

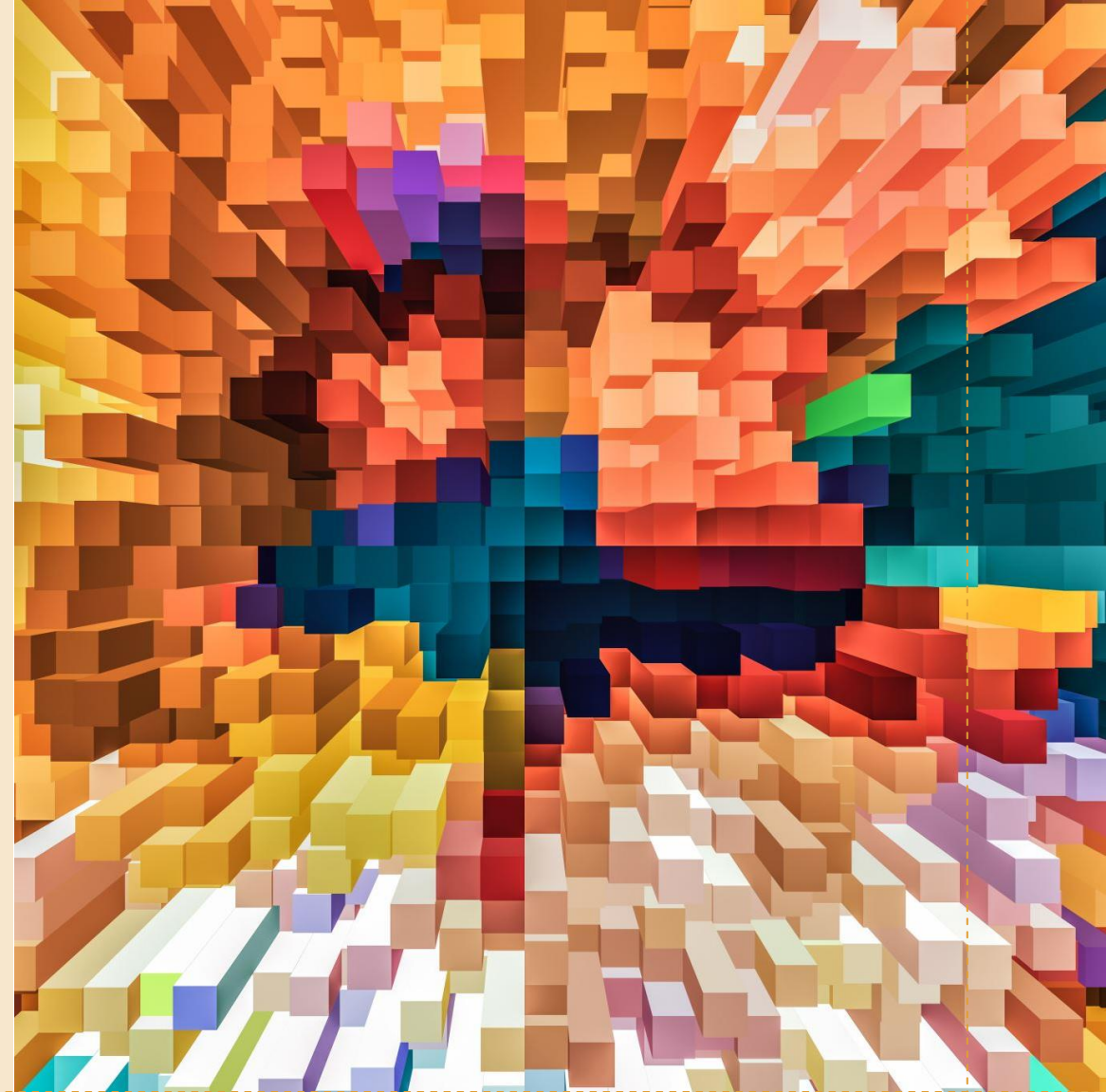
Update Management of COVID-19

Erlina Burhan

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

RSUP Persahabatan



COVID-19 di Indonesia

Data di Indonesia
34 Provinsi

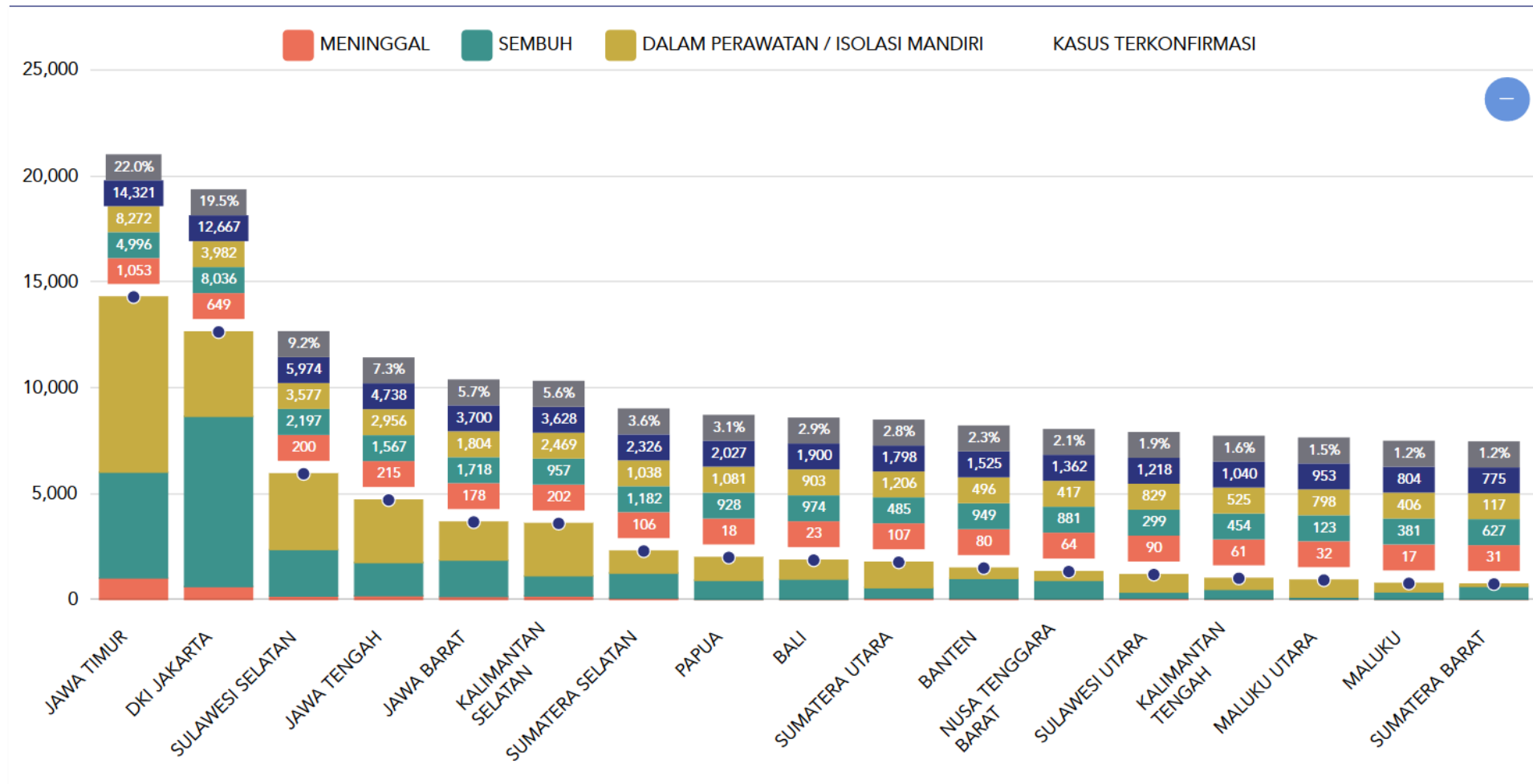
68.079

Kasus Konfirmasi
(+1.853)

3.359

Kasus Meninggal
(4,9%)

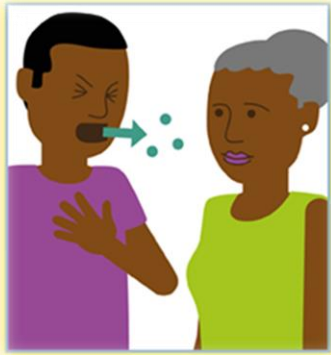
Update Terakhir: 09-07-2020 |
Sumber: Situs Kemkes RI



Kasus COVID-19 Nasional

Transmisi

LANGSUNG



- *Droplet* → Percikan langsung
- Jarak 1-2 meter dari orang yang batuk/bersin tanpa ditutup

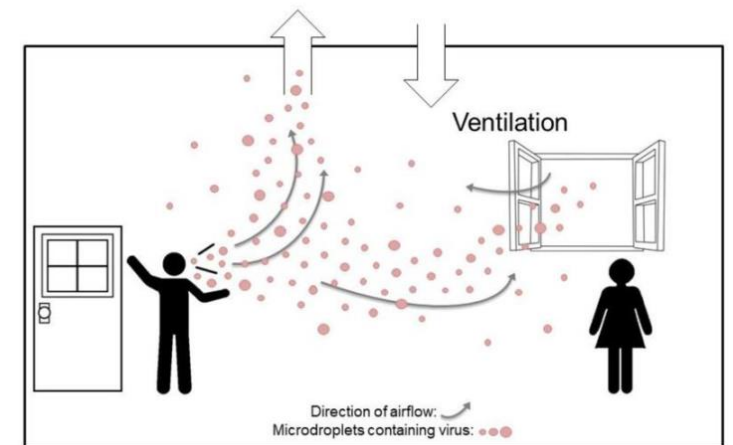
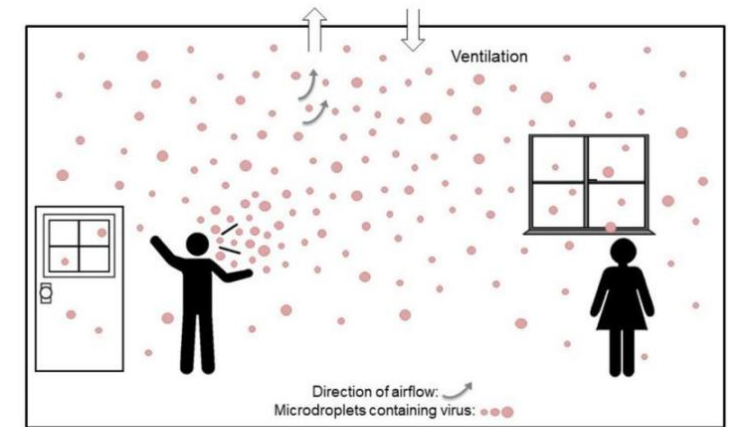
TIDAK LANGSUNG



- *Droplet* → tumpah ke permukaan benda
- Kemudian kita menyentuh dengan tangan, tangan menyentuh wajah (mata, hidung, mulut) tanpa cuci tangan

Transmisi via *airborne* ???

- ♦ Morawska dan Milton didukung oleh 239 ilmuwan di 32 negara di dunia, mendesak tenaga kesehatan dan otoritas kesehatan publik untuk mempertimbangkan potensi penularan melalui udara dalam commentary *'It is time to address airborne transmission of COVID-19'* dalam jurnal *Clinical Infectious Disease*, 2020
- ♦ **Respon WHO pada 7 Juli 2020:**
 - Kemungkinan transmisi airborne di setting publik, terutama pada kondisi padat, tertutup, dan berventilasi buruk
 - WHO terbuka dengan bukti-bukti yang ada dan mempertimbangkan kewaspadaan yang perlu diterapkan terkait dengan implikasi cara penularan tersebut

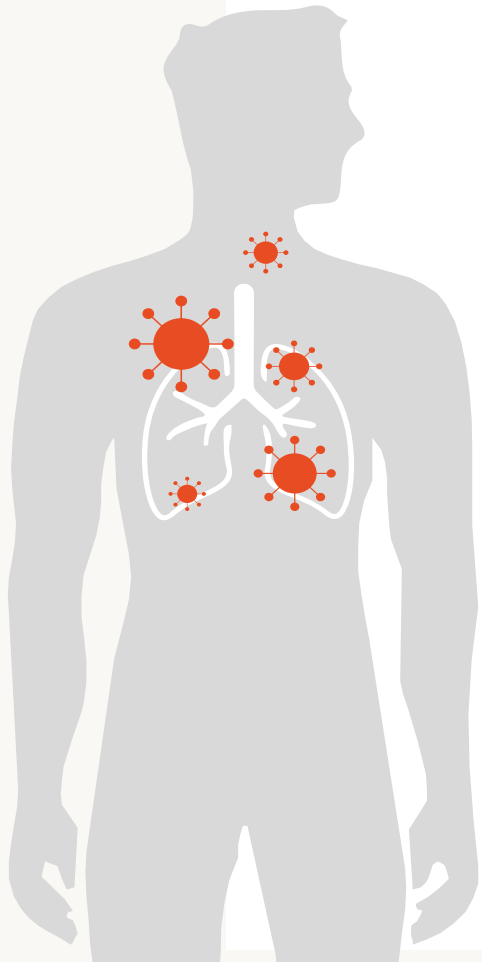


Gejala COVID-19



1. Demam (87.9%)
2. Batuk (kering [67.7%]; berdahak [33.4%], darah [0.9%])
3. Gangguan pernapasan (kesulitan bernapas) [18.6%]
4. Nyeri tenggorokan (13.9%)
5. Nyeri Kepala (13.6%)
6. Nyeri otot (14.8%)
7. Gangguan penciuman
8. Penurunan pengecapan
9. Mual/ muntah/ nyeri perut (5.0%)
10. Diarrhea (3.7%)
11. Lemas (38.1%)

Gejala Pada Organ Lain



Otak	<ul style="list-style-type: none">• Stroke, kejang, inflamasi otak
Mata	<ul style="list-style-type: none">• Konjungtivitis, inflamasi kornea
Hidung	<ul style="list-style-type: none">• Anosmia
Kardiovaskular	<ul style="list-style-type: none">• Pembekuan darah, vasokonstriksi pembuluh darah
Hati	<ul style="list-style-type: none">• Peningkatan enzim hati
Intestinal	<ul style="list-style-type: none">• Diare
Ginjal	<ul style="list-style-type: none">• AKI, proteinuria
Neurologis	<ul style="list-style-type: none">• GBS, ensefalitis, kejang, halusinasi, gangguan kesadaran

Definisi Kasus

SUSPEK

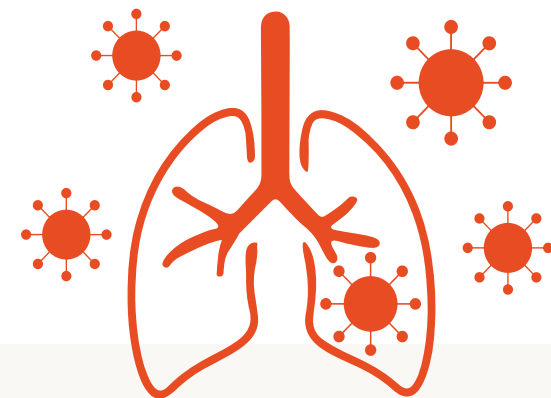
- Individu dengan ISPA dan riwayat perjalanan ke daerah transmisi lokal
- Individu dengan gejala ISPA DAN
- Riwayat kontak dengan kasus konfirmasi
- Individu dengan ISPA Berat/ Pneumonia Berat tanpa diketahui penyebabnya

PROBABLE

- Kasus suspek dengan ISPA Berat/ARDS/Meninggal dengan gambaran klinis sesuai COVID19 DAN
- Tidak ada hasil pemeriksaan PCR dengan alasan apapun

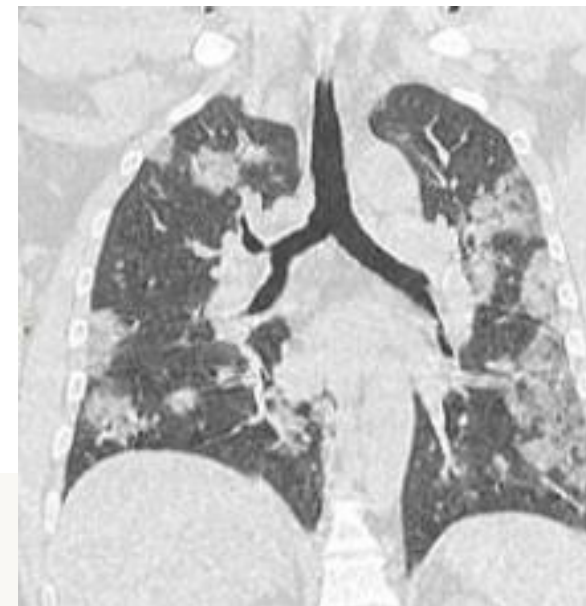
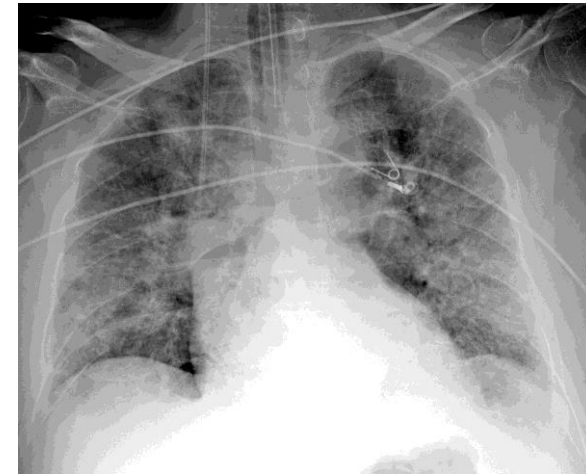
TERKONFIRMASI

- Pasien dengan atau tanpa gejala DAN hasil PCR POSITIF



Pemeriksaan Rutin

- ♦ **Pencitraan:**
 - ♦ Chest X-ray (pneumonia appearance)
 - ♦ Chest CT scan (overview of ground-glass opacity)
- ♦ **Darah perifer lengkap** (leukopenia / normal / limfopenia)
- ♦ **Kimia darah** (fungsi hepar, fungsi ginjal, prokalsitonin, asam laktat, CRP dll.)
- ♦ **Analisis gas darah** (jika sesak napas)
- ♦ **EKG** (pasien dengan hipertensi & takikardi)
- ♦ **Pemeriksaan mikrobiologi**
 - ♦ RT-PCR (nasopharynx / sputum / lower airway aspirate swab)



Tatalaksana Sesuai Buku Protokol 5 Himpunan dan PDPI

Tatalaksana: Pasien Terkonfirmasi (Positif) COVID-19

1. Tanpa Gejala

- ♦ Isolasi mandiri di rumah selama 14 hari
- ♦ Diberi edukasi apa yang harus dilakukan (diberikan leaflet untuk dibawa ke rumah)
- ♦ Vitamin C 3x1 tab (untuk 14 hari)*
- ♦ Pasien mengukur suhu tubuh 2 kali sehari, pagi dan malam hari
- ♦ Pasien dipantau melalui telepon oleh petugas FKTP
- ♦ Kontrol di FKTP setelah 14 hari untuk pemantauan klinis

Tatalaksana: Pasien Terkonfirmasi (Positif) COVID-19

2. Gejala Ringan

- ♦ Isolasi mandiri di rumah selama 14 hari
- ♦ Diberi edukasi apa yang harus dilakukan (leaflet untuk dibawa ke rumah)
- ♦ Vitamin C, 3 x 1 tablet (untuk 14 hari)*
- ♦ Klorokuin fosfat, 2x 500 mg (untuk 5 hari) ATAU Hidroksiklorokuin, 1x 400 mg (untuk 5 hari)
- ♦ Azitromisin, 1 x 500 mg (untuk 5 hari) dengan alternatif Levofloxacin 1x 750 mg (untuk 5 hari)
- ♦ Simtomatis (Parasetamol dan lain-lain)
- ♦ Bila diperlukan dapat diberikan Antivirus : Oseltamivir, 2 x 75 mg ATAU Favipiravir (Avigan), 2 x 600mg (untuk 5 hari)
- ♦ Kontrol di FKTP setelah 14 hari untuk pemantauan klinis

Tatalaksana: Pasien Terkonfirmasi (Positif) COVID-19

3. Gejala Sedang

- ♦ Rujuk ke Rumah Sakit/ Rumah Sakit Darurat, seperti Wisma Atlet
- ♦ Isolasi di Rumah Sakit/ Rumah Sakit Darurat, seperti Wisma Atlet selama 14 hari
- ♦ Vitamin C diberikan 200-400 mg/ 8 jam dalam 100 cc NaCl 0.9 % habis dalam 1 jam secara Intravena (IV) selama perawatan
- ♦ Klorokuin fosfat, 2 x 500 mg (untuk 5 hari) ATAU Hidroksiklorokuin dosis 1x 400 mg (untuk 5 hari)
- ♦ Azitromisin, 1 x 500 mg (untuk 5-7 hari) dengan alternatif Levofloxacin 750 mg/ 24 jam per IV atau oral (untuk 5-7 hari)
- ♦ Antivirus : Oseltamivir, 2 x 75 mg ATAU Favipiravir (Avigan) loading dose 2x 1600 mg hari ke-1 dan selanjutnya 2 x 600mg (hari ke 2-5)
- ♦ Simtomatis (Parasetamol dan lain-lain)

Tatalaksana: Pasien Terkonfirmasi (Positif) COVID-19

4. Gejala Berat

- ♦ Isolasi di ruang isolasi Rumah Sakit Rujukan
- ♦ Diberikan obat-obatan rejimen COVID-19 :
 - ♦ Klorokuin fosfat, 2 x 500 mg perhari (hari ke 1-3) dilanjutkan 2 x 250 mg (hari ke 4-10) ATAU Hidroksiklorokuin dosis 1x 400 mg (untuk 5 hari)
 - ♦ Azitromisin, 1 x 500 mg (untuk 5 hari)
 - ♦ Antivirus : Oseltamivir, 2 x 75 mg ATAU Favipiravir (Avigan) loading dose 2x 1600 mg hari ke-1 dan selanjutnya 2 x 600mg (hari ke 2-5)
 - ♦ Vitamin C diberikan secara Intravena (IV) selama perawatan
- ♦ Diberikan obat suportif lainnya
- ♦ Pengobatan komorbid yang ada
- ♦ Monitor yang ketat agar tidak jatuh ke gagal napas yang memerlukan ventilator mekanik

Keterangan

*Pilihan Vitamin C:

- ♦ Tablet Vitamin C non acidic 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

Dosis anak disesuaikan

Di Faskes primer: Vitamin C dosis tertinggi sesuai dengan ketersediaan

Keterangan

- ♦ Bila tidak tersedia Oseltamivir maupun Favipiravir (Avigan), maka diberikan:
 - ♦ Kombinasi Lopinavir + Ritonavir (2 x 400/100 mg) selama 10 hari
ATAU
 - ♦ Remdisivir 200 mg IV drip, dilanjutkan 1 x 100 mg IV, semua diberikan dalam drip 3 jam, selama 9 – 13 hari.
- ♦ Favipiravir (Avigan) tidak boleh diberikan pada wanita hamil atau yang merencanakan kehamilan
- ♦ Pasien dengan komorbid kardiovaskuler: edukasi indikasi dan efek samping penggunaan obat Azitromisin dan Klorokuin fosfat / Hidroksiklorokuin secara bersamaan

Keterangan

- ♦ EKG sebelum pemberian dan serial pada pemberian azitromisin dan Klorokuin fosfat / Hidroksiklorokuin secara bersamaan (beberapa kasus memperpanjang QTc interval)
- ♦ Pemberian Klorokuin fosfat / Hidroksiklorokuin:
 - ♦ Tidak dianjurkan kepada pasien yang berusia > 50 tahun
 - ♦ Tidak diberikan pada pasien kritis yang masih dalam keadaan syok dan aritmia
 - ♦ Pemantauan dan pertimbangan khusus pada pasien anak dengan kondisi berat-kritis
 - ♦ Tidak diberikan kepada pasien rawat jalan
- ♦ Untuk gejala ringan, bila terdapat komorbid terutama yang terkait jantung sebaiknya pasien dirawat

Tatalaksana: Pasien Belum Terkonfirmasi COVID-19

- ♦ Semua PDP yg dirawat (gejala sedang dan berat) diperlakukan sama dengan Kasus Terkonfirmasi sampai terbukti bukan COVID-19

Pasien Dinyatakan Sembuh Bila:

- ♦ Klinis perbaikan
- ♦ **Swab tenggorok (PCR) 2 kali berturut-turut negatif dalam selang waktu >24 jam**

Pasien Dipulangkan Bila:

- ♦ Sudah dinyatakan sembuh
- ♦ Komorbid teratasi dan stabil
- ♦ Pasien diberikan edukasi untuk isolasi diri di rumah selama 14 hari ke depan (diberikan leaflet dibawa ke rumah)

Kriteria Pulang (WHO, Juni 2020)

- ♦ Untuk pasien bergejala : 10 hari setelah onset gejala + ditambah setidaknya 3 hari tanpa gejala (termasuk demam dan tanpa gejala respiratori)
- ♦ Untuk pasien tanpa gejala atau asimtomatik : 10 hari setelah tes positif untuk SARS-CoV-2

Contoh kasus (Sesuai Kriteria WHO)

1. Jika seorang pasien memiliki gejala selama 2 hari,

Pasien dapat keluar dari ruang isolasi setelah $10 \text{ hari} + 3 \text{ hari} = 13 \text{ hari}$ dari tanggal pertama kali muncul gejala atau onset gejala

2. Jika seorang pasien dengan gejala selama 14 hari,

Pasien dapat keluar dari ruang isolasi : $14 \text{ hari} + 3 \text{ hari} = 17 \text{ hari}$ setelah tanggal pertama kali onset gejala

3. Jika seorang pasien dengan gejala selama 30 hari,

Pasien dapat keluar ruang isolasi : $30 \text{ hari} + 3 \text{ hari} = 33 \text{ hari}$ setelah tanggal pertama kali onset gejala

*Negara tertentu mungkin memilih untuk melanjutkan menggunakan pemeriksaan sebagai bagian kriteria discharge atau keluar dari ruang isolasi. Jika begitu, maka dapat menggunakan rekomendasi awal yaitu 2 kali negatif tes PCR setidaknya 24 jam

Perkembangan Terapi COVID-19

- ♦ Terdapat beberapa opsi untuk terapi :

- ♦ Azitromisin
- ♦ Klorokuin fosfat / Hidroksiklorokuin
- ♦ Antivirus :
 - ♦ Oseltamivir
 - ♦ Favipiravir
 - ♦ Kombinasi lopinavir + ritonavir,
 - ♦ Remdesivir

Beberapa pilihan terapi lain
(*Host Modifiers/Immune-Based Therapy*):

- *Stem cell therapy*
- *Plasma convalescent therapy*
- Inhibitor IL-6 (Tocilizumab, Sarilumab, Siltuximab)
- Inhibitor IL-1 (Anakinra)
- Interferon
- *Human immunoglobulin*
- Imunomodulator lainnya
- Steroid

Mesenchymal Stem Cell (MSC) Therapy

- ♦ Merupakan pilihan terapi untuk penyakit autoimun, sepsis, bedah transplantasi
- ♦ **Menekan proliferasi sel T, imunoregulasi, pergantian profil sitokin menjadi antiinflamasi**
- ♦ Sumber
 - ♦ *Bone marrow*
 - ♦ *Adipose tissue*
 - ♦ *Inner organs*
 - ♦ *Peripheral blood*
 - ♦ *Neonatal tissues (e.g., umbilical cord, placenta, amniotic fluid, amniotic membrane)*

Penelitian

Mesenchymal Stem Cell (MSC) Therapy

- ♦ Subjek: pada 7 pasien di Beijing, (Leng Zixuan et al, 2020)
- ♦ Hasil: Tujuh pasien yang menerima stem cell (sumber embrio manusia) pulang dari rumah sakit dalam 14 hari, dibandingkan placebo: 1 pasien meninggal dan 1 pasien menjadi berat dan yang ketiga ARDS.
- ♦ Efek samping tidak ditemukan
- ♦ Kesimpulan penelitian tersebut: Infus intravena dari *clinical-grade human mesenchymal stem cells* aman dan efisien dalam pengobatan COVID-19, termasuk pasien tua dengan pneumonia berat. *(Penelitian lanjutan masih berlanjut)*

Penelitian *Plasma convalescent therapy*

Subjek : 5 orang - Penelitian di Shenzhen, Cina

- ♦ *Pendonor*
 - ♦ 5 donor *plasma convalescent* usia 18 – 60 tahun yang sembuh dari COVID-19
 - ♦ Pemeriksaan: negatif untuk infeksi SARS-COV-2, hepatitis B, hepatitis C, HIV, dan sifilis pada saat mendonorkan plasma.
- ♦ *Resipien:*
 - ♦ Pneumonia berat progresifitas cepat serta memiliki *viral load* yang terus tinggi walaupun sudah diberikan antiviral.
 - ♦ $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300$ & menggunakan atau riwayat ventilasi mekanik.
- ♦ Donor asimtomatik selama minimal 10 hari, dengan titer antibodi serum SARS-CoV-2 lebih dari 1 : 1.000 dan *neutralizing antibody titer* lebih dari 40.
- ♦ *Plasma convalescent* sebanyak 400 mL , aferesis dan pada hari yang sama transfusi

Penelitian *Plasma convalescent therapy*

- ♦ Kekurangan Penelitian di Shenzen, Cina :
 - ♦ Tidak terdapat kontrol
 - ♦ Belum jelas apakah perbaikan bila tidak mendapat transfusi convalescent plasma
 - ♦ Semua pasien diterapi dengan berbagai jenis obat (termasuk antivirus)
 - ♦ Sampel sedikit

Human Immunoglobulin

- ♦ Penggunaan pada infeksi virus lainnya sebagai **prevenasi infeksi CMV** pada pasien **post-transplantasi sumsum tulang** dan **PEP Varicella** pada individu berisiko tinggi
 - ♦ Diberikan secara intravena (IVIg)
 - ♦ Risiko efek samping:
 - ♦ *Antibody-dependent enhancement of infection*
 - ♦ *Transfusion-associated acute lung injury (TRALI)*
-
- Pada 3 pasien dengan **COVID-19 kategori Berat**, di Wuhan China
 - **Dosis** : IVIg at 0.3–0.5 g per kgbb per hari untuk 5 hari
 - **Pemberian** mempertimbangkan **potensi pada jantung dan ginjal** pada pasien COVID-19 berat
 - Pada ketiga pasien **tidak menunjukkan efek samping**

Tocilizumab

- Antibodi monoklonal rekombinan humanized anti-IL-6R
- **Antagonis reseptor IL-6** → menghambat kaskade persinyalan
- FDA approved untuk pasien gangguan reumatologik, juvenile idiopatik artritis, *giant cell* arteritis, dan *cytokine-release syndrome*
- Diberikan secara injeksi IV/subkutan untuk pasien COVID-19 berat dengan kecurigaan hiperinflamasi

- Penelitian masih berlangsung, memasuki tahap 2.
- Studi single-arm 2 fase, studi parallel observational cohort, multicenter, dan *open-label*
- Dosis: Tocilizumab 8 mg/kg (maksimal 800mg per dosis), dengan interval 12 jam.
- Penelitian single observational di China: Tocilizumab **efektif dalam perbaikan klinis dan menekan perburukan** dalam mengobati COVID-19 derajat dan kritis

Inhibitor IL-1 (Anakinra)

- ♦ Anakinra adalah antagonis reseptor IL-1a yang digunakan untuk mengobati radang sendi.
- ♦ Penelitian Cavalli et al di Italy, Lancet Rheum, 7 May 2020
(Jumlah 29 pasien)
- ♦ Hasil penelitian : mengurangi kebutuhan ventilator dan angka kematian pasien COVID-19
- ♦ Kelemahan:
 - ♦ Bukan desain penelitian RCT
 - ♦ Jumlah sampel kecil

Terapi Antikoagulan

- **Peningkatan D-dimer dan adanya gangguan koagulasi berhubungan dengan terjadinya gagal nafas dan kematian pada pasien COVID-19.**
- **Komplikasi tromboemboli mungkin menjadi bagian dari gambaran klinis COVID-19.**
- **> 1/2 kejadian tromboemboli ditemukan saat 24 jam pertama perawatan**
- **Walaupun pasien mendapat terapi profilaksis antikoagulan, kejadian tromboemboli vena dan arteri hampir mencapai 8%**
- **Penggunaan heparin, khususnya pada pasien dengan peningkatan D-dimer dan skor *Sepsis Induced Coagulopathy* (SIC) yang tinggi, berhubungan dengan prognosis yang baik**

Pemberian Steroid Pada COVID-19

Secara umum WHO tidak merekomendasikan pemberian steroid pada pasien COVID-19

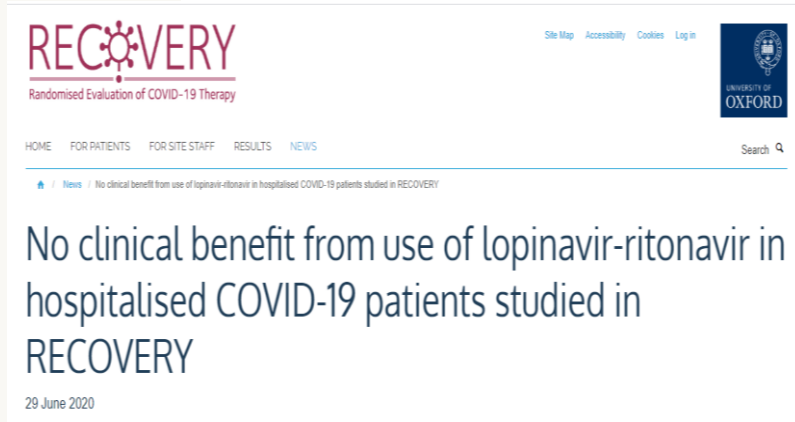
Recovery Study:

- ♦ Deksametason menurunkan mortalitas pada pasien kritis (dgn ventilator, sebanyak 1/3, dan 1/5% pada pasien yg mendapat terapi oksigen)
- ♦ Deksametason tidak bermanfaat pada pasien Covid19 dengan gejala ringan
- ♦ Steroid tidak untuk PENCEGAHAN

1. Wang C, et al. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930317-2>

2. Russell B, Moss A, Rigg A, and Hemelrijck et al. COVID-19 and treatment with NSAID and corticosteroids: should we be limiting their use in the clinical setting? <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7105332/pdf/can-14-1023.pdf>

Update Uji Klinis



- ♦ Studi oleh *Recovery trial* (UK) → 1596 vs 3376 tanpa lopinavir-ritonavir
- ♦ Lopinavir-ritonavir terbukti tidak bermanfaat untuk COVID-19
 - ♦ Tidak menurunkan angka kematian
 - ♦ Tidak mempengaruhi masa rawat inap
 - ♦ Tidak mencegah penggunaan ventilator
- ♦ Studi oleh Cao, 2020
- ♦ Lopinavir-ritonavir sebagai terapi tunggal tidak bermanfaat untuk COVID-19
 - ♦ Tidak menurunkan angka kematian
 - ♦ Tidak menurunkan RNA virus yang terdeteksi
 - ♦ Tidak meningkatkan perbaikan klinis

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 7, 2020

VOL. 382 NO. 19

A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19

B. Cao, Y. Wang, D. Wen, W. Liu, Jingli Wang, G. Fan, L. Ruan, B. Song, Y. Cai, M. Wei, X. Li, J. Xia, N. Chen, J. Xiang, T. Yu, T. Bai, X. Xie, L. Zhang, C. Li, Y. Yuan, H. Chen, Huadong Li, H. Huang, S. Tu, F. Gong, Y. Liu, Y. Wei, C. Dong, F. Zhou, X. Gu, J. Xu, Z. Liu, Y. Zhang, Hui Li, L. Shang, K. Wang, K. Li, X. Zhou, X. Dong, Z. Qu, S. Lu, X. Hu, S. Ruan, S. Luo, J. Wu, L. Peng, F. Cheng, L. Pan, J. Zou, C. Jia, Juan Wang, X. Liu, S. Wang, X. Wu, Q. Ge, J. He, H. Zhan, F. Qiu, L. Guo, C. Huang, T. Jaki, F.G. Hayden, P.W. Horby, D. Zhang, and C. Wang

1. 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. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(19), pp.1787-1799.
2. No clinical benefit from use of lopinavir-ritonavir in hospitalised COVID-19 patients studied in RECOVERY. <https://www.recoverytrial.net/news/no-clinical-benefit-from-use-of-lopinavir-ritonavir-in-hospitalised-covid-19-patients-studied-in-recovery>

WHO discontinues hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir treatment arms for COVID-19



- 4 Juli 2020: WHO menghentikan HCQ dan Lopinavir/ritonavir sebagai salah satu *arm* di *Solidarity trial*
- Penghentian tersebut hanya untuk *Solidarity trial*, tidak berlaku untuk penelitian lainnya

**Belum ada statement khusus WHO
terkait penghentian pemberian pada pasien COVID-19**



**Terima
Kasih**