

## **PENGOBATAN TECOVIRIMAT DAN BRINDOCIVIR UNTUK VIRUS CACAR MONYET**

**Andriani Noerlita Ningrum\*, Indarto, Yesi Ihdina Fityatal Hasanah, Aquartuti Tri Darmayanti, Aris Widiyanto, Hakim Anasulfalah, Joko Tri Atmojo**

Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Mamba'ul Ulum Surakarta, Jalan Ringroad Utara, Mojosongo, Kec. Jebres, Kota Surakarta, Jawa Tengah 57127, Indonesia

\*[andrianinoerlita.n@gmail.com](mailto:andrianinoerlita.n@gmail.com)

### **ABSTRAK**

Penyakit cacar monyet bersifat endemik dan normal terbatas pada Afrika Barat dan Tengah. Namun kasus baru telah dilaporkan di berbagai negara Asia dan Asia Tenggara. Sebagai negara yang bukan merupakan endemic kasus cacar monyet, ahli farmasi di Indonesia belum memiliki banyak informasi terkait penggunaan obat antivirus untuk kasus cacar monyet. tinjauan sistematis ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan dan pengkayaan dalam bidang farmasi di Indonesia untuk mewaspadai penyakit endemic Afrika yang mulai menyebar ke kawasan Asia. Artikel dicari melalui basis data sejak Juni - Agustus 2022 melalui database PUBMED, Science direct, The Journal of Infectious Disease dan Google Scholar. Tidak ada upaya dari penulis untuk mencari secara spesifik artikel-artikel yang tidak terpublikasi. Kata kunci yang digunakan antara lain: "human monkeypox" yang dikombinasikan dengan "monkeypox [Mesh]" AND "Treatment", "Tecovirimat", "Brincidofovir"). Design studi yang digunakan adalah clinical trial. Data yang telah tersaring disajikan dalam tabel alur sesuai dengan item PRISMA. Terdapat 6 artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi. Tecovirimat (per oral / intravena) diberikan mulai dari dosis 200mg – 600 mg selama 14 hari dengan catatan pemberian bersama repaglinide mungkin menyebabkan hipoglikemia. Brindocivir diberikan mulai dari 4 mg – 200 mg dan tidak direkomendasikan untuk wanita hamil. Penggunaan Tecovirimat lebih sering diuji dan telah menjanjikan efek terapeutik yang baik pada hewan coba taupun dosis pada manusia. Hal ini yang menyebabkan penggunaan tecovirimat diterima pada tahun 2022 dibandingkan Brindocivir.

Kata kunci: brindocivir; cacar monyet; tecovirimat

### ***TECOVIRIMAT AND BRINDOCIVIR TREATMENT FOR MONKEY POX VIRUS***

#### ***ABSTRACT***

*Monkeypox is endemic and normally limited to West and Central Africa. However, new cases have been reported in various Asian and Southeast Asian countries. As a country that is not endemic for monkeypox cases, pharmacists in Indonesia do not have much information regarding the use of antiviral drugs for monkeypox cases. This systematic review is expected to be a material for consideration and enrichment in the pharmaceutical sector in Indonesia to be aware of endemic African diseases that are starting to spread to the Asian region. Articles were searched through the database from June - August 2022 through the PUBMED database, Science direct, The Journal of Infectious Disease and Google Scholar. No attempt was made by the author to search specifically for unpublished articles. The keywords used include: "human monkeypox" combined with "monkeypox [Mesh]" AND "Treatment", "Tecovirimat", "Brincidofovir"). The study design used was a clinical trial. The filtered data is presented in the path table according to the PRISMA item. There were 6 articles that met the inclusion criteria. Tecovirimat (orally/intravenous) is given from a dose of 200mg – 600 mg for 14 days with a note that co-administration with repaglinide may cause hypoglycemia. Brindocivir is given from 4 mg – 200 mg and is not recommended for pregnant women. The use of Tecovirimat has been tested more frequently and has promised good therapeutic effects in experimental animals as well as doses in humans. This causes the use of tecovirimat to be accepted in 2022 compared to Brindocivir*

*Keywords: brindocivir; monkey pox; tecovirimat*

## PENDAHULUAN

Virus cacar monyet adalah virus DNA beruntai ganda yang berasal dari famili Poxviridae, subfamili Chordopoxvirinae, genus Orthopoxvirus dalam keluarga Poxviridae, keluarga yang sama pada virus cacar karena memiliki gejala yang sama dengan virus cacar (Bunge et al. 2022). Virus zoonosis ini pertama kali terdeteksi pada monyet di laboratorium Denmark pada tahun 1958, oleh karena itu dinamakan sebagai cacar monyet (monkeypox). Cacar monyet memiliki rata-rata case fatality rate (CFR) sekitar 3% dan dilaporkan meningkat apabila menjangkit anak-anak (Simpson et al. 2020).

Penyakit cacar monyet bersifat endemik dan normal terbatas pada Afrika Barat dan Tengah (Kongo), namun epidemiologinya telah dilaporkan berubah dan berkembang dalam beberapa tahun terakhir dengan kasus telah dilaporkan di beberapa negara lain di luar Afrika (Harapan et al. 2020). Penyebaran ini semakin meluas dan sejak 13 Mei 2022, banyak kasus cacar monyet telah diidentifikasi dan dilaporkan ke Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) di hampir 12 negara non-Afrika sehingga menjadi ancaman kesehatan global (Simpson et al. 2020).

Adapun tanda gejala dan tingkat penegakan diagnose cacar monyet antara lain : (1) suspek dengan gejala demam tinggi yang tiba-tiba, diikuti oleh erupsi vesikular-pustula yang dominan pada wajah, telapak tangan, dan telapak kaki; atau adanya setidaknya 5 keropeng jenis cacar. (2) Dikonfirmasi yaitu apabila terdapat hasil positif pada konfirmasi laboratorium (IgM Antibodi Positif (spesifik orthopoxvirus), PCR, atau isolasi virus). (3) probable yaitu Kasus yang dicurigai tanpa kemungkinan konfirmasi laboratorium, tetapi dengan hubungan epidemiologis dengan sebuah kasus yang dikonfirmasi. (4) possible yaitu terdapat gejala ruam vesikular, pustular atau berkerak, terdapat penapisan cacar air petugas kesehatan, riwayat demam dan ruam vesikular atau berkerak, atau memenuhi salah satu kriteria epidemiologi atau menunjukkan peningkatan kadar IgM dan memiliki ruam dan demam yang tidak dapat dijelaskan dan 2 tanda atau gejala lain dari kriteria klinis (Doshi et al. 2019).

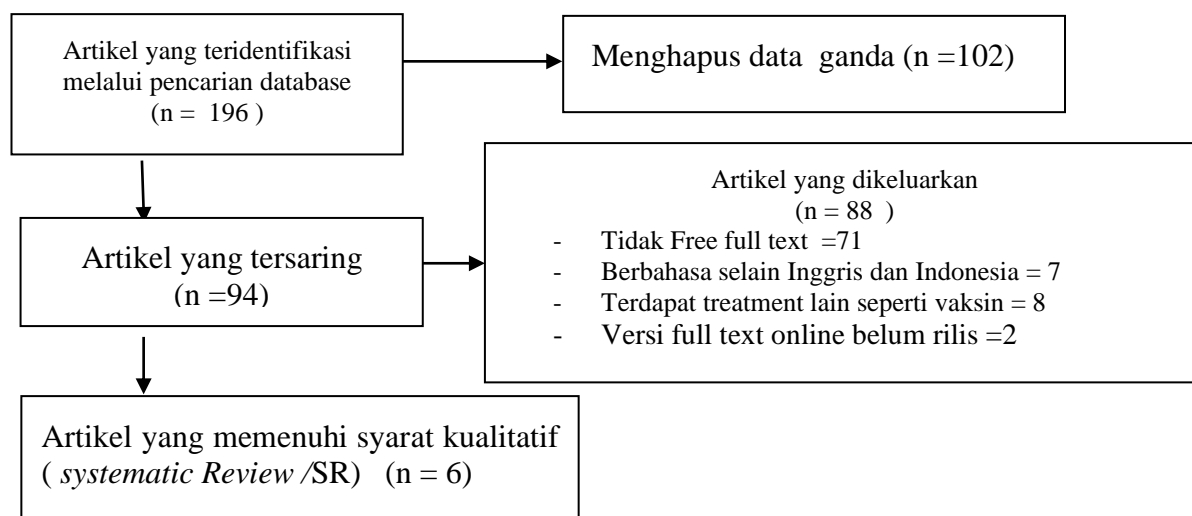
Pengobatan antivirus TPOXX (ST-246 atau tecovirimat) baik sendiri atau sebagai tambahan vaksinasi, dilaporkan masih cukup protektif ketika diberikan 3 hari setelah infeksi virus monkeypox (MPXV)(Berhanu et al. 2015). Namun, penggunaan obat ini dilaporkan dapat merubah asam amino tunggal (Protein F13L) dan kemungkinan menimbulkan resistensi (Duraffour et al. 2015; Ostergaard et al. 2021). Sehingga para ahli farmasi dan dokter memberikan pilihan terapi lain yaitu Brincidofovir (BCV; juga disebut sebagai hexadecyloxypropyl-cidofovir [HDP-CDV], atau CMX001) efek antivirus BCV sebelumnya telah menunjukkan kemanjuran antivirus terhadap beberapa virus DNA untai ganda, termasuk adenovirus dan poxvirus dengan konsentrasi efektif 50% (Lanier et al. 2010; Israely et al. 2012). Sebagai negara yang bukan merupakan endemic kasus cacar monyet, ahli farmasi di Indonesia belum memiliki banyak informasi terkait efektifitas dan juga penggunaan 2 obat antivirus ini untuk kasus cacar monyet yang mulai terdeteksi masuk ke kawasan Asia.

Berdasarkan latar belakang diatas, penulis akan melakukan tinjauan sistematis yang memaparkan efektifitas dari 2 alternatif antivirus yang dapat diberikan untuk menangani cacar monyet yang kini sudah mulai terdeteksi di Indonesia dan berbagai kawasan Asia. Hasil tinjauan sistematis ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan dan pengkayaan dalam bidang farmasi di Indonesia untuk mewaspadai penyakit endemic Afrika yang mulai menyebar ke kawasan Asia. tinjauan ini dapat menjadi salah satu rujukan dalam pemberian edukasi pada masyarakat ataupun pembuatan kebijakan selanjutnya.

**METODE**

Artikel dicari melalui basis data sejak Juni - Agustus 2022 melalui database PUBMED, Science direct, The Journal of Infectious Disease dan Google Scholar. Tidak ada upaya dari penulis untuk mencari secara spesifik artikel-artikel yang tidak terpublikasi. Kata kunci yang digunakan antara lain: “human monkepox” yang dikombinasikan dengan “monkepox [Mesh]” AND “Treatment”, “Tecovirimat”, “Brincidofovir”). Kriteria inklusi berikut diterapkan dalam memilih studi yang tepat untuk analisis: batasan waktu publikasi 10 tahun ke belakang, studi harus ditulis dalam bahasa Inggris atau Indonesia, penelitian berupa tinjauan uji klinis dan kuan.

**HASIL DAN PEMBAHASAN**



Gambar1. Alur tinjauan sistematis

Tabel 1.  
Ringkasan hasil studi

Studi	Jenis obat	Jalur dan dosis pemberian	Hasil (efektifitas)
(Russo et al. 2018)	Tecovirimat (ST-246)	Oral dengan 10 mg/kg tecovirimat sekali sehari mulai hingga 8 hari setelah tantangan.	kelangsungan hidup pada hewan yang memulai pengobatan hingga 5 hari pascatantangan adalah 100%. Pada hewan yang dirawat mulai 6, 7, atau 8 hari tantangan berikut, kelangsungan hidup adalah 67%, 100%, dan 50%, masing-masing. Inisiasi pengobatan hingga 4 hari setelah tantangan berkurang keparahan manifestasi klinis infeksi.
(Jordan et al. 2009)	Tecovirimat (ST-246)	ST-246 diberikan pada 3 hari pasca infeksi dengan empat dosis yang berbeda (100 mg/kg berat badan - 3 mg/kg) sekali sehari selama 14 hari. Dosis manusia diberikan 400 mg	perlindungan 100% Infeksi dari primata bukan manusia ( <i>non-human primates/ NHP</i> ) dari infeksi mematikan dengan virus monkeypox dan mengurangi viral load dan pembentukan lesi. Pada NHP, pemberian ST-246 pada dosis 10 mg/kg/hari selama 14 hari menghasilkan tingkat paparan darah yang sebanding dengan tingkat yang dicapai pada manusia diberikan 400 mg. Hasil ini menunjukkan bahwa pemberian dosis oral 400 mg

Studi	Jenis obat	Jalur dan dosis pemberian	Hasil (efektifitas)
		sekali sehari	sekali sehari selama 14 hari akan efektif untuk pencegahan atau pengobatan cacar atau monkeypox infeksi pada manusia.
(Berhanu et al. 2015)	Tecovirimat (ST-246) dan Vaksin ACAM2000	10 mg/kg berat badan sekali sehari selama 14 hari berturut-turut. Ditambah vaksinasi standar dosis ACAM2000 (12,5 x 10 <sup>5</sup> PFU). Diberikan sendiri atau dalam kombinasi mulai dari hari ke 3 pasca infeksi.	Pasca pajanan dari ACAM2000 saja tidak memberikan perlindungan terhadap penyakit cacar monyet yang parah atau kematian. Sebaliknya, pasca paparan pengobatan dengan tecovirimat sendiri atau dalam kombinasi dengan ACAM2000 memberikan perlindungan penuh. Selain itu, pemberian tecovirimat yang tertunda sampai hari ke 4, 5, atau 6 pasca infeksi adalah 83% (hari 4 dan 5) atau 50% (hari 6) efektif.
(Grosenbach et al. 2018)	Tecovirimat	Dosis 600 mg 2 x 1 selama 14 hari	Analisis farmakokinetik paparan obat 50% (AUC 0-24 jam) dan 40% (C maksimal 0-24 jam) lebih tinggi daripada setelah dosis pertama. Tingkat kemantapan tecovirimat dicapai pada hari ke-6.
(Leeds et al. 2013)	Tecovirimat (ST-246)	Dosis ST-246 mulai dari 0,3 mg/kg sampai 300 mg/kg. Pengobatan pada hari ke 3, 4, atau 5 setelah infeksi.	Efek infeksi pada farmakokinetik ST-246 di NHP diterapkan pada manusia menggunakan model farmakokinetik populasi. Paparan pada dosis manusia yang dipilih 600 mg lebih dari 4 kali lipat lebih tinggi dari dosis berkhasiat terendah di NHPs dan diperkirakan memberikan perlindungan lebih dari 95% dari populasi.
(Ostergaard et al. 2021)	Brincidofovir (BCV; also referred to as hexadecyloxypropyl-cidofovir [HDP-CDV (CMX001)],	Dosis 5 mg/kg – 20 mg/kg berat badan hewan coba ( tikus)	Brincidofovir (BCV; CMX001) memiliki menunjukkan aktivitas antivirus terhadap virus DNA beruntai ganda, termasuk poxvirus. Laporan kemanjuran tercatat tergantung pada inisiasi pengobatan (57% pada ID-1, 43% pada ID0, dan 29% pada ID1).

Berdasarkan hasil tinjauan sistematis artikel uji klinis diatas, maka dilaporkan bahwa penggunaan Tecovirimat lebih sering diuji dan telah menjanjikan efek terapeutik yang baik pada hewan coba taupun dosis pada manusia. Hal ini yang menyebabkan penggunaan tecovirimat diterima pada tahun 2022 dibandingkan Brindocivir. Penggunaan 2 jenis obat diatas juga memerlukan syarat dan ketentuan, artikel yang dipublikasikan oleh (Rizk et al. 2022) terdapat beberapa hal yang harus diperhatikan dalam pemberian obat Tecovirimat ataupun Brindocivir pada penderita cacar monyet, hal itu antara lain:

Tabel 2.  
Syarat dan ketentuan penggunaan Tecovirimat dan Brindocivir

Obat (rute pemberian)	Dosis	Gejala	Interaksi dengan obat lain yang perlu diperhatikan	Pertimbangan pada populasi tertentu
Tecovirimat (per oral / intravena)	- Dewasa: 600 mg 2x1 selama 14 hari (13 kg atau lebih), - Berat kurang dari 13 kg maka pemberian kurang dari 14 hari - Berat 40 kg atau lebih: 600 mg 2 x1	Sakit kepala, mual, sakit perut, muntah.	Repaglinid (hipoglikemi) , Midazolam (menurunkan efektivitas midazolam)  Catatan: Pemberian bersama dengan repaglinide mungkin	Pemberian intravena (IV) tidak boleh diberikan untuk pasien dengan gangguan ginjal berat.

Obat (rute pemberian)	Dosis	Gejala	Interaksi dengan obat lain yang perlu diperhatikan	Pertimbangan pada populasi tertentu
	selama 14 - Berat 25 kg: 200 mg - BID selama 14 hari, jika 25 kg		menyebabkan hipoglikemia	
Brincicivir (per oral)	- Dewasa dengan berat 48 kg: 200 mg sekali seminggu untuk dua dosis - Berat 10 kg hingga kurang dari 48 kg: 4 mg/kg suspensi oral sekali seminggu untuk dua dosis - Pediatri dengan berat kurang dari 10 kg, dosisnya adalah 6 mg / kg suspensi oral sekali seminggu untuk 2 dosis	Tidak ada keluhan, Diare, mual, muntah, dan sakit perut	OATP1B1 dan 1B3 inhibitor meningkatkan paparan Brincidofovir yang dapat meningkatkan reaksi yang merugikan terkait brincidofovir. Pertimbangkan alternatif obat yang bukan OATP1B1 atau 1B3 penghambat	Tidak direkomendasikan pada wanita hamil dan menyusui (lakukan tes kehamilan) Lakukan tes fungsi hati sebelum dan selama pengobatan, brincidofovir dapat menyebabkan peningkatan serum transaminase dan serum bilirubin

### Tecovirimat

Tecovirimat (juga dikenal sebagai TPOXX atau ST-246) adalah antivirus pertama yang diindikasikan untuk pengobatan cacar pada orang dewasa dan pasien anak dengan berat minimal 3 kg (Petersen et al. 2019). Pada pasien dengan penyakit yang lebih berat terapi ganda dengan tecovirimat dan brincidofovir mungkin menjadi pilihan (Beer & Bhargavi Rao 2019). Tecovirimat bekerja dengan menghambat protein pelapis virus VP37, proses penghambatan (blok) dilakukan ketika sel virus telah melakukan pematangan dan siap melepaskan diri pada sel yang dijangkiti (tuan rumah), dengan demikian tecovirimat mampu menghambat sebaran virus di dalam sel tubuh yang terinfeksi (Russo et al. 2021).

Sebelum diterima untuk mengobati cacar monyet pada manusia pada Mei 2022, sebelumnya pengujian tecovirimat hanya dilakukan pada hewan dan dilaporkan dapat mengatasi infeksi serta meningkatkan kemampuan bertahan dari kemungkinan infeksi cacar monyet yang mematikan (lethal) (Reynolds et al. 2017). Hingga penelitian uji klinis yang melibatkan 359 relawan manusia untuk diberikan tecovirimat, dan placebo (Grosenbach et al. 2018). Dalam studi kecil, tecovirimat dulu digunakan dalam kombinasi dengan vaksin globulin (VIG) pada pasien dengan komplikasi dari cacar dan progresif vaksinasi (Hahne, 2009). CDC mengumumkan keadaan darurat yang memungkinkan penggunaan dari tecovirimat untuk infeksi virus non-variola ortopoks seperti sebagai cacar monyet. Protokol tecovirimat tersedia melalui formulasi kapsul oral atau intravena (Russo et al. 2018).

### Brincicivir

Brincidofovir telah disetujui untuk pengobatan cacar di Amerika Serikat sejak Juni 2021 (Chittick et al. 2017). Brincidofovir (oral) adalah obat analog dari cidofovir obat intravena, dan mungkin memiliki efek peningkatan profil keamanan, yaitu lebih sedikit toksisitas ginjal, dibandingkan untuk cidofovir. Obat ini bekerja dengan menghambat DNA polimerase virus. Sementara studi mengevaluasi penggunaan brincidofovir untuk mengobati infeksi cacar monyet pada hewan model sangat jarang ditemukan, brincidofovir telah terbukti efektif melawan infeksi virus ortopoks (Parker et al. 2012). Data klinis tentang khasiat cidofovir melawan cacar monyet di manusia juga masih belum banyak ditemukan, belum dalam vitro aktivitas dan keberhasilan melawan letal cacar monyet virus infeksi di hewan memiliki pernah dilaporkan [40, 41]. Intravena normal garam dan probenidid terapi harus diberikan bersamaan

dengan cidofovir. Untuk brincidofovir, hati tes fungsi sebelum dan selama perlakuan harus dilakukan, sebagai brincidofovir mungkin menyebabkan meningkat di serum transaminase dan serum bilirubin (Rice et al. 2011).

### **Tindakan Pencegahan**

Data menunjukkan bahwa imunisasi vaksin cacar yang pernah diterima seseorang sebelumnya mungkin memiliki efek perlindungan terhadap virus monkeypox dan dapat meningkatkan manifestasi klinis infeksi (Shannon Keckler et al. 2020).. Saat ini, ada tiga vaksin cacar yang tersedia dan diimport dari Amerika Serikat yaitu: JYNNEOS TM (juga dikenal sebagai IMVAMUNE, IMVANEX, MVA-BN) dan ACAM2000 dilisensikan untuk cacar; Vaksin Cacar Aventis Pasteur (APSV) yang bisa digunakan dan berada dalam pengawasan pemerintah Indonesia (Rizk et al. 2022). JYNNEOS TM yang diberikan lisensinya pada 2019 adalah vaksin virus hidup yang diproduksi dari vaccinia yang dimodifikasi dari strain Ankara-Bavarian Nordic (MVA-BN strain) dan merupakan orthopoxvirus yang dilemahkan dan tidak dapat bereplikasi (Shannon Keckler et al. 2020).. Vaksin ini dapat digunakan pada manusia dewasa berusia 18 tahun atau lebih tua (Shannon Keckler et al. 2020).. Penelitian menunjukkan bahwa vaksinasi cacar dengan vaccinia virus sekitar 85% efektif melawan monkeypox (Hirao et al. 2011).

Vaksinasi ACAM2000 yang telah dikeluarkan lisensinya sejak 2007 juga terdiri dari virus vaccinia hidup, menggantikan vaksinasi yang sebelumnya yaitu orthopoxvirus Dryvax yang ditarik oleh pabrikan (Shannon Keckler et al. 2020). Vaksin ACAM2000 dapat memberikan perlindungan untuk infeksi orthopoxvirus non-variola (misalnya, monkeypox) dan sangat dianjurkan selama wabah (Shannon Keckler et al. 2020). ACAM2000 menghasilkan reaksi kulit utama pada tempat inokulasi (pindahkan bakteri dari medium yang lama ke medium yang baru), sedangkan JYNNEOS TM tidak. Akibatnya, terjadi risiko secara tidak sengaja inokulasi dan autoinokulasi dengan ACAM2000, tetapi tidak ada risiko seperti itu yang terjadi dengan JYNNEOS TM (Esparza et al. 2020). Sehingga pedoman pemberian vaksinasi merekomendasikan untuk menghindari ACAM2000 di antara orang-orang yang mengalami immunosupresi (misalkan orang yang terinfeksi HIV) dan pada populasi yang berisiko tinggi (misalnya pekerja seks) (Petersen et al. 2016; Atmojo, 2019).

### **SIMPULAN**

Penggunaan Tecovirimat lebih sering diuji dan telah menjanjikan efek terapeutik yang baik pada hewan coba taupun dosis pada manusia. Hal ini yang menyebabkan penggunaan tecovirimat diterima pada tahun 2022 dibandingkan Brindocivir

### **DAFTAR PUSTAKA**

- Atmojo, J. T., Iswahyuni, S., Rejo, R., Setyorini, C., Puspitasary, K., Ernawati, H., ... & Mubarok, A. S. (2020). Penggunaan masker dalam pencegahan dan penanganan covid-19: rasionalitas, efektivitas, dan isu terkini. *Avicenna: Journal of Health Research*, 3(2).
- Atmojo, J. T., Maylanda, V. E., Prastiwi, A. T., Darmayanti, A. T., & Kuntari, S. (2019). Faktor-Faktor yang Memengaruhi Ketahanan Hidup Pasien HIV/AIDS: A review. *Jurnal Informasi Kesehatan Indonesia*, 5(2), 159-164.
- Beer, E.M. & Bhargavi Rao, V., 2019. A systematic review of the epidemiology of human monkeypox outbreaks and implications for outbreak strategy. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 13(10).

- Berhanu, A. et al., 2015. Treatment with the smallpox antiviral tecovirimat (ST-246) alone or in combination with ACAM2000 vaccination is effective as a postsymptomatic therapy for monkeypox virus infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(7), pp.4296–4300.
- Bunge, E.M. et al., 2022. The changing epidemiology of human monkeypox—A potential threat? A systematic review. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 16(2).
- Chittick, G. et al., 2017. Short-term clinical safety profile of brincidofovir: A favorable benefit–risk proposition in the treatment of smallpox. *Antiviral Research*, 143, pp.269–277.
- Doshi, R.H. et al., 2019. Epidemiologic and ecologic investigations of Monkeypox, Likouala department, Republic of the Congo, 2017. *Emerging Infectious Diseases*, 25(2), pp.273–281.
- Duraffour, S. et al., 2015. ST-246 is a key antiviral to inhibit the viral F13L phospholipase, one of the essential proteins for orthopoxvirus wrapping. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70(5), pp.1367–1380.
- Esparza, J. et al., 2020. Early smallpox vaccine manufacturing in the United States: Introduction of the “animal vaccine” in 1870, establishment of “vaccine farms”, and the beginnings of the vaccine industry. *Vaccine*, 38(30), pp.4773–4779.
- Grosenbach, D.W. et al., 2018. Oral Tecovirimat for the Treatment of Smallpox. *New England Journal of Medicine*, 379(1), pp.44–53.
- Hahne, 2009. Progressive Vaccinia in a Military Smallpox Vaccinee—United States, 2009. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 28(9), p.800.
- Harapan, H. et al., 2020. Knowledge of human monkeypox viral infection among general practitioners: a cross-sectional study in Indonesia. *Pathogens and Global Health*, 114(2), pp.68–75.
- Hirao, L.A. et al., 2011. Multivalent smallpox DNA vaccine delivered by intradermal electroporation drives protective immunity in nonhuman primates against lethal monkeypox challenge. *Journal of Infectious Diseases*, 203(1), pp.95–102.
- Israely, T. et al., 2012. A single cidofovir treatment rescues animals at progressive stages of lethal orthopoxvirus disease. *Virology Journal*, 9.
- Jordan, R. et al., 2009. ST-246 antiviral efficacy in a nonhuman primate monkeypox model: Determination of the minimal effective dose and human dose justification. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(5), pp.1817–1822.
- Lanier, R. et al., 2010. Development of CMX001 for the treatment of poxvirus infections. *Viruses*, 2(12), pp.2740–2762.
- Leeds, J.M. et al., 2013. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling to determine the dose of ST-246 to protect against smallpox in humans. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(3), pp.1136–1143.

- Ostergaard, S.D. et al., 2021. Pharmacokinetics and Efficacy of a Potential Smallpox Model. *mSphere*, (September 2020), pp.1–15.
- Parker, S. et al., 2012. Evaluation of disease and viral biomarkers as triggers for therapeutic intervention in respiratory mousepox - An animal model of smallpox. *Antiviral Research*, 94(1), pp.44–53.
- Petersen, B.W. et al., 2016. Use of Vaccinia Virus Smallpox Vaccine in Laboratory and Health Care Personnel at Risk for Occupational Exposure to Orthopoxviruses — Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2015. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 65(10), pp.257–262.
- Petersen, E. et al., 2019. Human Monkeypox: Epidemiologic and Clinical Characteristics, Diagnosis, and Prevention. *Infectious Disease Clinics of North America*, 33(4), pp.1027–1043.
- Reynolds, M.G. et al., 2017. Improving the care and treatment of monkeypox patients in low-resource settings: Applying evidence from contemporary biomedical and smallpox biodefense research. *Viruses*, 9(12).
- Rice, A.D. et al., 2011. Efficacy of CMX001 as a post exposure antiviral in New Zealand white rabbits infected with rabbitpox virus, a model for orthopoxvirus infections of humans. *Viruses*, 3(1), pp.47–62.
- Rizk, J.G. et al., 2022. Prevention and Treatment of Monkeypox. *Drugs*, 82(9), pp.957–963. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35763248>.
- Russo, A.T. et al., 2021. An overview of tecovirimat for smallpox treatment and expanded anti-orthopoxvirus applications. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 19(3), pp.331–344.
- Russo, A.T. et al., 2018. Effects of treatment delay on efficacy of tecovirimat following lethal aerosol monkeypox virus challenge in cynomolgus macaques. *Journal of Infectious Diseases*, 218(9), pp.1490–1499.
- Shannon Keckler, M. et al., 2020. Imvamune® and acam2000® provide different protection against disease when administered postexposure in an intranasal monkeypox challenge prairie dog model. *Vaccines*, 8(3), pp.1–23.
- Simpson, K. et al., 2020. Human monkeypox – After 40 years, an unintended consequence of smallpox eradication. In *Vaccine*. pp. 5077–5081.