



TÜRK DAHİLİ VE CERRAHİ BİLİMLER YOĞUN BAKIM DERNEĞİ

COVID-19 HASTALIĞI TAKİP ÖNERİLERİ

ANTİVİRAL AJANLAR

Öneriler:

- 1- COVID-19'lu kritik yetişkin hastalarda favipravir dahil tüm antiviral ajanların kullanımına dair yeterli bilimsel kanıt yoktur.
- 2- COVID-19'lu kritik yetişkin hastalarda favipravir dışındaki antiviral ajanların rutin kullanımını önermemekteyiz.
- 3- COVID-19'lu kritik yetişkin hastalarda gerek yan etki potansiyeli gerekse ilaç etkileşimleri açısından diğer antivirallere göre nispeten avantajlı olan ve ulusal rehberimizde önerilen Favipiravirin ağır pnömonili hastalarda erken dönemde kullanımını önermekteyiz.

Açıklama:

Günümüzde COVID-19 için güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmış özgün bir antiviral tedavi olmamakla beraber bu konuda halen devam eden 100'den fazla randomize kontrollü klinik araştırma mevcuttur. Tedavi seçenekleri ile ilgili önerilerin bu çalışma sonuçları ile birlikte daha yüksek bilimsel kanıt düzeyinde önerilebileceği bilinmekle beraber durumun aciliyeti ve bilimsel kanıtların yetersizliği nedeniyle antiviral etkinliği olabileceği sınırlı sayıda kanıt ile gösterilen aşağıdaki seçenekler, tüm dünyada yaygın şekilde kullanılmaktadır;

- **Lopinavir/Ritonavir- Kaletra (LPV/RTV)**

HIV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan LPV/RTV'in ribavirin ile birlikte kullanımı SARS tedavisinde iyi sonuçlara neden olmuştur. Kim ve arkadaiları İse Güney Kore'de yaptıkları çalışmada LPV/RTV, ribavirin ve IFN- α 2a üçlü tedavisinin, MERS-CoV üzerinde başarılı sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir. Ancak ağır COVID-19'lu 199 hastada yapılan randomize kontrollü çalışmada, LPV/RTV (400/100 mg) 2x1 dozda 14 günlük tedavinin, standart tedaviye göre klinik iyileşme veya 28 günlük mortalite üzerinde herhangi bir etkisi gösterilemediği gibi yan etki sıklığının arttığı da bildirilmiştir. Bu nedenle güncel kılavuzlar, COVID-19'lu kritik hastada rutin LPV/RTV kullanımını önermemektedir ancak adı geçen çalışmanın kör olmaması, az sayıda hasta içermesi ve toplamda 44 mortalite olgusunun karşılaştırılabilmesi nedeniyle kılavuz önerisi zayıf, düşük kanıt düzeyi olarak yayınlanmıştır. Bugün için LPV/RTV tedavisi, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) COVID-19 için planladığı çekirdek tedavi protokollerinden biridir ve REMAP-CAP (Randomized Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community Acquired Pneumonia) araştırması (NCT02735707) sonuçlarının, bu tedavinin klinik etkinliği konusunda daha yüksek kanıt düzeyinde bilgiler sağlayacağı beklenmektedir. Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan 14 Nisan 2020 tarihli son kılavuzda COVID-19 kesin tanıılı gebelerde Lopinavir 200 mg/Ritonavir 50 mg 2x2 dozda 10-14 gün olarak önerilmektedir.

- **Remdesivir**

Bir adenosin analogu olan ön ilaçtır ve başta EBOLA olmak üzere çeşitli RNA virüslerine karşı antiviral etkisi nedeniyle DSÖ tarafından en umut verici tedavi seçeneklerinden biri olarak değerlendirilmektedir. In vitro çalışmalarda remdesivir ve IFN β 'nin, LPV/RTV'e göre daha yüksek antiviral aktivitesi olduğu gösterilmiştir. Remdesivir'in SARS-CoV2, MERS-CoV, SARS-CoV üzerine etkili olduğunu gösteren in vitro çalışmalar dışında literatürde COVID-19 üzerine etkili olduğunu gösteren olgu bildirimleri de mevcuttur ancak bu konuda henüz yayınlanmış klinik araştırma mevcut değildir ve Nisan 2020'de yayınlanması beklenen Faz II ve Faz III araştırma sonuçları beklenmektedir (NCT04257656 ve NCT 04252664, NCT 04280705). Her ne kadar iv Remdesivir iyi tolere edilse de, yeni yayınlanmış bir randomize kontrollü çalışmada EBOLA virus hastalığında, diğer antikor tedavilere göre daha az etkili olduğu bildirilmiştir.



TÜRK DAHİLİ VE CERRAHİ BİLİMLER YOĞUN BAKIM DERNEĞİ

COVID-19 HASTALIĞI TAKİP ÖNERİLERİ

- **Nelfinavir**
Selektif HIV proteaz inhibitörüdür. SARS-CoV replikasyonunu güçlü şekilde inhibe edebileceği gösterilmiş olduğu için COVID-19 tedavisinde de bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmüştür.
- **Favipiravir**
RNA polimerazı inhibe ederek viral replikasyonu önleyen bir ajandır. Daha önce influenza, Ebola virus ve diğer RNA virüsleri üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir. Gerek yan etki potansiyeli gerekse ilaç etkileşimleri açısından diğer antivirallere göre nispeten avantajlıdır. COVID-19 üzerine etkisi ile ilgili klinik araştırma sayısı ise oldukça sınırlıdır. Bugün için T.C. Sağlık Bakanlığı Rehberine göre ağır pnömonili olası/kesin COVID-19 olgularında ve hidroksiklorokin alırken kliniği ağırlaşan ya da pnömoni bulguları ilerleyen olgularda 2x1600 mg yükleme ardından 2x600 mg idame dozunda önerilmektedir.

Kaynaklar:

- 1- Chu C, Cheng V, Hung I, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004;59: 252-256.
- 2- Kim UJ, Won EJ, Kee IJ, et al. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon- α for Middle East respiratory syndrome. *Antivir Ther* 2016; 21: 455-9
- 3- Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;10.1056/NEJMoa2001282
- 4- Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19.) *Intensive Care Med* 2020;1–34.
- 5- Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 2020;11:222
- 6- Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30: 269-71
- 7- T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi (Bilim kurulu çalışması), 14 Nisan 2020 <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr>