

**REVIEW ARTIKEL: EFIKASI TERAPI REMDESIVIR PADA PASIEN
CORONAVIRUS DISEASES-19 (COVID-19)**

Nita Listiani, Ajeng Diantini

Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

nitalistiani139@gmail.com

diserahkan 18/02/2021, diterima 24/07/2021

ABSTRAK

Pada akhir tahun 2019, COVID-19 mulai menyebar ke seluruh belahan dunia, virus ini merupakan tipe baru dari coronavirus (SARS-Cov-2) dan pertama kali ditemukan di Wuhan, China. Hingga saat ini, COVID-19 masih menjadi pandemi yang terus meningkat jumlah kasusnya. Berbagai penelitian terkait pengobatan penyakit ini banyak dipublikasikan, salahsatunya adalah terapi menggunakan antiviral remdesivir yang telah terbukti secara *in vitro* berefek pada SARS-Cov-2. Tujuan artikel ini adalah untuk mengetahui efikasi terapi remdesivir pada pasien COVID-19. Metode yang digunakan dalam penyusunan *review* artikel ini adalah *literature review* dengan menggunakan database jurnal PubMed terkait terapi remdesivir melalui uji klinis eksperimental dan observasional. Berdasarkan hasil penelusuran, terapi remdesivir pada pasien COVID-19 dengan dosis muatan 200 mg i.v dan dilanjutkan dengan dosis 100 mg i.v rentang terapi 5-10 hari pada beberapa penelitian memberikan hasil berupa efek waktu pemulihan yang lebih cepat dan menurunnya gejala secara signifikan pada pasien COVID-19.

Kata Kunci: COVID-19, Terapi, Remdesivir, Efikasi

ABSTRACT

At the end of 2019, COVID-19 began to spread to all parts of the world, this virus is a new type of coronavirus (SARS-Cov-2) and was first discovered in Wuhan, China. Until now, COVID-19 is still a pandemic with an increasing number of cases. Various studies related to the treatment of diseases are widely published, one of which is therapy using the antiviral remdesivir which has been proven in vitro to have an effect on SARS-Cov-2. The aim of this article is to examine the therapeutic efficacy of remdesivir in COVID-19 patients. The method used in compiling this review article is a literature review using the PubMed journal database related to remdesivir therapy through clinical experimental and observational. Remdesivir therapy in COVID-19 patients with a loading dose of 200 mg iv and followed by a dose of 100 mg iv in a therapeutic range of 5-10 days in several studies has resulted in the effect of faster recovery time and a significant decrease in symptoms in COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19, Therapy, Remdesivir, Efficacy,

PENDAHULUAN

COVID-19 (*Corona Virus Disease-19*) adalah penyakit infeksi virus RNA yang menyerang sistem pernapasan manusia yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*). Virus ini merupakan jenis baru dari keluarga coronavirus yang pertama kali menyebar di kota Wuhan, China pada Desember 2019 (Cucinotta *et al.*, 2020). Penyebaran virus ini sangat cepat dan telah menyebar ke hampir seluruh negara di dunia termasuk Indonesia sehingga WHO menyatakan secara resmi bahwa COVID-19 sebagai pandemi global (Hui *et al.*, 2020). Pandemi ini menjadi masalah bagi masyarakat terutama di bidang kesehatan dan krisis sosial ekonomi, dengan lebih dari 108 juta kasus teridentifikasi di seluruh dunia dan lebih dari 2.396.408 kasus kematian (per 16 Februari 2021) angka tersebut terus meningkat hingga saat ini (WHO, 2021).

Gejala umum pada orang yang terinfeksi COVID-19 yaitu berupa gangguan pernapasan termasuk demam, batuk, hilang penciuman dan sulit bernapas (Huang *et al.*, 2020). Dalam kasus yang paling parah, infeksi COVID-19 dapat menyebabkan sindrom pernapasan pneumonia akut, bahkan kematian apabila adanya komorbid yang memperparah kondisi pasien (Weiss & Murdoch, 2020). Berdasarkan beratnya kasus, COVID-19 dibedakan atas beberapa kelompok yaitu tanpa gejala, ringan/non komplikasi, *moderate* (sedang), *severe* (berat) dan kritis yaitu pasien dengan gagal napas, *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), syok sepsis dan/atau *multiple organ failure* (PDPI, 2020).

Remdesivir merupakan obat prodrug dari analog adenosin dengan aktivitas antivirus yang ditunjukkan melawan berbagai virus RNA dengan cara menghambat polimerase RNA virus (Sheahan *et al.*, 2017) Remdesivir telah menunjukkan

aktivitas *in vitro* nanomolar melawan SARS-CoV-2 dalam sel epitel saluran napas manusia (Pizzomo *et al.*, 2020) serta memiliki khasiat klinis dan virologi dalam model primata dari SARS-CoV-2 (Williamson *et al.*, 2020).

Uji klinis remdesivir untuk pengobatan COVID-19 digunakan selama 10 hari pengobatan (EMA, 2020). Hal tersebut berdasarkan pada data khasiat pada model hewan yang terkena MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*) serta didukung oleh data keamanan pada 500 relawan pasien sehat yang terinfeksi virus Ebola (Mulangu, S., *et al* 2020).

Remdesivir telah menunjukkan aktivitas *in vitro* melawan SARS-CoV-2 dan memiliki potensi besar berkhasiat untuk mengobati COVID-19 (Gordon., *et al*, 2020). Berdasarkan hal tersebut, ulasan ini akan membahas mengenai status terkini dari beberapa penelitian uji klinis mengenai efikasi, waktu pemulihan, keamanan, dan efek samping terapi remdesivir yang diberikan pada pasien COVID-19.

METODE

Studi pustaka yang digunakan dalam penulisan ini berupa *literature review* dengan menggunakan pustaka primer berupa jurnal penelitian ilmiah 10 tahun terakhir yang berkaitan dengan pemberian terapi remdesivir pada pasien COVID-19 melalui uji klinis eksperimental dan observasional. Pencarian jurnal ilmiah dilakukan pada *database PubMed* dengan kata kunci "*Coronavirus-19*", "*Coronavirus-19 Clinical Trial*" dan "*Remdesivir Therapy*". Hasil temuan dari artikel dan jurnal penelitian disajikan secara deskriptif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian mengenai penggunaan remdesivir sebagai terapi untuk COVID-19 berkembang

pesat setelah adanya laporan pada bulan Januari 2020, seorang pria di AS yang terinfeksi COVID-19 menunjukkan perbaikan klinis pada hari ke 8 setelah pemberian remdesivir selama 7 hari (Holshue *et al.*, 2020). Namun, keberhasilan individu pada suatu kasus dalam perawatan tidak cukup untuk menjadi acuan efikasi dan keamanan remdesivir dalam pengobatan COVID-19. Temuan ini dapat divalidasi melalui uji coba secara klinis lebih lanjut (Liang *et al.*, 2020). Berdasarkan persetujuan, rencana perawatan dengan pengobatan remdesivir yaitu selama 10 hari dengan dosis muatan 200 mg intravena pada hari pertama dan 100 mg setiap hari selama 9 hari berikutnya. Selain itu, terapi suportif juga harus diberikan sesuai dengan kebijaksanaan dokter (Lescure. *et al.*, 2020).

Pada beberapa penelitian di Tabel 1, pasien yang menjadi subjek penelitian adalah pasien *moderate* dan *severe*. Kriteria *moderate* didefinisikan sebagai bukti radiografik dari infiltrat paru dan saturasi oksigen >94% pada suhu

kamar (Spinner *et al.*, 2020). Kriteria *severe* yaitu jika pasien dianggap memiliki penyakit parah dan membutuhkan ventilasi mekanis, membutuhkan oksigen tambahan, dan jika saturasi oksigen diukur dengan oksimetri nadi (SpO₂) = 94% atau lebih rendah ketika menghirup udara sekitar atau takipnea (frekuensi pernapasan ≥ 24 napas per menit) (Beigel *et al.*, 2020).

Pengujian yang dilakukan oleh Grein *et al.* (2020) memberikan hasil adanya peningkatan klinis sebesar 68% diamati pada 36 dari 53 pasien, termasuk 17 dari 30 pasien (57%) yang menerima ventilasi mekanis yang diekstubasi. Penelitian ini memberi gambaran hasil klinis pada kelompok kecil pasien yang menerima remdesivir dan hasil tersebut belum bisa menunjukkan efikasi karena tidak dilakukan uji coba terapi remdesivir secara acak dan terkontrol plasebo.

Wang *et al.* (2020) menyajikan data yang lebih komprehensif dengan menggunakan metode *randomized, double-blind* dan kontrol plasebo. Hasil menunjukkan pasien yang menerima

Tabel 1. Hasil Terapi Remdesivir pada Pasien COVID-19

Peneliti	Desain Penelitian	Jumlah & Jenis Sampel	Hasil	Angka Kematian
Grein <i>et al.</i> (2020) Publikasi: 10 April 2020	Kohort	Jenis pasien: <i>moderate-severe</i> 61 pasien diberikan remdesivir selama 10 hari (8 pasien tidak memenuhi syarat) data pasien yang digunakan sebanyak 53 pasien	Peningkatan klinis sebesar 68% diamati pada 36 dari 53 pasien, termasuk 17 dari 30 pasien (57%) yang menerima ventilasi mekanis yang diekstubasi.	25 pasien (47%) dipulangkan, dan 7 pasien (13%) meninggal; mortalitas sebesar 18% (6 dari 34) yaitu pasien yang menerima ventilasi invasif dan 5% (1 dari 19) yang tidak menerima ventilasi invasif
Wang <i>et al.</i> (2020) Publikasi: 29 April 2020	<i>Randomized, double-blind</i> dan kontrol plasebo	Jenis pasien: <i>severe</i> 237 pasien (158 diberi remdesivir dan 79 diberikan plasebo).	Pasien yang menerima remdesivir memiliki waktu perbaikan klinis lebih cepat (<i>d i b a n d i n g k a n</i> plasebo (onset gejala <10 hari) meskipun tidak signifikan secara <i>s t a t i s t i k</i>	Angka kematian setelah 28 hari sama yaitu 14% pada kelompok remdesivir dan 13% pada kelompok plasebo; perbedaan 1.1% [95% CI -8.1 sampai 10.3).

Peneliti	Desain Penelitian	Jumlah & Jenis Sampel	Hasil	Angka Kematian
Goldman et al. (2020) Publikasi: 27 Mei 2020	<i>Randomized, open-label</i>	Jenis pasien: <i>moderate</i> 397 pasien (200 pasien selama 5 hari dan 197 selama 10 hari diberikan remdesivir)	Secara keseluruhan, 65% pasien yang menerima terapi remdesivir 5 hari menunjukkan perbaikan klinis setidaknya 2 poin pada 7 poin skala ordinal di hari ke-14, dibandingkan dengan pasien yang menerima terapi remdesivir 10hari perbaikan klinis sebesar 54%	Lebih banyak pasien keluar dari rumah sakit dalam kelompok 5 hari dibandingkan pada kelompok 10 hari (60% vs 52%), dan mortalitas secara numerik lebih rendah (8% vs. 11%).
Olender et al. (2020) Publikasi: 24 Juli 2020	Kohort Retrospektif (Menggunakan data GS-US-540-5773 (remdesivir–Kohort) dan GS-US-540-5807 (non-remdesivir-Kohort).	Jenis pasien: <i>severe</i> 312 dan 818 pasien dihitung dalam kohort remdesivir dan non-remdesivir	Pada hari ke-14, 74,4% pasien dalam kohort remdesivir telah pulih dibandingkan 59,0% pada kohort non-remdesivir (OR: 2,03:95% interval kepercayaan [CI]: 1,34–3,08, P <0,001	Pada hari ke-14, 7,6% pasien dalam kohort remdesivir telah meninggal Sedangkan pada kohort non-remdesivir sebanyak 12.5% (OR 0,38, 95% CI: 0,22-0,68, P = 0,001).
Spinner et al.(2020) Publikasi: 21 Agustus 2020	<i>Randomized, open-label trial</i>	Jenis pasien: <i>moderate</i> 596 pasien (197 diberi remdesivir selama 10 hari, 199 pasien diberi remdesivir 5 hari dan 200 pasien diberi perawatan standar	Pasien dengan pengobatan remdesivir selama 5 hari memiliki perbedaan perbaikan klinis signifikan secara statistik dibanding perawatan standar (OR: 1,65; 95% CI, 1,09-2,48; P = 0.02)	Perkiraan Kaplan Meier dari semua penyebab kematian pada hari ke 28 adalah 1% (remdesivir 5 hari), 2% (remdesivir 10 hari dan 2% (untuk kelompok perawatan standar)
Beigel et al. (2020) Publikasi: 5 November 2020	<i>double blind, randomized dan kontrol plasebo</i>	Jenis pasien: <i>moderate-severe</i> 1.062 pasien (541 diberi remdesivir dan 521 diberi plasebo).	Waktu pemulihan pasien dengan terapi remdesivir rata-rata 10 hari, lebih cepat dibanding plasebo (rasio tingkat pemulihan 1,29; 95% CI, 1,12 hingga 1,49; P <0,001, dengan uji log-rank).	Perkiraan Kaplan-Meier untuk kematian pada hari ke 15 terapi remdesivir yaitu 6,7% dan plasebo sebesar 11.9% Pada hari ke 29, 11,4% pada terapi remdesivir dan 15,2% dengan plasebo (HR = 0,73; CI 95%, 0,52 hingga 1,03).

Keterangan: CI (Confident Interval), OR (Odds Ratio), HR (Hazard Ratio)

remdesivir memiliki waktu perbaikan klinis lebih cepat dibandingkan plasebo dengan penurunan gejala kurang dari 10 hari meskipun tidak signifikan secara statistik. Penelitian ini memiliki kondisi yang agak berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Grein *et al.* (2020) dimana kondisi pasien tidak terlalu parah yaitu 0,4% yang menggunakan ventilasi mekanis invasif jika dibandingkan dengan sebelumnya yaitu 64% yang menerima ventilasi invasif. Maka, penelitian ini diharapkan akan memberikan hasil yang jauh lebih signifikan. Namun hasil yang didapat tidak sesuai harapan, hal tersebut bisa disebabkan oleh waktu pemberian remdesivir yang berbeda yaitu diberikan setelah 10-12 hari perjalanan penyakit sedangkan pada penelitian sebelumnya terapi remdesivir diberikan setelah 2 hari perjalanan penyakit. Selain itu, Wang *et al.* (2020) mengizinkan pasien untuk menggunakan lopinavir-ritonavir, interferon, dan kortikosteroid secara bersamaan. Frekuensi penggunaan kortikosteroid terlalu sering kemungkinan telah mendorong replikasi virus seperti yang terjadi pada SARS (Lee *et al.* 2004) dan MERS (Arabi *et al.*, 2018) walaupun yang melaporkan adalah terjadinya pemanjangan deteksi virus RNA, bukan infeksi virus. Penelitian berbeda dilakukan pada pasien dengan kondisi sedang (tidak menggunakan ventilasi mekanis invasif). Desain penelitian *randomized, open-label* dan dilakukan dalam rentang waktu berbeda (pengobatan 5 hari dan 10 hari) memberikan hasil secara keseluruhan, 65% pasien yang menerima terapi remdesivir 5 hari menunjukkan perbaikan klinis setidaknya 2 poin pada 7 poin skala ordinal di hari ke-14, dibandingkan dengan pasien yang menerima terapi remdesivir 10 hari perbaikan klinis sebesar 54%. Setelah dilakukan penyesuaian untuk ketidakseimbangan status klinis dasar pada hari ke-14, pasien yang menerima pengobatan remdesivir selama 10

hari memiliki distribusi status klinis yang sama dengan pasien yang menerima pengobatan 5 hari ($P = 0,14$ dengan *Wilcoxon-rank sum test*). Hal tersebut menunjukkan bahwa lama pemberian tidak berpengaruh pada tingkat perbaikan (tidak signifikan berbeda). Namun, pengujian ini tidak dapat menentukan besarnya efikasi karena tidak ada kontrol plasebo, dan berpotensi bias karena dilakukan secara *open-label* (Goldman *et al.*, 2020).

Di sisi lain, sebuah penelitian dari Spinner *et al.* (2020) dengan desain penelitian yang hampir serupa dengan Goldman *et al.* (2020) yaitu *randomized, open-label trial* namun terdapat kontrol plasebo. Hasil pengobatan remdesivir selama 5 hari memiliki perbedaan perbaikan klinis signifikan secara statistik dibanding perawatan standar (OR: 1,65; 95% CI, 1,09-2,48; $P = 0.02$). Namun, distribusi status klinis pada hari ke 11 antara pasien dengan perawatan remdesivir 10 hari dan kelompok perawatan standar tidak berbeda secara signifikan ($P = 0,18$ dengan *Wilcoxon rank sum test*). Setelah dilakukan eksploratori efikasi, tidak ada perbedaan yang signifikan antara 5 hari atau 10 hari perawatan remdesivir dibanding dengan perawatan standar untuk semua titik akhir eksplorasi-waktu baik itu peningkatan status klinis hingga 2 poin atau lebih, waktu hingga peningkatan status klinis 1 poin atau lebih, waktu pemulihan, waktu untuk modifikasi pemulihan, dan waktu penghentian dukungan oksigen. Namun, penelitian memiliki potensi bias karena dilakukan secara *open-label* (Spinner, C, *et al.*, 2020).

Hasil penelitian terbaru pada jurnal “*Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report*” memberikan desain penelitian yang lebih kompleks yaitu *double blind, randomized* dan kontrol plasebo. Jumlah pasien 1062 dengan kriteria *moderate-severe* dan

diberikan remdesivir dan plasebo selama 10 hari. Penelitian memberikan hasil utama berupa waktu pemulihan pasien dengan terapi remdesivir rata-rata <10 hari, lebih cepat dibanding plasebo (rasio tingkat pemulihan, 1,29; 95% CI, 1,12 hingga 1,49; $P < 0,001$, dengan uji log-rank). Analisis yang digunakan adalah model proporsional-odds dengan skala ordinal delapan kategori (King *et al.*, 2019). Pasien dengan terapi remdesivir ditemukan lebih tinggi perbaikan klinisnya pada hari ke 15 dibandingkan pasien yang menerima plasebo. (rasio odds, 1,5; 95% CI, 1,2 hingga 1,9, setelah penyesuaian untuk tingkat keparahan penyakit yang sebenarnya) (Beigel *et al.*, 2020).

Selain efikasi, hasil utama lain dari pengujian ini yaitu memperoleh data efek samping yang terjadi. Efek samping yang paling umum terjadi yaitu peningkatan enzim hati, diare, ruam kulit, gangguan ginjal, dan hipotensi. Secara umum, efek samping lebih sering terjadi pada pasien yang menerima ventilasi invasif. (Grein, J., *et al.*, 2020). Pada populasi pasien yang dirawat terjadi efek samping serius sebesar 24,6% (terapi remdesivir) dan 31,6% (plasebo). Terdapat 47 kasus (8,8%) kejadian gagal napas pada pasien dengan terapi remdesivir dan 15% pada plasebo sehingga membutuhkan intubasi endotrakea (Beigel, J.H., *et al.*, 2020). Selain itu, efek samping umum yang tidak serius terjadi pada setidaknya 5% dari semua pasien yaitu penurunan laju filtrasi glomerulus, penurunan kadar hemoglobin, penurunan jumlah limfosit, gagal napas, anemia, pireksia, hiperglikemia, peningkatan kadar kreatinin darah, dan peningkatan kadar glukosa darah. (Beigel *et al.*, 2020).

Proses temuan awal dan berbagai dari uji klinis yang berbeda penting adalah langkah utama yang penting untuk mengembangkan pengobatan yang efisien melawan COVID-19. Remdesivir sejauh ini memberikan khasiat secara klinis bagi

pasien COVID-19 (Dolin dan Hirsch, 2020).

Saat ini, pemerintah, organisasi nonpemerintah dan otoritas di beberapa negara menerapkan kebijakan untuk memberikan remdesivir ke pasien dengan COVID-19 sebagai perawatan darurat jika tidak ada dari setiap opsi perawatan yang disetujui (Zhai *et al.*, 2020). Sehingga, perlu adanya penelitian lanjutan dengan sampel yang lebih besar untuk memperkuat data efikasi dan menganalisis interaksi obat-obatan yang kemungkinan terjadi jika penggunaan bersama remdesivir.

SIMPULAN

Efikasi terapi remdesivir pada pasien COVID-19 dengan dosis muatan 200 mg IV pada hari pertama dan 100 mg pada hari berikutnya dengan rata-rata pengujian selama 10 hari memberikan hasil berupa waktu perbaikan klinis yang lebih cepat, gejala yang berkurang dibanding plasebo dan memberikan gambaran efek samping yang terjadi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan rasa syukur kepada Allah SWT karena atas rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan *review* artikel ini. Penulis juga mengucapkan terimakasih kepada Prof. Dr. apt. Ajeng Diantini., M.Si selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktu untuk membimbing, memberi kritik dan saran serta perbaikan dalam penulisan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. 2018. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 197: 757–67
- Beigel, J. H., Tomashek, K. M., Dodd, L. E.,

- Mehta, A. K., Zingman, B. S., Kalil, A. C., et al. 2020. Remdesivir for the treatment of Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 383(19): 1813
- Cucinotta, D., & Vanelli, M. 2020. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*. 91(1): 157.
- Dolin, R., & Hirsch, M. S. 2020. Remdesivir - an important first step. *The New England Journal of Medicine*. 1826.
- European Medicines Agency. 2020 Summary On Compassionate Use: Remdesivir Gilead. 2020. Tersedia secara online di https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/summarycompassionate-use-remdesivirgilead_en.pdf. Diakses pada tanggal 14 Februari 2021.
- Goldman, J. D., Lye, D. C., Hui, D. S., Marks, K. M., Bruno, R., Montejano, R., Subramanian, A., et al. 2020. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 383(19): 1827-1837.
- Gordon, C. J., Tchesnokov, E. P., Feng, J. Y., Porter, D. P., dan Götze, M. 2020. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNAPolymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Journal of Biological Chemistry*. 295(15): 4773-4779.
- Grein, J., Ohmagari, N., Shin, D., Diaz, G., Asperges, E., Castagna, A. and Flanigan, T. 2020. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 382(24): 2327-2336.
- Holshue, M. L., DeBolt, C., Lindquist, S., Lofy, K. H., Wiesman, J., Bruce, H., et al. 2020. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *New England Journal of Medicine*.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., et al. 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 395(10223): 497-506.
- Hui, D. S., Azhar, E. I., Madani, T. A., Ntoumi, F., Kock, R., Dar, O., et al. 2020. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health—The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *International Journal of Infectious Diseases*. 91: 264-266.
- King, J. C., Beigel, J. H., Ison, M. G., Rothman, R. E., Uyeki, T. M., Walker, R. E., et al. 2019. Clinical development of therapeutic agents for hospitalized patients with influenza: challenges and innovations. In *Open forum infectious diseases*. 6 (4), p . 1 3 7 . U S : Oxford University Press.
- Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al. 2004. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol*. 31: 304–09.
- Lescure, F. X., Bouadma, L., Nguyen, D., Parisey, M., Wicky, P. H., Behillil, S. et al. 2020. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *The Lancet Infectious Diseases*. 20(6): 697-706.
- Liang, C., Tian, L., Liu, Y., Hui, N., Qiao, G., Li, H., et al. 2020. A promising antiviral candidate drug for the COVID-19 pandemic: A mini-review of remdesivir. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 112527.
- Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, et al. 2019. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med*.

- 381:2293-303
- Olender, S. A., Perez, K. K., Go, A. S., Balani, B., Price-Haywood, E. G., Shah, N. S., Bernardino, J. I., et al (2020). Remdesivir for severe COVID-19 versus a cohort receiving standard of care. *Clinical Infectious Diseases*.
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI). 2020. Protokol Tatalaksana Covid-19. Jakarta: IDI
- Pizzorno, A., Padey, B., Dubois, J., Julien, T., Traversier, A., Dulière, V., et al. 2020. In vitro evaluation of antiviral activity of single and combined repurposable drugs against SARS-CoV-2. *Antiviral Research*. 181: 104878.
- Sheahan, T. P., Sims, A. C., Graham, R. L., Menachery, V. D., Gralinski, L. E., et al. 2017. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Science Translational Medicine*. Vol 9(396).
- Spinner, C. D., Gottlieb, R. L., Criner, G. J., López, J. R. A., Cattelan, A. M., Viladomiu, A. S., et al. 2020. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 324 (11): 1048-1057.
- Wang, Y., Zhang, D., Du, G., Du, R., Zhao, J., Jin, Y., et al. 2020. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. 395(10236):1569-1578.
- Weiss, P., and Murdoch, D. R. 2020. Clinical Course and Mortality Risk of Severe COVID-19. *The Lancet*. 395(10229):1014-1015.
- Williamson, B. N., Feldmann, F., Schwarz, B., Meade-White, K., Porter, D. P., Schulz, J., et al. 2020. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature*. 585(7824): 273-276.
- World Health Organization (WHO). 2021. WHO Coronavirus Diseases Dashboard. Tersedia secara online di <https://covid19.who.int/>. Diakses pada tanggal 16 Februari 2021.
- Zhai, P., Ding, Y., et al, 2020. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *International journal of anti-microbial agents*. 55(5): 105955.