

EFEKTIVITAS PENGGUNAAN FAVIPIRAVIR PADA PASIEN COVID-19: TINJAUAN SISTEMATIS

EFFECTIVENESS OF USE OF FAVIPIRAVIR IN COVID-19 PATIENTS: SYSTEMATIC REVIEW

Georgiana Patricia Tangkilisan¹, Ary Anggara², Vera Diana Towidjojo³

¹Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako, Palu, Indonesia

²Departemen Infeksi Tropis Dan Traumatologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako, Palu, Indonesia

³Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako-Palu, Indonesia, 94118

Email: 1georgianapatria20@gmail.com

ABSTRAC

COVID-19 originates from a corona virus that has a single-stranded and enveloped RNA that can infect humans and animals. Based on research and trials that have been carried out pharmacological therapy with antivirals is one of the main treatment options for treating COVID-19 patients. Antiviral drugs recommended for reuse in medicine, including Favipiravir. The aim of this study was to assess the effectiveness of favipiravir in the treatment of COVID-19.

Keywords: Effectiveness, Favipiravir, COVID-19

ABSTRAK

COVID-19 berasal dari virus corona yang memiliki RNA rantai tunggal dan selubung yang dapat menginfeksi manusia dan hewan. Berdasarkan penelitian dan uji coba yang telah dilakukan terapi farmakologi dengan antivirus menjadi salah satu pilihan pengobatan utama untuk mengobati pasien COVID-19. Obat antivirus yang disarankan untuk digunakan kembali dalam pengobatan, termasuk Favipiravir. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menilai keefektifan favipiravir dalam pengobatan COVID-19.

Kata Kunci: Efektivitas, Favipiravir, COVID-19

PENDAHULUAN

COVID-19 pertama kali ditemukan dikota Wuhan, China pada bulan Desember tahun 2019 dan sampai saat ini masih menjadi pandemi diseluruh dunia. Diawal tahun 2020 komite darurat WHO menyatakan kondisi kritis kesehatan secara menyeluruh mengikuti pertambahan angka kasus terkonfirmasi COVID-19.¹ Hingga sekarang jumlah total kasus terkonfirmasi COVID-19 telah melebihi 260 juta orang di dunia.² COVID-19 berasal dari virus corona yang memiliki RNA rantai tunggal dan selubung yang dapat menginfeksi manusia dan hewan. Terdapat empat mutasi virus corona yaitu alpha, beta, gamma, delta dan yang terbaru varian omicron.^{1,3}

COVID-19 memiliki masa inkubasi 2-14 hari pasca terinfeksi dengan rute penyebaran melalui cairan atau partikel aerosol, kontak dengan pasien yang memiliki gejala maupun asimtomatik, permukaan yang terkontaminasi virus dan transmisi feses. Terdapat beberapa manifestasi klinis dari COVID-19 diantaranya demam, menggigil, batuk, sesak napas, hilangnya indra pembau dan perasa, nyeri otot, kelelahan, sakit kepala, sakit tenggorokan, nyeri dada, diare, hingga mual dan muntah.^{4,5} Standar pemeriksaan COVID-19 untuk keperluan diagnosis dan pengobatan menggunakan metode pemeriksaan RT-PCR dengan sensitivitas 70% dan spesifisitas 95%.⁶

Berdasarkan penelitian dan uji coba yang telah dilakukan terapi farmakologi dengan antivirus menjadi salah satu pilihan pengobatan utama untuk mengobati pasien COVID-19.⁵ Antivirus sebagai obat untuk menghentikan replikasi virus, namun pada sebagian besar infeksi virus dapat sembuh sendiri.⁷ Pemberian antivirus diharapkan mengurangi infeksi dan gejala hingga lama penyakit.⁸

Beberapa antivirus yang telah diteliti sebagai anti-SARS-CoV-2 bekerja menghambat masuknya virus (melalui reseptor angiotensin-converting enzyme 2/ ACE2 dan trans membran serine protease/ TMPRSS2), endositosis dan fusi membran virus, atau aktivitas SARS-CoV-2 3-chymotrypsin-like protease (3CLpro) dan RNA-dependent RNA polymerase (RdRp).⁹

Obat antivirus yang disarankan untuk digunakan kembali dalam pengobatan COVID-19 adalah interferon- α , lopinavir/ritonavir, ribavirin, dan remdesivir. Sebagian uji klinis yang telah terdaftar memfokuskan pada viral RNA-dependent RNA inhibitor polimerase (RdRp).

Sebagai contoh favipiravir yang merupakan analog purin dan inhibitor poten RdRp yang telah mendapat izin untuk digunakan dalam pengobatan influenza dan memiliki profil keamanan yang baik.^{10,11} Sementara itu penelitian yang dilakukan oleh Joshi et al (2021) menunjukkan bahwa favipiravir menjadi obat rute oral untuk pasien COVID-19 gejala ringan-sedang dengan tetap memperhatikan 80% beban pasien.¹¹

Disisi lain Satgas India menaruh favipiravir sebagai salah satu obat yang paling menjanjikan berdasarkan bukti ilmiah.¹² Hasil penelitian mengenai efektivitas favipiravir dalam pengobatan COVID-19 masih terbilang jarang.¹⁰ Oleh karena itu, tujuan dari

penelitian ini adalah untuk menilai keefektifan favipiravir dalam pengobatan COVID-19.

METODE

Penyusunan ulasan literatur ini mengikuti pedoman tinjauan sistematik PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*). Tahapan dimulai dengan tujuan, kriteria kelayakan, sumber informasi, strategi pencarian yang dipilih, pemilihan studi dan proses pengumpulan data, jenis data dan hasil yang dicari, metode untuk menilai risiko bias studi individu, dan sintesis data.¹²

1. Strategi Pencarian

Strategi pencarian sumber literatur menggunakan laman penyedia artikel/jurnal seperti Proquest, Pubmed dan ScienceDirect. Proses pencarian memakai kata kunci “*Effectiveness Of Favipiravir On COVID-19*”, “*Favipiravir For The Treatment Of Patients With COVID-19*”, dan “*Favipiravir And COVID-19*” lalu disesuaikan antara tahun 2019-2022. Hasil pencarian didapatkan sejumlah 55 artikel. Kemudian dipilih kembali sesuai pedoman PRISMA menyisakan 6 artikel yang sesuai dengan judul penelitian.

2. Kriteria Inklusi Dan Eksklusi

Tabel 1. Kriteria Inklusi Dan Eksklusi

PICO Framework	Kriteria Inklusi
<i>Patient</i>	Pasien COVID-19
<i>Intervention</i>	Favipiravir
<i>Comparison</i>	Tanpa Favipiravir
<i>Outcome</i>	Menghambat Replikasi Virus
Waktu	2019-2022
Desain Artikel	<i>Clinical Trial, Randomized Clinical Trial</i>
Bahasa	Indonesia Dan Inggris

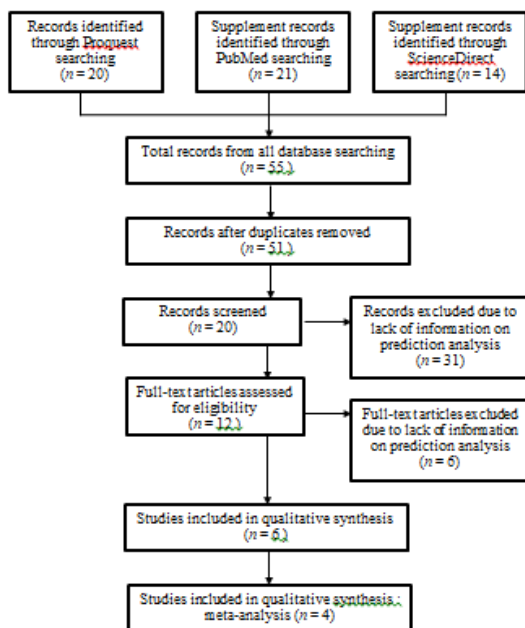
Jenis Artikel	Penelitian asli (bukan review) Tersedia <i>full-text</i>
---------------	---

3. Penyaringan Data

Pada tahapan ini artikel yang telah ada akan disaring dan diseleksi kembali dengan menghapus judul dan abstrak yang sama sesuai dengan pedoman PRISMA. Kemudian jika memenuhi kriteria inklusi dengan teks yang lengkap akan dipilih untuk dilakukan tinjauan lebih detail dan diulas secara mandiri.

4. Ekstraksi Data

Ekstraksi data merupakan alat untuk memandu informasi dari notasi sesuai dengan sasaran penelitian. Proses ekstraksi dilakukan pada setiap penelitian berdasarkan inklusi meliputi negara, desain, tujuan, populasi, metode dan intervensi, dan hasil dari penelitian tersebut.



Gambar 1. Alur Proses Pencarian Literatur

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 2. Hasil Analisis Studi Sistematis

Nama Peneliti	Negara	Judul	Metode	Ringkasan Hasil
(Doi et al., 2020)	Jepang	<i>A Prospective, Randomized, Open-Label Trial of Early versus Late Favipiravir Therapy in Hospitalized Patients with COVID-19</i>	<i>Randomized Clinical Trial</i>	Favipiravir kurang signifikan dalam meningkatkan klirens virus yang diukur dengan RT-PCR pada hari ke-6 tetapi dikaitkan dengan pengurangan gejala demam pada pasien COVID-19. ¹³
(Udwadia et al., 2021)	India	<i>Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-</i>	<i>Randomized Clinical Trial</i>	Pemberian awal favipiravir secara oral dapat mengurangi durasi tanda dan gejala klinis pada pasien COVID-19 gejala ringan-sedang. ¹⁴

		<i>label, multicenter, phase 3 clinical trial</i>		
(Dodaran <i>et al.</i> , 2021)	Iran	<i>Safety and efficacy of Favipiravir in moderate to severe SARS-CoV-2 pneumonia</i>	<i>Randomized Clinical Trial</i>	Pasien yang menerima pengobatan Favipiravir memiliki pemulihan klinis yang lebih lama. ¹⁵
(Zhao <i>et al.</i> , 2021)	China	<i>Favipiravir in the treatment of patients with SARS-CoV-2 RNA recurrent positive after discharge: A multicenter, open-label, randomized trial</i>	<i>Randomized Clinical Trial</i>	Penggunaan Favipiravir aman dan lebih unggul daripada obat lain dalam memperpendek durasi pelepasan virus pada RNA SARS-CoV-2 yang positif berulang setelah keluar. ¹⁷

Berdasarkan hasil analisis studi sistematis pada tabel 2 pemberian favipiravir tidak secara signifikan meningkatkan klirens virus dalam 6 hari pertama, namun ada perbedaan yang signifikan dalam durasi rawat inap pasien yang diberikan favipiravir segera setelah dinyatakan positif COVID-19 dengan pasien yang lambat diberikan favipiravir.

Adapun terjadi penurunan demam, dibandingkan dengan tanpa terapi favipiravir. Sehingga favipiravir yang diberikan segera setelah timbulnya gejala dapat mempersingkat perjalanan penyakit dan dapat mengurangi penularan kepada orang lain.¹³

Pada studi yang dilakukan Dodaran *et al* (2021) menambahkan favipiravir ke dalam pengobatan tidak mempersingkat waktu untuk pemulihan klinis dan lama tinggal di rumah sakit. Pasien yang menerima favipiravir memiliki pemulihan yang buruk. Satu penjelasan untuk temuan negatif mengenai kemanjuran favipiravir pada pneumonia SARS-CoV-2 bisa menjadi mekanisme yang diusulkan untuk patogenisitas virus ini.¹⁵

Penyakit ini biasanya memiliki fase infeksi awal dengan gejala non-spesifik ringan, fase keterlibatan paru dengan atau tanpa hipoksia, dan fase akhir yang melibatkan lonjakan mediator inflamasi yang disebut "badai sitokin" yang mengarah ke ARDS yang dikaitkan dengan kematian yang tinggi. Tampaknya mereka yang dirawat di rumah sakit karena pneumonia dan SpO2 yang rendah telah melewati fase replikasi virus, dan karena itu tidak mungkin mendapat manfaat dari pengobatan antivirus. Oleh karena itu, beberapa penelitian menyarankan resep awal obat bahkan dalam fase penyakit tanpa gejala atau rawat jalan.¹⁵

Hasil berbeda pada studi yang dilakukan Udwardia *et al* menunjukkan perbaikan klinis secara signifikan lebih cepat pada pasien yang diberikan favipiravir dibandingkan pasien yang diberikan antivirus lain maupun plasebo.¹⁴ Selain itu menurut Zhao *et al* dalam uji klinis acak multisenter pada pasien dengan RNA SARS CoV-2 yang kembali positif setelah dipulangkan, pasien yang menerima favipiravir memiliki klirens virus yang lebih cepat daripada kelompok

kontrol. CRP menurun lebih banyak pada kelompok favipiravir. Efek samping umumnya ringan dan sembuh sendiri pada kelompok favipiravir. Favipiravir dapat mempersingkat durasi virus.¹⁷

KESIMPULAN

Penggunaan favipiravir pada pasien COVID-19 menunjukkan perbaikan klinis berupa mengurangi durasi tanda dan gejala pasien. Namun, masih diperlukan studi lebih lanjut untuk menilai efek terapi, keamanan serta efektivitas favipiravir pada pasien COVID-19, termasuk pemeriksaan dosis dan durasi terapi yang berbeda pada pasien dengan tingkat keparahan penyakit yang berbeda.

DAFTAR PUSTAKA

1. Velavan TP & Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Tropical Medicine and International Health*. 2020. 25(3): 278-280.
2. Wang C & Han J. Will the COVID-19 pandemic end with the Delta and Omicron variants?. *Environmental Chemistry Letters*. 2021.
3. Karim SSA & Karim QA Omicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic. 2021.
4. Baj J, *et al*. COVID-19: Specific and Non-Specific Clinical Manifestations and Symptoms: The Current State of Knowledge. *J of Clin Med*. 2020. 9:1-22.
5. Forchette L, Sebastian W, Liu T. COVID-19: Specific and Non-Specific Clinical Manifestations and Symptoms: The Current State of Knowledge. *J Nutrients*. *Current Medical Science*. 2020. 41(6):1037-1051.
6. Goudouris ES. Laboratory diagnosis of COVID-19. *J Pediatr*. 2021. 20(4):7-12.
7. Sood S, *et al*. Efficacy and Safety of New and Emerging Drugs for COVID-19: Favipiravir and Dexamethasone. *Current Pharmacology Reports*. 2021. 7:49-54.
8. Munir MA, Kuganda H, Basry A. The Efficacy and Safety of Antivirus Drugs for COVID-19: A Systematic Review. *Sys Rev Pharm*. 2020. 11(7):162-166.
9. Dabbous HM, *et al*. Efficacy of favipiravir in COVID-19 treatment: a multi-center randomized study. *Archives of Virology*. 2021. 166:949-954.
10. Joshi S, *et al*. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *Int J Infectious Disease*. 2021. 102:501-508.
11. Oruc MA. Investigation of the disease process and drug combinations in patients with suspected/confirmed Covid-19 using favipiravir. *Int J Clin Pract*. 2021. 75(7).
12. Bosaeed M. Multicentre randomised double-blinded placebo-controlled trial of favipiravir in adults with mild COVID-19. *BMJ*. 2021. 11:1-10.
13. Doid Y. A Prospective, Randomized, Open-Label Trial of Early versus Late Favipiravir Therapy in Hospitalized Patients with COVID-19. 2020. 64(12):1-9.
14. Udwardia ZF, *et al*. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. *Int J Infect Disease*. 2021. 103:62-71.
15. Dodaran MS, *et al*. Safety and efficacy of Favipiravir in moderate to severe SARS-CoV-2 pneumonia. *Int Immunopharmacology*. 2021. 95.
16. Ozsurekci Y, *et al*. Favipiravir use in children with COVID-19 and acute kidney injury: is it safe?. *Pediatric Nephrology*. 2021.

17. Zhao H, *et al.* Favipiravir in the treatment of patients with SARS-CoV-2 RNA recurrent positive after discharge: A multicenter, open-label randomized trial. *Int Immunopharmacology*. 2021. 97.