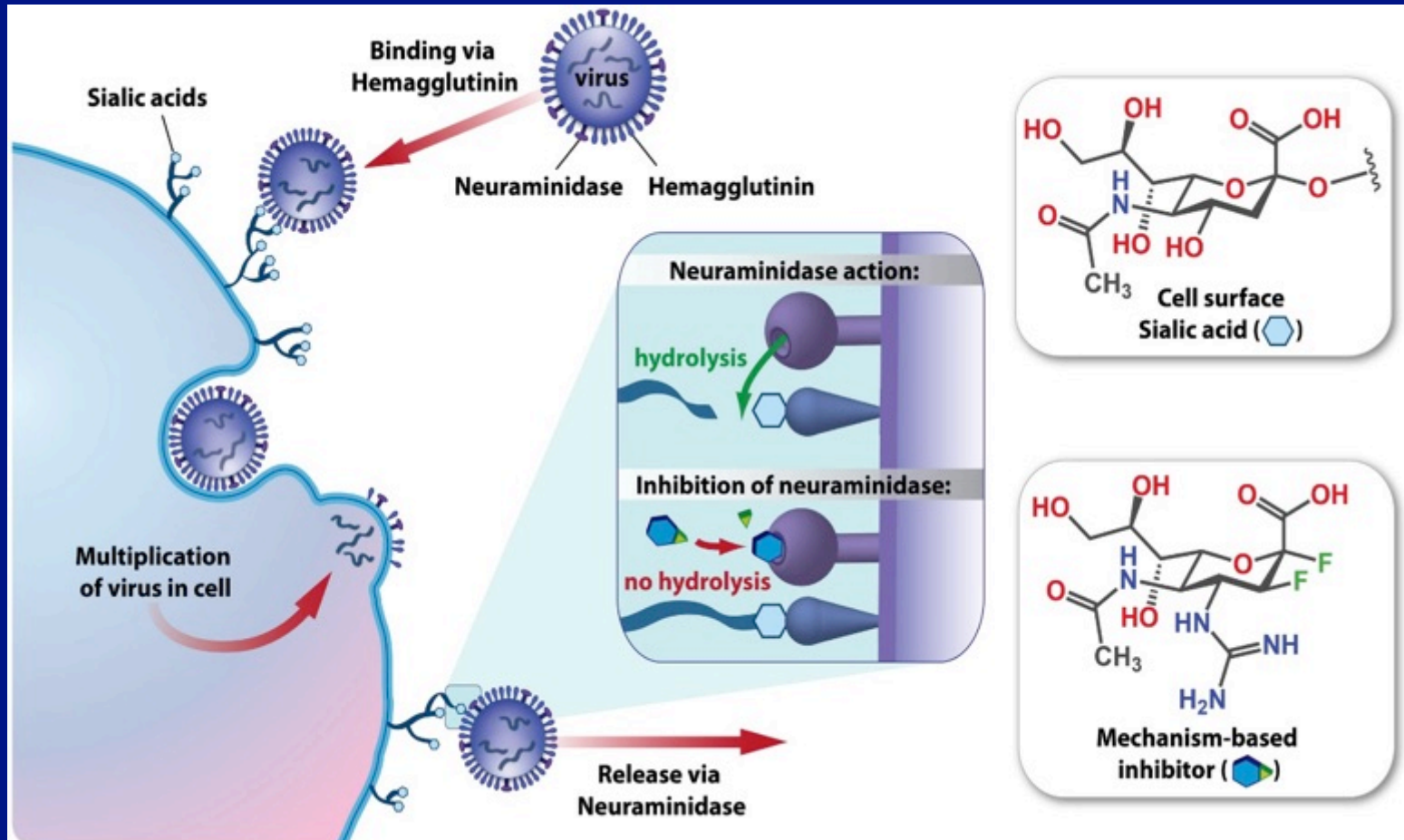
1. Walaupun ada beberapa pilihan obat anti Covid-19, namun belum satu pun yang terbukti EBM yang mantap. Pilih satu saja yang dirasakan paling tepat
2. Perhatikan rejimen dosis dengan baik
3. Hindarkan sedapat mungkin pengobatan polifarmasi
4. Cegah interaksi obat yang bisa berbahaya
5. Berbagai vitamin, penguat sistem imun, suplemen makanan, dll. tidak perlu diberi prioritas tinggi

Beberapa anti Covid yang lazim digunakan di Indonesia

Oseltamivir

- Suatu *prodrug*
- Menghambat enzim neuraminidase virus
- Indikasi resmi: influenza dan pencegahan influenza. Tidak berstatus EUA di Indonesia
- Alasan penggunaan sekarang untuk Covid:
 - Tidak tersedia obat lain untuk infeksi Covid ringan
 - Sudah ada pengalaman di klinik
 - Ada infeksi campur Covid + influenza

Mekanisme kerja oseltamivir



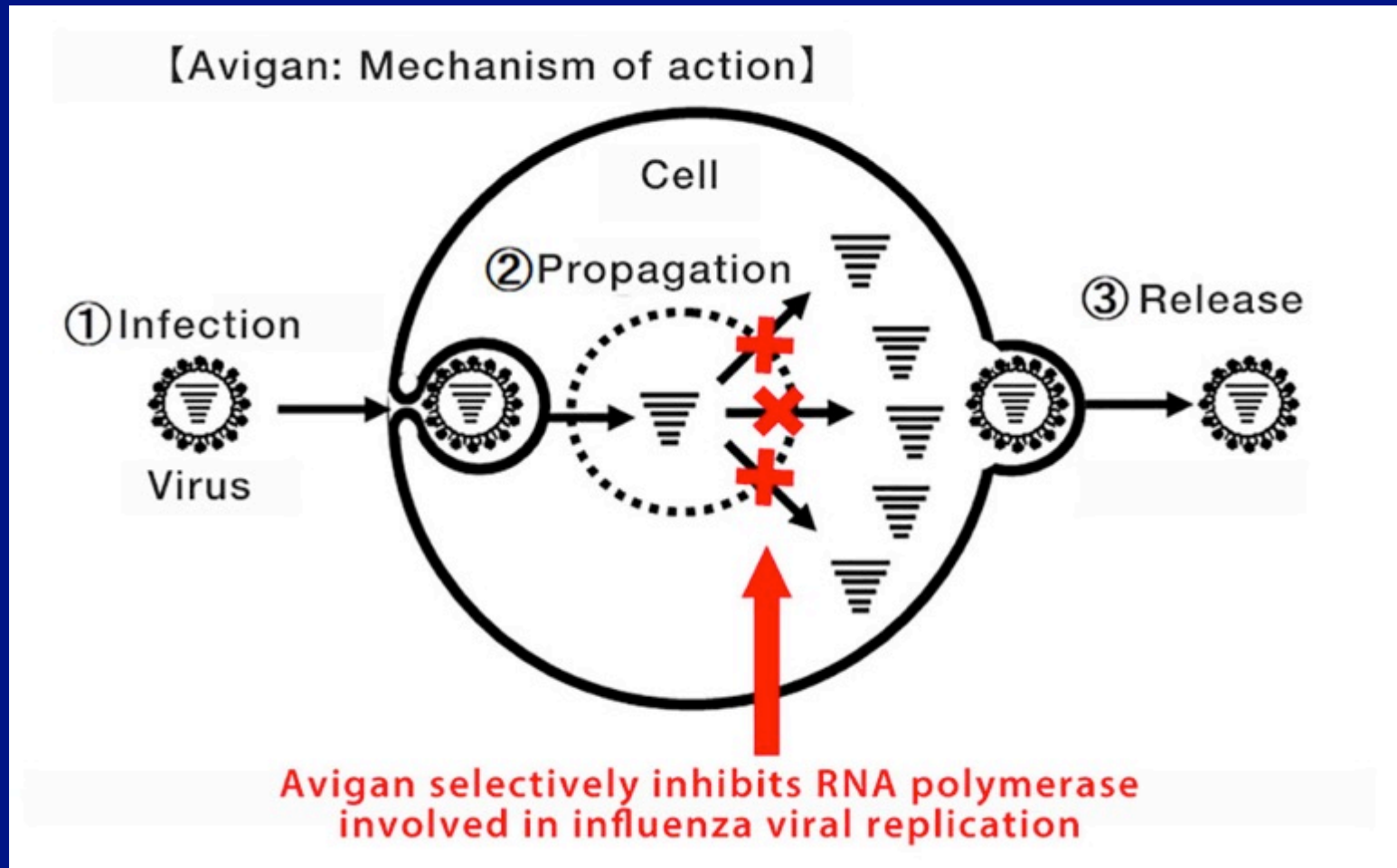
- Obat harus mulai diberikan dalam 2 x 24 jam sejak munculnya gejala pertama
- Digunakan untuk infeksi Covid ringan, sedang, dan berat
- Bukti EBM: belum ada
- Virus Covid-19 tidak punya neuraminidase
- Dosis untuk Covid: 2x75 mg/hari selama 5-7 hari
- Sediaan: kapsul 75 mg

- Interaksi obat: hati2 bila diberikan bersama obat2 dengan *margin of safety* yang sempit
- Efek samping: mual, muntah, nyeri abdomen, epistaksis, gangguan pendengaran

Favipiravir

- Awalnya adalah anti virus influenza yang dikembangkan di Jepang (Fujifilm Toyama)
- Status di Indonesia: EUA untuk Covid
- Mekanisme kerja menghambat *RNA-dependent RNA polymerase (RdRp)* milik virus influenza
- Dukungan uji klinik: ada, tapi kontroversial
- Indikasi: pengobatan Covid pada pasien dewasa (≥ 18 tahun) dengan tingkat keparahan ringan hingga sedang

Mekanisme kerja favipiravir



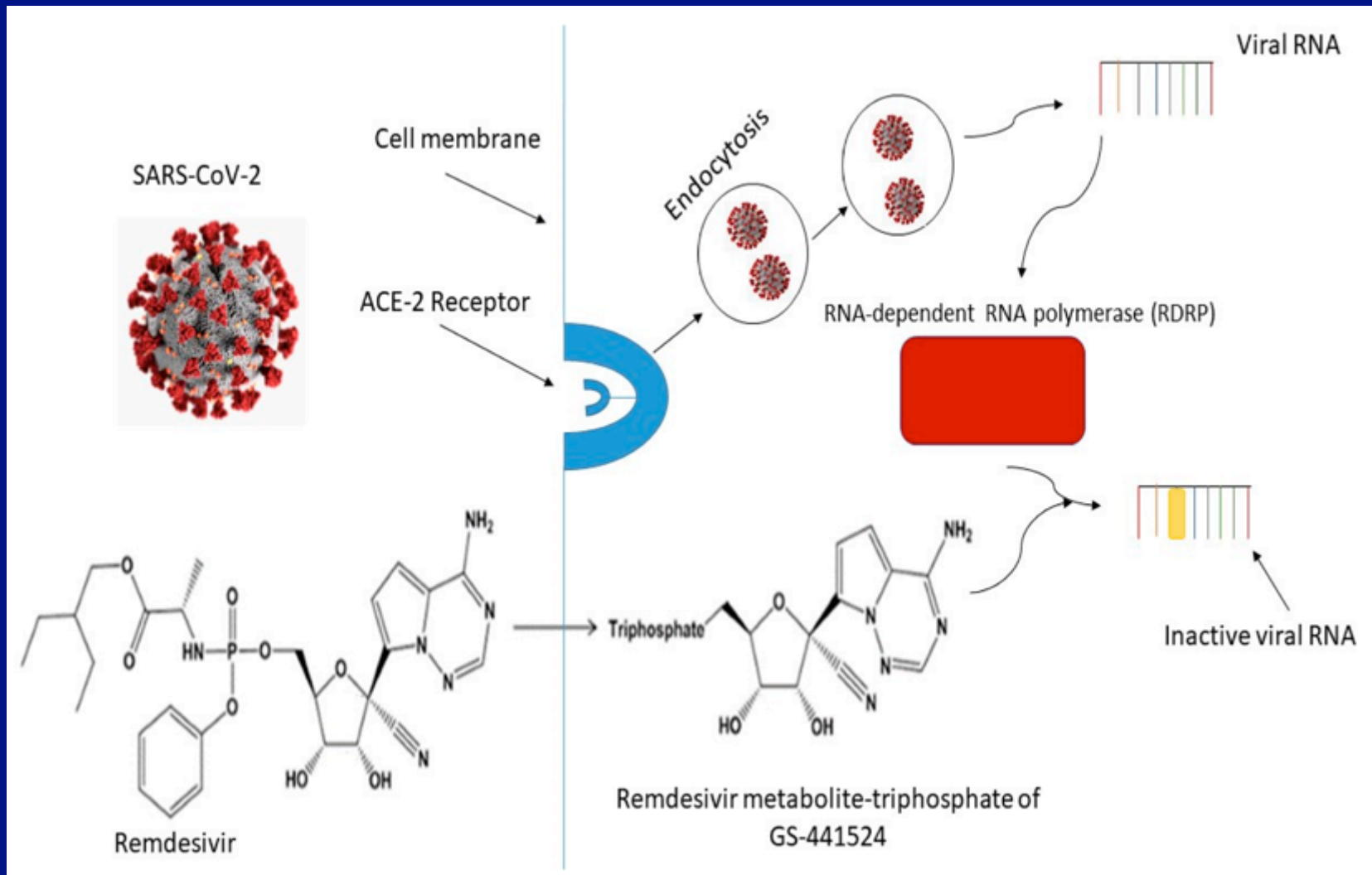
- Perhatian: perempuan berpotensi hamil, efek buruk terhadap sperma belum diketahui, kemungkinan psikoneurotik, penderita gout, keamanan pada anak belum diketahui
- Kemungkinan interaksi obat: pirazinamid, repaglinid, teofilin, klorokuin, oseltamivir
- Kontra indikasi:
 - Perempuan hamil atau kemungkinan sedang hamil
 - Pasien yang hipersensitif terhadap obat ini

- Efek samping: reaksi hipersensitivitas, gangguan fungsi hati, keluhan saluran cerna, gangguan fungsi hati, hiperurisemia, asma
- Dosis:
 - Hari ke-1: 2x1600 mg/hari
 - Hari ke-2 hingga ke-7 atau ke-14: 2x600 mg/hari
- Sediaan: tablet 200 mg (Avigan®)

Remdesivir

- Studi Beigel (2020): remdesivir efektif menurunkan angka kematian pada kasus Covid berat
- Tapi Solidarity Trial dan penelitian di Tiongkok menunjukkan hasil sebaliknya
- Obat ini mendapat EUA dari BPOM
- Mekanisme kerja: menghambat *RNA-dependent RNA polymerase* → terminasi replikasi RNA virus

Mekanisme kerja remdesivir



- Indikasi: pasien dewasa, remaja, dan anak yang terkonfirmasi positif Covid-19 derajat berat yang dirawat dengan saturasi oksigen $\leq 94\%$
- Obat ini bersifat *enzyme inhibitor* untuk beberapa enzim pemetabolisme obat di hati
- Efek samping: sakit kepala, mual, muntah, ruam kulit, peningkatan transaminase
- Dosis: Hari pertama: 200 mg IV, selanjutnya 100 mg IV sekali sehari selama 5 -10 hari
- Sediaan: serbuk injeksi 100 mg

Lopinavir-ritonavir

- Suatu obat anti HIV lini kedua
- Hasil uji klinik Solidarity Trial (Pan et al, 2020) maupun Solidarity trial menunjukkan bahwa obat ini tidak efektif untuk infeksi Covid dengan berbagai derajat keparahan
- Status di BPOM:
 - untuk Covid: obat uji, tidak EUA
 - Untuk HIV: obat terdaftar

Mekanisme kerja

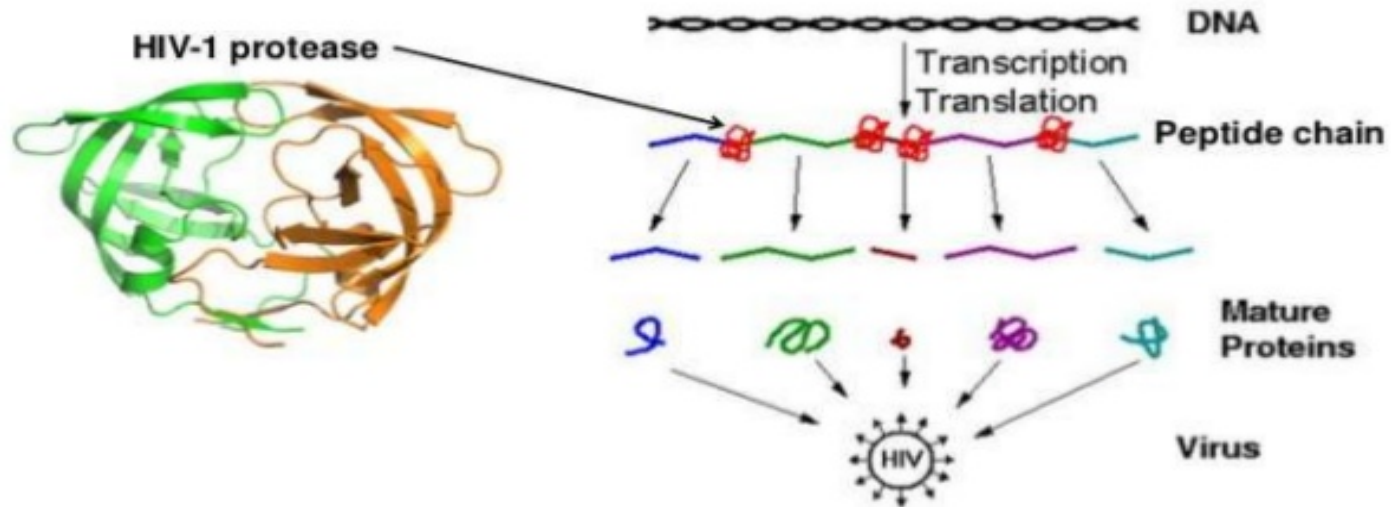
- Pada virus HIV terdapat enzim protease yang memotong poliprotein menjadi protein kecil² yang diperlukan untuk membentuk virion baru
- Lopinavir adalah suatu inhibitor protease
- Ritonavir meningkatkan efek lopinavir dengan menghambat metabolismenya

Mekanisme kerja inhibitor protease

Protein structure determines function

8

HIV-1 protease cleaves poly-protein precursors to form functional proteins



- Efek samping: diare, mual, muntah, pankreatitis, hiperkolesterolemia, hipertrigliseridemia, dll.
- Masalah yang timbul:
 - Obat ini di-reserved untuk HIV
 - Ketersediaan obat ini terbatas
 - Ritonavir: *enzyme inhibitor*
 - Sudah terbukti tidak efektif

- Perhatian: pasien diabetes, gangguan fungsi hati, gangguan struktur jantung
- Dosis: 2 x 400/100 mg lopinavir/ritonavir, diberikan selama 10 hari
- Sediaan: Tablet mengandung lopinavir/ritonavir 200/50 mg dan 100/25 mg

Antibiotika

Azitromisin

- Tidak punya efek anti virus, hanya anti bakteri
- Efektivitas sebagai anti Covid tidak terbukti
- Efektivitas untuk mencegah ko-infeksi bakterial juga tidak terbukti
- Diberikan pada pasien terinfeksi Covid bila ada gejala klinis terkonfirmasi infeksi bakteri
- Indikasi terdaftar: infeksi bakteri yang peka di saluran nafas atas dan bawah, infeksi yang ditularkan melalui hubungan kelamin, dan infeksi kulit dan jaringan lunak

- Dosis oral:

Dewasa: 1 x 500 mg/hari selama 3 hari atau 500 mg pada hari pertama, dilanjutkan dengan 1 x 250 mg/hari selama 4 hari berikutnya

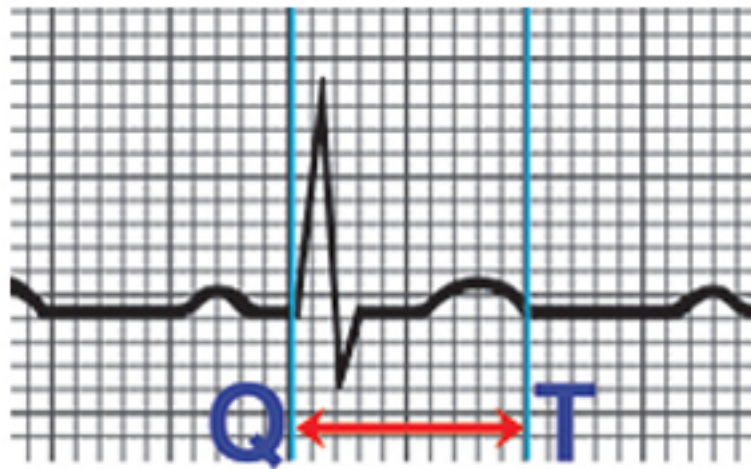
- Dosis IV untuk CAP:

Dewasa: 500 mg/hari dosis tunggal selama 2 hari, dilanjutkan dengan pemberian oral 1 x 500 mg/hari selama 7-10 hari

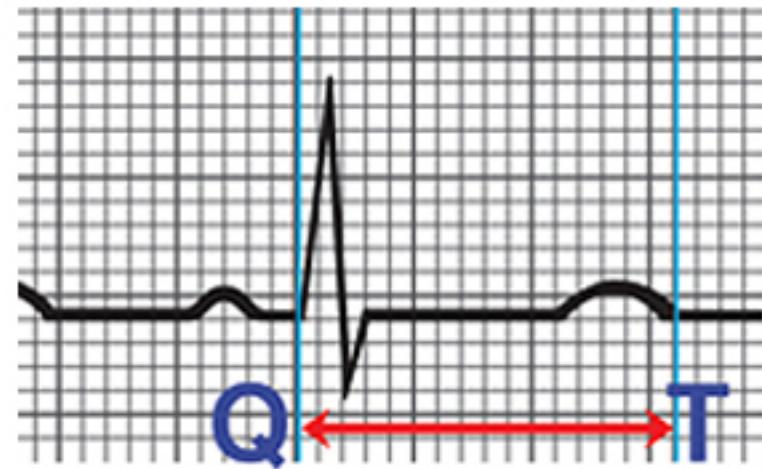
- Peringatan dan perhatian:
 - Reaksi hipersensitivitas
 - Hepatotoksisitas
 - Superinfeksi
 - Diare karena *C. difficile*
- Interaksi obat:
 - Antasida
 - Zidovudin
 - Atorvastatin
 - Siklosporin
 - Flukonazol

- Efek samping:
 - Keluhan saluran cerna
 - Pemanjangan interval T
 - Trombositopenia
 - Neutropenia

- Sediaan:
 - Kapsul 250 mg
 - Tablet 500 mg
 - Sirup kering 200 mg/5 mL
 - Larutan infus 500 mg/10 mL



Normal Q-T Interval



Long Q-T Interval

○ Bo

Beberapa pertanyaan yang sering timbul

- Bolehkah dokter menggunakan obat anti Covid yang belum beredar di Indonesia untuk mengobati pasiennya?
- Apakah obat herbal efektif untuk pengobatan Covid?
- Bolehkah dokter menggunakan suatu obat yang belum terbukti efektivitasnya kepada pasiennya?
- Apakah biaya pengobatan dan perawatan pasien Covid diganti oleh BPJS?

Ringkasan

- Walaupun tersedia beberapa pilihan, di seluruh dunia belum satupun obat maupun vaksin anti Covid yang disepakati aman dan efektif
- Beberapa obat telah mendapat status *Emergency Use Authorization* di Indonesia
- Oseltamivir, favipiravir, remdesivir, lopinavir/ritonavir, dan azitromisin tergolong obat untuk Covid yang sering digunakan di Indonesia
- Dokter dan farmasis perlu mengetahui posologi, efek samping, dan *precaution* dalam menggunakan obat-obat yang sering digunakan ini

TERIMA KASIH