



Hubungan Antara Berbagai Komorbiditas Dengan Derajat Keparahan Pasien Covid-19 Di Rumah Sakit Siloam Kebon Jeruk Jakarta

Grace Keren^{1*}, Velma Herwanto²

^{1,2} Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara Jakarta

*Corresponding author: grace.405190181@stu.untar.ac.id

Info Artikel

Disubmit 13 Juni 2024

Direvisi 1 Juli 2024

Diterbitkan 15 Juli 2024

Kata Kunci:

komorbiditas, penyakit yang sudah ada sebelumnya, derajat keparahan, faktor risiko, epidemiologi, COVID-19

P-ISSN : 2086-3292

E-ISSN : 2655-9900

Abstrak

Derajat keparahan COVID-19 pada setiap pasien sangat bervariasi, dari kasus ringan, berat, kritis, hingga kematian. Dikatakan bahwa komorbiditas berperan dalam progresivitas serta kematian pada pasien COVID-19. Berdasarkan Satuan Tugas Penanganan COVID-19 (SATGAS COVID-19) di Indonesia, hipertensi, diabetes melitus, penyakit paru obstruktif kronis, penyakit ginjal, kanker, gangguan imun dan asma berada di 12 besar komorbiditas yang sering ditemukan pada pasien COVID-19. Prevalensi orang dengan komorbiditas di Indonesia tidak sedikit, maka dari itu penting untuk diteliti dan dikonfirmasi lebih lanjut hubungan komorbiditas dengan derajat keparahan pada pasien COVID-19, karena identifikasi faktor risiko akan menolong tenaga kesehatan mengidentifikasi pasien dengan faktor risiko tinggi untuk mendapatkan perawatan lebih intensif. Menggunakan studi analitik cross-sectional, didapatkan data penelitian melalui total population sampling rekam medis dari 135 pasien. Data yang dikumpulkan meliputi komorbiditas serta derajat keparahan pasien COVID-19 berdasarkan kriteria World Health Organization. Hasil penelitian menunjukkan bahwa mayoritas pasien COVID-19 tergolong pada derajat keparahan sedang tanpa oksigen (34,1%) diikuti dengan derajat sedang dengan oksigen (30,4%), ringan (21,5%), dan berat (14,1 %). Selain itu didapatkan bahwa, komorbiditas terbanyak adalah diabetes melitus (30,4%). Dengan menggunakan uji chi-square didapatkan hubungan yang bermakna antara diabetes melitus dan derajat keparahan pasien COVID-19 ($P = 0,000$). Terdapat juga hubungan yang bermakna antara multi-komorbiditas dengan derajat keparahan pasien COVID-19 ($P=0,000$). Oleh karena tingginya prevalensi komorbiditas terutama diabetes melitus dan juga multi-komorbiditas, penelitian ini diharapkan dapat memaparkan pentingnya identifikasi serta kontrol komorbiditas pada masyarakat untuk dapat mencapai penurunan tingkat kematian dan derajat berat pada pasien COVID-19.

Abstract

The clinical manifestation of patients with COVID-19 varies, from mild to moderate, critical and even to death. It is stated that comorbidities play an important role on the progressivity and mortality of COVID-19 patients. According to the National COVID-19 Taskforce of Indonesia, hypertension, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, renal disease, cancer, autoimmune and asthma serve as the top 12 most common comorbidities found in COVID-19 patients. The prevalence of people with comorbidities in Indonesia is far from ideal, therefore it is important to conduct further research about the relationship between baseline comorbidities and disease severity in COVID-19 patients, as the identification of risk factors can help medical professionals identify high-

Keywords:

comorbidity, pre-existing disease, disease severity, risk factors, epidemiology, COVID-19

risk patients and therefore able to treat them more comprehensively. Using an analytical cross-sectional design, data were gathered through medical records of patients with COVID-19 with a total population sampling of 135 medical records. Data on comorbidities and COVID-19 severity were analyzed based on the criteria established by the World Health Organization. Results acquired shows that the majority of COVID-19 patients were categorized as moderate without oxygen (34.1%) followed by moderate with oxygen (30.4%), mild (21,5%) and severe (14,1%). Aside from that, diabetes mellitus serves as the most common comorbidities in COVID-19 patients (30.4%). There was a significant relationship between diabetes mellitus and multi-comorbidities with the severity of patient with COVID-19 (p-value 0.000). Therefore, due to a high prevalence of comorbidities especially diabetes mellitus and multi-comorbidities, this research objective is to exhibit the importance of comorbidities control in the society in order to lower the mortality rate of COVID-19 in Indonesia.

PENDAHULUAN

Kasus COVID-19 di Indonesia terus mengalami penambahan. Indonesia menyatakan bahwa kasus COVID-19 pertama pada tanggal 2 Maret 2020. Namun pada 4 Juli 2021, kasus terkonfirmasi telah menembus angka 2.284.084 dengan total kasus meninggal sebanyak 60.582 kasus. Kasus COVID-19 dengan angka kematian tertinggi di Indonesia terjadi di Jakarta (Haleem, Javaid, & Vaishya, 2020). COVID-19 begitu cepat menyebar ke seluruh daerah di Indonesia dan ditetapkan status darurat bagi Indonesia (Agustino, 2020; Djalante et al., 2020; Pradana, Casman, & Nuraini, 2020).

Progresivitas COVID-19 sangat bervariasi. Berdasarkan penelitian dari Wu dan McGoogan, 10-15% dari kasus ringan berkembang menjadi kasus berat, dan 15-20% dari kasus berat berkembang menjadi kritis, dan harus dirawat di unit perawatan intensif (intensive care unit/ ICU) (Jain & Yuan, 2020). Berdasarkan data suatu meta-analisis, sebanyak lebih dari 30% pasien yang masuk ke ICU dengan COVID-19 derajat berat meninggal. Selain akibat derajat penyakitnya sendiri, hal ini disebabkan karena kesenjangan dalam akses ventilator, pemantauan pasien, dan juga kewaspadaan terhadap adanya komorbiditas pada pasien (Abate, Ali, Mantfardo, & Basu, 2020)

Berbagai jenis komorbiditas menjadi penyumbang angka kematian yang tinggi pada pasien COVID-19. Berdasarkan riset dari Shikha dkk. yang menggunakan data dari COVID-19 Associated Hospitalizations Surveillance Network (COVID-NET), dari 180 pasien yang dirawat di rumah sakit, 89,3% memiliki kondisi penyerta, yang didominasi oleh hipertensi, obesitas, penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), diabetes melitus dan penyakit jantung. Selain itu, sesuai dengan data dari Satuan Tugas Penanganan COVID-19 (SATGAS COVID-19) di Indonesia, hipertensi, diabetes melitus, penyakit paru obstruktif kronis, penyakit ginjal, kanker, gangguan imun dan asma berada di 12 besar komorbiditas yang kerap ditemui pada pasien COVID-19 (Haleem et al., 2020)

Hasil studi tentang hubungan berbagai komorbiditas dengan derajat keparahan pasien COVID-19 masih menuai pro dan kontra. Menurut Lippi dkk. pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi memiliki 2,5 kali risiko lebih besar untuk mengalami COVID-19 derajat berat. Honardoost dkk. juga menambahkan bahwa komorbiditas seperti penyakit jantung, PPOK, kanker, diabetes dan hipertensi memiliki asosiasi dengan derajat keparahan pasien COVID-19 (Honardoost, Janani, Aghili, Emami, & Khamseh, 2021). Namun, penelitian yang dilakukan oleh Filardo dkk., adanya komorbiditas tidak berpengaruh terhadap prevalensi admisi ke ICU, kecuali pada komorbid penyakit ginjal kronis (Filardo et al., 2020). Petrilli dkk., menyatakan bahwa komorbiditas merupakan indikator kuat untuk prevalensi perawatan rumah sakit namun indikator lemah untuk prevalensi terjadinya COVID-19 derajat berat atau mortalitas (Petrilli et al., 2020). Berdasarkan berbagai data penelitian tersebut di atas, perlu diteliti dan dikonfirmasi lebih lanjut hubungan komorbiditas dengan derajat keparahan pada pasien COVID-19, karena identifikasi dari faktor risiko komorbiditas dapat menolong tenaga kesehatan mengidentifikasi pasien dengan faktor risiko tinggi untuk mendapatkan perawatan lebih intensif. Tujuan dari penelitian ini adalah Hubungan Antara Berbagai Komorbiditas Dengan Derajat Keparahan Pasien Covid-19

METODE

Penelitian yang digunakan yaitu analitik *cross-sectional* menggunakan data sekunder yakni rekam medis pasien COVID-19 dengan sampel minimal 110 subyek dan dilakukan pada bulan November 2021 - Januari 2022 di Rumah Sakit Siloam Kebon Jeruk. Kriteria inklusi pada studi ini adalah pasien yang terdiagnosis COVID-19 saat perawatan dengan *RT-PCR* dan yang berusia ≥ 18 tahun. Kriteria eksklusi pada studi ini yaitu jika data isian rekam medik tidak lengkap dan sesuai dengan keperluan pengumpulan data penelitian

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Hubungan Antara Komorbiditas dengan Derajat Beratnya COVID-19

		Derajat Keparahan Covid-19			
		Berat	Sedang dengan oksigen	Sedang tanpa oksigen	Ringan
Komorbiditas	Diabetes Mellitus	13 (31,7%)	14 (34,1%)	10 (24,4%)	4 (9,8%)
	OR	13,542 (95% IK 3,235 - 56,683)	3,241 (95% IK 0,940 - 11,168)	1,736 (95% IK 0,489 - 6,163)	
	<i>p-value</i>	0,000			
	Hipertensi	8 (21,6%)	9 (24,3%)	13 (35,1%)	7 (18,9%)
	OR	2,286 (95% IK 0,657 - 7,947)	0,912 (95% IK 0,295 - 2,821)	1,238 (95% IK 0,427 - 3,593)	
	<i>p-value</i>	0,439			
	Multi-Komorbiditas	13 (40,6%)	7 (21,9%)	9 (28,1%)	3 (9,4%)
	OR	18,778 (95% IK 4,036 - 87,374)	1,784 (95% IK 0,420 - 7,574)	2,108 (95% IK 0,520 - 8,545)	
	<i>p-value</i>	0,000			

Berdasarkan tabel 1 data komorbid diabetes mellitus didapatkan $p\text{-value} < 0,05$, sehingga terdapat hubungan yang bermakna antara komorbiditas diabetes melitus dengan derajat beratnya COVID-19. Berdasarkan tabel 1 data komorbid hipertensi didapatkan $p\text{-value} > 0,05$, sehingga tidak ada hubungan bermakna antara hipertensi dan derajat beratnya COVID-19.

Tabel 2. Hubungan Antara Komorbiditas dengan Derajat Beratnya COVID-19

		Derajat Keparahan COVID-19	
		Berat dan Sedang dengan oksigen	Sedang tanpa oksigen dan ringan
Komorbiditas	Penyakit Jantung	4 (36,4%)	7 (63,6%)
	OR	0,427 (95% IK 0,119 - 1,533)	
	<i>p-value</i>	0,216	
	Penyakit Ginjal Kronik	3 (27,3%)	8 (72,7%)
	OR	0,271 (95% IK 0,069-1,070)	
	<i>p-value</i>	0,061	
	Asma	3 (42,9%)	4 (57,1%)
	OR	0,583 (95% IK 0,125-2,713)	
	<i>p-value</i>	0,7	
	PPOK	2 (100%)	0 (0%)

	OR	1,822 (95% IK 1,562-2,125)	
	<i>p-value</i>	0,502	
	Keganasan	0 (0%)	2 (100%)
	OR	2,293 (95% IK 1,890-2,782)	
	<i>p-value</i>	0,196	

Berdasarkan tabel 2 data komorbid penyakit jantung, penyakit ginjal kronik, asma, ppok dan keganasan pada awalnya diolah memakai uji *chi-square*, namun karena data tidak sesuai dengan syarat uji *chi-square*, maka dilaksanakan penggabungan derajat keparahan, yakni ringan dengan sedang tanpa oksigen dan sedang dengan oksigen dengan berat. Namun karena syarat uji *chi-square* tetap tidak terpenuhi setelah penggabungan kolom, sehingga memakai uji *Fisher's exact*.

Pada hasil penelitian komorbid diabetes melitus menunjukkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara diabetes melitus dan derajat keparahan pasien dengan COVID-19. Hasil ini juga didapatkan pada penelitian oleh Sabah dkk dimana diabetes melitus memiliki hubungan yang signifikan dengan admisi ke ICU. (Al-Sabah, Al-Haddad, Al-Youha, Jamal, & Almazeedi, 2020) Namun, berdasarkan hasil penelitian Xiong et al, diabetes melitus dan derajat berat COVID-19 tidak ada hubungan yang signifikan ($p=0.317$). (Xiong et al., 2020) Perbedaan hasil dapat disebabkan karena pada penelitian ini tidak di spesifikasi lebih jauh mengenai tipe diabetes, kontrol glikemik, dan kadar glukosa puasa/sewaktu.

Pada hasil penelitian komorbid hipertensi menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara hipertensi dengan derajat berat pasien dengan COVID-19. Tidak selaras dengan studi Kim dkk hipertensi mempunyai hubungan yang signifikan dengan admisi ke ICU. (Kim, Nam, & Kim, 2020) Perbedaan hasil ini dapat disebabkan karena adanya perbedaan derajat hipertensi dan tingkat kontrol hipertensi pada sampel yang diambil.

Pada hasil penelitian komorbid penyakit jantung menunjukkan hubungan yang tidak bermakna antara penyakit jantung dan derajat berat pasien dengan COVID-19. Namun, penelitian Terada dkk, menyatakan bahwa penyakit jantung berhubungan secara signifikan dengan derajat keparahan pasien COVID-19. Perbedaan hasil ini dapat terjadi karena perbedaan proporsi jenis kelamin pada sampel yang diambil serta perbedaan derajat berat pada pasien dengan berbagai macam tipe penyakit jantung

Pada hasil penelitian komorbid penyakit ginjal kronik mengindikasikan bahwa penyakit ginjal kronik tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan derajat keparahan pasien COVID-19. Hasil ini sejalan dengan yang didapatkan oleh Coca dkk, dimana komorbiditas PGK tidak berkaitan dengan tingkat admisi ke ICU dan juga durasi rawat inap di rumah sakit. (Price-Haywood, Burton, Fort, & Seoane, 2020) Namun, penelitian oleh Clark dkk, menyatakan bahwa PGK merupakan faktor risiko untuk COVID-19 derajat berat. (Clark et al., 2020) Perbedaan hasil dapat didapatkan karena adanya hubungan antara stadium PGK dengan derajat keparahan COVID-19.

Pada hasil komorbid asma menunjukkan hubungan yang tidak bermakna antara asma dan derajat keparahan pasien COVID-19. Serupa dengan hasil penelitian ini, Chhiba dkk menyatakan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara asma dengan mortalitas dan admisi ke rumah sakit. (Chen et al., 2021) Namun pada penelitian oleh Sharif dkk, asma memiliki hubungan yang signifikan dengan admisi ke rumah sakit. (Chhiba et al., 2020) Perbedaan hasil ini dapat disebabkan dengan kepatuhan minum obat dan status asma

Pada hasil penelitian komorbid PPOK menunjukkan hubungan yang tidak bermakna antara PPOK dengan derajat keparahan pasien dengan COVID-19. Sejalan dengan hasil penelitian ini, Turan dkk mengatakan bahwa secara statistik pasien dengan komorbid PPOK memiliki prognosis yang tidak berbeda dengan pasien tanpa komorbid PPOK. (Huang et al., 2021) Sedangkan, Zhao dkk mengatakan bahwa pasien dengan komorbid PPOK 4x lebih berisiko untuk COVID-19 derajat berat. (Turan, Arpinar Yigitbas, Turan, & Mirici, 2021) Perbedaan hasil dapat disebabkan karena adanya perbedaan etnisitas pada sampel yang diambil

Pada hasil penelitian komorbid keganasan didapatkan hasil yang tidak signifikan antara kanker dan derajat keparahan pasien COVID-19. Serupa dengan hasil yang didapatkan Miyashita dkk menyatakan bahwa risiko kematian pada pasien dengan komorbid kanker tidak lebih tinggi jika dibandingkan dengan pasien tanpa kanker. (Aveyard et al., 2021) Namun berbeda dengan hasil

penelitian oleh Pathania dkk, pasien dengan kanker memiliki risiko lebih tinggi untuk admisi ke ICU, dan pemakaian ventilasi mekanik

Sesuai hasil studi yaitu ada hubungan yang signifikan antara multikomorbiditas dengan derajat pasien COVID-19. Hasil ini ditegaskan oleh Chudasama dkk, dimana didapatkan bahwa adanya multikomorbiditas meningkatkan risiko 2,6 kali lipat untuk menderita COVID-19 derajat berat. Kombinasi komorbiditas dengan prevelansi COVID-19 derajat berat tertinggi adalah stroke dan hipertensi, diabetes dan hipertensi, PGK dan hipertensi (Zhang et al., 2020).

KESIMPULAN DAN SARAN

Sesuai dengan hasil dan pembahasan pada studi tentang hubungan berbagai komorbiditas dengan derajat penyakit pasien COVID-19 di Rumah Sakit Siloam Kebon Jeruk dapat disimpulkan yaitu terdapat hubungan yang signifikan antara komorbiditas diabetes melitus dengan derajat keparahan pasien COVID-19 diperoleh $p\text{-value} < 0,05$, terdapat hubungan yang signifikan antara multikomorbiditas dengan derajat keparahan pasien COVID-19 diperoleh $p\text{-value} < 0,05$

DAFTAR PUSTAKA

- Abate, S. M., Ali, S. A., Mantfardo, B., & Basu, B. (2020). Rate of Intensive Care Unit admission and outcomes among patients with coronavirus: A systematic review and Meta-analysis. *PLOS ONE*, 15(7), e0235653. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0235653>
- Agustino, L. (2020). Analisis Kebijakan Penanganan Wabah Covid-19 : Pengalaman Indonesia Analysis Of Covid-19 Outbreak Handling Policy : The Experience Of Indonesia. *Jurnal Borneo Administrator*, 16(2), 253–270.
- Al-Sabah, S., Al-Haddad, M., Al-Youha, S., Jamal, M., & Almazeedi, S. (2020). COVID-19: Impact of obesity and diabetes on disease severity. *Clinical Obesity*, 10(6). <https://doi.org/10.1111/cob.12414>
- Aveyard, P., Gao, M., Lindson, N., Hartmann-Boyce, J., Watkinson, P., Young, D., ... Hippisley-Cox, J. (2021). Association between pre-existing respiratory disease and its treatment, and severe COVID-19: a population cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 9(8), 909–923. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00095-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00095-3)
- Chen, K., Lei, Y., He, Y., Xiao, F., Yu, Y., Lai, X., ... Dai, H. (2021). Clinical outcomes of hospitalized COVID-19 patients with renal injury: a multi-hospital observational study from Wuhan. *Scientific Reports* 2021 11:1, 11(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94570-1>
- Chhiba, K. D., Patel, G. B., Vu, T. H. T., Chen, M. M., Guo, A., Kudlaty, E., ... Peters, A. T. (2020). Prevalence and characterization of asthma in hospitalized and nonhospitalized patients with COVID-19. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 146(2), 307–314.e4. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2020.06.010>
- Clark, A., Jit, M., Warren-Gash, C., Guthrie, B., Wang, H. H. X., Mercer, S. W., ... Jarvis, C. I. (2020). Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. *The Lancet Global Health*, 8(8), e1003–e1017. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30264-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30264-3)
- Djalante, R., Lassa, J., Setiamarga, D., Sudjatma, A., Indrawan, M., Haryanto, B., ... Warsilah, H. (2020). Review and analysis of current responses to COVID-19 in Indonesia : Period of January to March 2020. *Progress in Disaster Science*, 6. <https://doi.org/10.1016/j.pdisas.2020.100091>
- Filardo, T. D., Khan, M. R., Krawczyk, N., Galitzer, H., Karmen-Tuohy, S., Coffee, M., ... Cohen, G. M. (2020). Comorbidity and clinical factors associated with COVID-19 critical illness and mortality at a large public hospital in New York City in the early phase of the pandemic (March-April 2020). *PLOS ONE*, 15(11), e0242760. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0242760>
- Haleem, A., Javaid, M., & Vaishya, R. (2020). Effects of COVID-19 pandemic in daily life. *Current Medicine Research and Practice*, 10(2), 78. <https://doi.org/10.1016/J.CMRP.2020.03.011>
- Honardoost, M., Janani, L., Aghili, R., Emami, Z., & Khamseh, M. E. (2021). The Association between Presence of Comorbidities and COVID-19 Severity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovascular Diseases*, 50(2), 132–140. <https://doi.org/10.1159/000513288>
- Huang, B. Z., Chen, Z., Sidell, M. A., Eckel, S. P., Martinez, M. P., Lurmann, F., ... Xiang, A. H. (2021). Asthma Disease Status, COPD, and COVID-19 Severity in a Large Multiethnic Population. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 9(10), 3621–3628.e2.

<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.07.030>

- Jain, V., & Yuan, J. M. (2020). Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Public Health*, 65(5), 533–546. <https://doi.org/10.1007/s00038-020-01390-7>
- Kim, S. R., Nam, S. H., & Kim, Y. R. (2020). Risk Factors on the Progression to Clinical Outcomes of COVID-19 Patients in South Korea: Using National Data. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020, Vol. 17, Page 8847, 17(23), 8847. <https://doi.org/10.3390/IJERPH17238847>
- Petrilli, C. M., Jones, S. A., Yang, J., Rajagopalan, H., O'Donnell, L., Chernyak, Y., ... Horwitz, L. I. (2020). Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*, 369. <https://doi.org/10.1136/BMJ.M1966>
- Pradana, A. A., Casman, C., & Nuraini, N. (2020). Pengaruh kebijakan social distancing pada wabah COVID-19 terhadap kelompok rentan di Indonesia. *Jurnal Kebijakan Kesehatan Indonesia: JKKI*, 9(2), 61–67.
- Price-Haywood, E. G., Burton, J., Fort, D., & Seoane, L. (2020). Hospitalization and Mortality among Black Patients and White Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382(26), 2534–2543. https://doi.org/10.1056/NEJMSA2011686/SUPPL_FILE/NEJMSA2011686_DISCLOSURES.PDF
- Turan, O., Arpinar Yigitbas, B., Turan, P. A., & Mirici, A. (2021). Clinical characteristics and outcomes of hospitalized COVID-19 patients with COPD. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 15(8), 1069–1076. <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1923484>
- Xiong, S., Liu, L., Lin, F., Shi, J., Han, L., Liu, H., ... Ding, S. (2020). Clinical characteristics of 116 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *BMC Infectious Diseases*, 20(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/S12879-020-05452-2/FIGURES/2>
- Zhang, L., Zhu, F., Xie, L., Wang, C., Wang, J., Chen, R., ... Zhou, M. (2020). Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Annals of Oncology*, 31(7), 894–901. <https://doi.org/10.1016/j.ANNONC.2020.03.296>