

ÜLKEMİZDE BULUNANA VE COVID-19 TEDAVİ ÇALIŞMALARINDA DENENEN ANTİVİRAL VE ANTİİNFLAMATUAR TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

COVID-19 hastalığının tedavisinde kullanılabilecek ve etkinliği kesin olarak gösterilmiş bir ilaç şu anda yoktur. Hastaların büyük çoğunluğu herhangi bir antiviral tedavi gerekmeksizin kendiliğinden iyileşir. Bu hastalığa etkili bir antiviral tedavi bulabilmek amacıyla şu anda çok sayıda ilaçla 100'den fazla randomize kontrollü çalışma yapılmakta, bir kısmının önümüzdeki aylar içinde sonuçlarının açıklanması beklenmektedir (Overview of planned or ongoing studies of drugs for the treatment of COVID-19; Li G. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV. <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00016-0>))

Antivirallerin randomize kontrollü çalışmalar çerçevesinde kullanımının daha akılcı olduğu bildirilmektedir. SARS'tan ve influenzadan elde edilen veriler, antiviral tedavinin erken başlanmasının daha yararlı olduğunu düşündürmektedir (*Chan KS. Hong Kong Med J 2003;9:399-406*). COVID-19 hastalarında antivirallerin kombine kullanımı, hasta bazında ve var olan ilgili literatürün tümü değerlendirilerek düşünülmeli, kullanılan ilaçların etkileşimleri ve istenmeyen etkileri konusunda uyanık olunmalıdır.

Lopinavir/ritonavir (Lop/r)

Bir proteaz inhibitörü olan ve HIV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan Lop/r'nin invitro çalışmalarda SARSCoV'a etkili olduğu ve bu ajana ribavirin eklenmesinin sinerjik etkinlik gösterdiği bildirilmiştir. Lop/r'nin hayvan deneylerinde MERS'e karşı etkili olduğu gösterilmiş olup, MERS/SARS hastalarında da etkili olduğuna dair sınırlı kanıtlar bulunmaktadır. MERS'te temas sonrası profilakside Lop/r'nin ribavirin le kombinasyonunun enfeksiyon riskini %40 azalttığı bildirilmesine karşın, bu çalışmanın tasarımı ve dolayısıyla kanıt gücü yetersizdir (*Park SY. J Hosp Infect. 2019 Jan;101(1):42-46.*)

Singapur'da Lop/r başlanan 5 COVID-19 hastasının 2'sinde tablo ağırlaşmıştır, bu çalışmada Lop/r'nin düşük doz kullanılmasının ve ribavirinle kombine edilmemiş olmasının sonuçta etkili olabileceği ileri sürülmüştür (*Young BE. JAMA 2020. doi:10.1001/jama.2020.3204*).

Çin'de yapılmış 134 COVID-19 hastasının retrospektif analizini içeren çalışmada 52 hastaya Lop/r, 34 hastaya arbidol verilirken, 48 hasta kontrol grubu olarak değerlendirilmiş; semptomların iyileşmesi ve viral yükün azalması bakımından gruplar arasında bir fark bulunamamıştır (*Yao T. J Med Virol 2020; DOI: 10.1002/jmv.25729.*)

Lop/r, Çin'de COVID-19 salgını sırasında yayımlanmış tedavi rehberlerinde antiviral tedavi olarak önerilmiştir. Ancak Lop/r kullanılan hastalarda istenmeyen etkiler akılda tutulmalıdır. İshal, bulantı ve asteni en sık bildirilen istenmeyen etkilerdir. Lop/r tedavisi sırasında total bilirubin, trigliserid ve karaciğer enzimlerinin seviyelerinde artışlar olabileceği bildirilmiştir..

Lop/r tedavisinin tanımlanmış ciddi istenmeyen etkileri şunlardır:

Hipersensitivite reaksiyonları, anjiyoödem

Stevens-Johnson sendromu/Toksik epidermal nekroliz/ Eritema multiforme

QT uzaması& Torsade de Pointes

AV blok, PR uzaması

Hiperglisemi, hipertrigliseridemi

Böbrek yetmezliği

Anemi, lökopeni, nötropeni

Pankreatit

Hepatotoksisite

Sık görülen istenmeyen etkiler:

Bulantı/kusma, ishal

Uykusuzluk, anksiyete

Kontrindikasyonları

Kalp hastalıkları (iskemikkalphastalığı, kardiyomyopati, yapısalkalphastalıklarive QT uzamasıvekaraciğerhastalığıdır.

Tedavi sırasında transaminazlar monitorize edilmelidir.

Lopinavir/ritonavir ve hidroksiklorokin sülfatın her ikisi de QT aralığını uzatır. Bu nedenle bu iki ilacın kombinasyonundan kaçınılması önerilir.

Lop/r için önerilen günlük doz 2X 400 mg / 100 mg 'dır.

Kombinasyonda ribavirin 2.4gr'lık yükleme dozundan 8 sonra başlanan günlük 3X1.2 gr şeklinde verilir. Şu anda dünyada COVID-19 tedavisinde gerek tek başına Lop/r, gerekse Lop/r ve ribavirin kombinasyonunun etkisini araştıran çok sayıda RCT vardır.

(Chan JF. J Infect Dis. 2015;212(12):1904-13, Chan JF. Hong Kong Med J 2003;9:399-406, Chu CM. Thorax 2004;59:252-256, <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48684>)

Hidroksiklorokin

Bu ilacın ACE-2 reseptörüyle interferense girdiği , endozomun asidifikasyonuna yol açarak hücrede virus hareketlerini bozduğu ve immunomodulatör etkilerinin olduğu düşünülmektedir. İn vitro çalışmalarda SARS-CoV-2'ye, SARS-Cov'dan daha etkili olduğu görülmüştür(*Al-Bari A. Pharma Res Per, 5(1), 2017, e00293, doi: 10.1002/prp2.293, Devaux CA. Int J AntimicAgents 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>*). Çin COVID 19 Rehberinde tedavi olarak öneriliyor. Çin'li araştırmacılar COVID-19 hastalarında olumlu etkileri olduğunu bildirdi, ama çalışmalar henüz yayımlanmadı (*Gao J. DOI: 10.5582/bst.2020.01047, Zhi Z. 2020 Feb 20;43(0):E019. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0019*). In-vitro bir analizde hidroksiklorokin, klorokinden X3 daha etkili bulundu, aynı çalışmada 400 mg'lık yükleme dozunu takiben 2X200 mg, 5 gün dozu önerildi (*Yao X. Clinical Infectious Diseases, ciaa237, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>*)

Roult ve ark.'nın yaptığı sonuçları henüz yayımlanmamış bir çalışmada (Marsilya Çalışması, The European Union Clinical Trials Register) 25 COVID-19 hastasında (5'i 12-17 yaş, 10'u 18-64 yaş ve 10'u > 65 yaş) hidroksiklorokinle viral yükte belirgin azalma olduğu bildirildi. 6 gün sonunda tedavi alanların %25'inde virus pozitifliği belirlenirken, almayanların %90'unda virus pozitifliği belirlendiği ifade edildi(18 Mart 2020, <https://www.medscape.com/viewarticle/927033>). RCT sonuçları yakında bekleniyor .

İstenmeye etkiler (retinopati, bulantı, kusma, baş dönmesi, kaşıntı, Q-T aralığında uzama) ve ilaç etkileşimlerine dikkat edilmeli, **Q-T'yi uzatan diğer ilaçlarla (Lop/r gibi) kombinasyonundan kaçınılmalı.**

Oseltamivir

Çin'de birkaç RCT'da COVID-19 için kullanılıyor, ama çok etkili olması beklenmiyor.

Askorbik asid

Sepsis ve ARDS'de mortaliteyi azalttığını gösteren ancak ciddi eleştiriler alan bir çalışma var (CITRIS-ALI trial (<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2752063>)). COVID'de veya viral pnömonide kullanımını destekleyecek veri yok.

Geleneksel Çin İlaçları

Bu ilaçların kullanıldığı SARS'lı hastaların yer aldığı çalışmaların meta- analizinde mortalite üzerine olumlu etkileri bulunmamış (Liu_X, Zhang_M, He_L, Li_Y. Chinese herbs combined with Western medicine for severe acute respiratory syndrome (SARS). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 10. Art. No.: CD004882. DOI: 10.1002/14651858.CD004882.pub3.)

COVID-19 için Çin'deki hastalarda kullanılmış, henüz çalışma sonuçları bildirilmedi.

Tosilizumab ve Anakinra

İstanbul Tıp Fakültesi'nden Prof.Dr. Ahmet Gül'ün Uzman Görüşü

SARS-CoV-2 virusu ile meydana gelen COVID-19 hastalığının en ciddi komplikasyonu ARDS tablosu ile gerçekleşen ölümlerdir. Solunum desteğine rağmen hastalarda makrofaj aktivasyonu sendromuna (MAS) bağlı sitokin fırtınası ve hiperinflamatuvar yanıt gelişmektedir. Bu dönemde serumda IL-6 artışı saptanması nedeniyle, bir grup hastaya tosilizuman (anti-IL-6R) tedavisi uygulanmış ve olumlu yanıtlar gözlenmiştir. Çin kaynaklı güncel kılavuzlarda ARDS ve MAS gelişen hastalarda 4-8 mg/kg tosilizumab verilmesi önerilmektedir.

Koronovirüsler ile yapılan araştırmalarda, virusun hem NFkB ile pro-IL-1beta dahil olmak üzere proinflamatuvarsitokinleri uyardığı, hem de NLRP3 inflamazomu uyararak aktif IL-1 beta salgılanmasına neden olduğu gözlenmiştir. Bu uyarı şiddetli olduğunda piroptoz şeklinde inflamatuvar hücre ölümüne de neden olmaktadır.

IL-6 sitokini IL-1 uyarısı ile sentezlenir ve serumda IL-1 sitokininin tayini güç olduğundan, bakılan IL-6 düzeyi, IL-1 için bir gösterge (surrogate marker) olarak kullanılır. Tosilizumab ile ilgili olumlu gözlemlerden yola çıkarak, ARDS tablosuna giren COVID-19 hastalarında anakinra tedavisinin de etkili olması beklenir. Bunun ötesinde, anakinra ilacının, saatler süren kısa etki süresi ve ihtiyaca göre doz ayarlama rahatlığı nedeniyle, güvenlilik profili IL-6 blokajından çok daha üstündür. Viral enfeksiyonların uyardığı tip 1 interferon yanıtı sırasında da doğal IL-1Ra üretiminin artması nedeniyle, anakinra tedavisi ile vücudun kendi verdiği reaksiyonun daha güçlü hale getirildiği

düşünülebilir. Bu nedenlerle, temin edilebildiğinde solunum sıkıntısı artan ve MAS tehditi ortaya çıkan COVID-19 hastalarında önce anakinra ilacının 100 mg/gün SC denemesi, istenen düzeyde cevap alınmadığında dozun 2x100mg olarak artırılması veya 4-8 mg/kg tosilizumab tedavisine geçilmesi uygun olabilir.

Aynı kapsam içerisinde, hafif vakalarda başlangıçtan itibaren kolşisin kullanılması da denenebilir. İlaç etkileşimleri gözlenmediği sürece, kolşisin yan etkisi oldukça az, güvenilir bir inflamazom inhibitörü olarak kabul edilebilir.

(Puja Mehta, Daniel F McAuley, Michael Brown, et al. COVID-19: considercytokinestormsyndromesandimmunosuppression. Lancet 2020 (March 16); Fung SY, Yuen KS, Ye ZW, Chan CP, Jin DY.A tug-of-warbetween severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. EmergMicrobesInfect2020;9:558-570.; Siu KL, Yuen KS, Castaño-Rodriguez C, et al. Severeacuterespiratorysyndromecoronavirus ORF3aprotein activatesthe NLRP3 inflammasomebypromotingTRAF3-dependent ubiquitination of ASC.FASEB J 2019;33:8865–8877. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, Kritas SK.Induction of pro-inflammatorycytokines (IL-1 and IL-6) andlunginflammationby COVID-19: anti-inflammatorystrategies.J BiolRegulHomeostAgents 2020;34(2).)

İlaç Adı	Günlük Erişkin Dozu, Verilme Yolu	Tedavi Süresi (gün)	İndikasyonu	Çocuklar için Öneriler
Oseltamivir 75 mg tablet (Tamiflu 75 mg kapsül veya Enfluvir 75 mg kapsül)	2X1 tablet	7-14	Viral pnömoni ampirik tedavisinde	
Hidroksiklorokin, 200 mg tablet (Plaquenil tablet)	400 mg yüklemeyi takiben, 2X1 tablet, oral	5	COVID-19 İlk tedavi	
Lopinavir 250 mg/ritonavir50mg tablet (Kaletra tablet)	2X 2 tablet, oral	14	COVID-19 İlk tedavi	
Lopinavir 250 mg/ritonavir50mg tablet (Kaletra tablet) + İnterferon alfa 2b	2X 2 tablet, oral 2X 5 milyon ünite, atomizasyon inhalasyon	14	COVID-19 İlk tedaviye cevap vermeyenlerde (interferon inhalasyonu Çin olgularında kullanılmış ama Japon Rehberi'nde aerosol bulaşması açısından risk oluşturabilir denmiş!!!)	
Lopinavir 250	2X 2 tablet, oral	10 gün	COVID-19 İlk	

mg/ritonavir50mg tablet (Kaletra tablet) + Ribavirin kapsül (Copegus veya Rebetol Kapsül, 200 mg)	2.4 gr yükleme, sonra 3X1.2 gr	10 gün	tedaviye cevap vermeyenlerde	
Anakinra	Önce 100 mg/gün SC, cevap alınamazsa 2x100mg		Makrofaj aktivasyon sendromu geliştiği düşünülen COVID- 19 hastalarında	
Tosilizumab	4-8 mg/kg		Makrofaj aktivasyon sendromu geliştiği düşünülen COVID- 19 hastalarında	