



TÜRK DAHİLİ VE CERRAHİ BİLİMLER YOĞUN BAKIM DERNEĞİ

COVID-19 HASTALIĞI TAKİP ÖNERİLERİ

KLOROKİN ve HİDROKSİKLOROKİN

Öneri: Klorokin ve türevlerinin anti-viral olarak kullanımı pre-klinik in-vitro çalışmalarla desteklenmesine, diğer endikasyonlarda kullanımının klinik güvenilirliği bilinmesine rağmen COVID-19’lu kritik hastalarda kullanımını destekleyecek yeterli klinik veri yoktur. Buna rağmen ülkemiz dahil birçok ulusal rehber ve uzlaşma raporunda COVID-19 pandemisinin aciliyeti nedeniyle kullanımı desteklenen bu ilaçların, rehberlere uygun olarak uygulanması önerilir.

Açıklama:

COVID-19 (2019-nCoV Hastalığı) tüm dünyada acil bir halk sağlığı sorunudur. Hastaların yaklaşık %15’i hastalığın ağır formunu oluşturmaktadır. Günümüzde COVID-19 için güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmış spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Pandeminin aciliyeti ve bilimsel verilerin kısıtlılığı nedeniyle, etkili olabileceği yönünde sınırlı da olsa veri bulunan tedavi seçenekleri, tüm dünyada yaygın bir şekilde bu hastalar için kullanılmaktadır. Bunların başında klorokin ve hidrosiklorokin gelmektedir.

Klorokin ve metaboliti hidrosiklorokin tüm dünyada 70 yıldan uzun süredir kullanılmaktadır ve Dünya Sağlık Örgütü’nün temel ilaç listesinde yer almaktadır. Ucuz ve klinik güvenlik profili oturmuş bir ilaçtır. İn-vitro çalışmalar geleneksel olarak malarya tedavisinde kullanılan ve immun modülatör bir ilaç olan klorokinin SARS ilişkili Coronavirus (CoV) ve MERS-CoV gibi viral enfeksiyonlarda viral replikasyonu azaltmada etkin olduğunu göstermiştir. Buna rağmen SARS-CoV-2 (COVID-19) pnömonisinin tedavisindeki etkinliği ve güvenilirliği tam olarak bilinmemektedir.

Cortegiani ve ark. 1 Mart 2020’e kadar PubMed ve EMBASE veritabanında SARS-CoV-2 pnömonisinin tedavisinde klorokin ve klorokin ilişkili formülasyonların etkinliğini ve güvenilirliğini sistematik bir derlemede araştırmışlardır (156 kaynak PubMed, 73 EMBASE, 5 diğer kaynak). Yirmi üç tane çalışma kaydı olmasına rağmen 6 geçerli kaynak bulunabilmiştir (1 Çin bilirkişi uzlaşma raporu, 1 Hollanda ve İtalya ulusal rehberleri, 1 araştırma, 1 mektup, 1 editoryal). Çinli araştırmacılar klorokinin etkinliğini Vero Eb SARS-CoV-2 ile enfekte edilmiş hücreleri kullanarak in-vitro olarak araştırmışlardır. Klorokin viral enfeksiyonu endozomal pH’ı artırarak ve SARS-CoV’nin hücrel reseptörünü glikolize ederek engellemiştir. Ayrıca in-vivo klorokinin immun düzenleyici etkisinin antiviral etkinliğini artırabileceği belirtilmiştir. Çin’de yapılan çok merkezli klinik bir çalışmada klorokin fosfatın COVID-19 ilişkili pnömoni tedavisinde etkinliği ve kabul edilebilir güvenilirliği gösterilmiştir. Yüz hastadan daha fazla hasta ile yapılan bu çalışmada klorokin pnömoni alevlenmesini önlediği, akciğer görüntüleme bulgularında iyileşme sağladığı, virüsün negatifleşmesini hızlandırdığı ve hastalık seyrini iyileştirdiği gösterilmiştir. Hasta sayısının az olduğu bu çalışma birçok klinik çalışmanın başlatılmasını sağlamıştır.

Klorokin bazı ülkelerde bulunmadığından hidrosiklorokin alternatif olarak kullanılabilir. Çin’de yakın zamanda yapılan çalışmada klorokin ve hidrosiklorokin değişik doz rejimlerinde fizyolojik temelli farmakokinetik modelleri oluşturulmuştur. Bu çalışmada hidrosiklorokin klorokinden in-vitro SARS-CoV-2’yi inhibe etmede daha potent olduğu bulunmuştur. Bu bulgulara dayanarak hidrosiklorokin günde 2 kez 400 mg yükleme dozunu takiben 200 mg günde iki kez toplamda 5 gün kullanımı, gastrointestinal yan etkilerine göre doz modifikasyonunun yapılması önerilmiştir.

T.C. Sağlık Bakanlığı’nın 14 Nisan 2020 tarihli COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) rehberinde semptomatik olup da COVID-19 olasılığı düşünülen hastalara, hidrosiklorokin tedavisinin hemen başlanması önerilmektedir. Ağır pnömoni olası/kesin COVID-19 olgularında hidrosiklorokin 2x400 mg yükleme dozunu takiben, 2x200 mg tablet oral tedavinin 5 gün verilmesini; hidrosiklorokin tedavisi alırken kliniği ağırlaşan ya da pnömoni bulguları ilerleyen olgularda tedavinin 10 güne tamamlanması önerilmektedir. Hidrosiklorokin QT aralığını uzatıp, ventriküler taşikardiye eğilim yaratabilir. Özellikle ileri yaşlı kardiyak komorbiditesi olan, QT’yi uzatan başka ilaç kullanan, elektrolit bozuklukları olan hastalarda bu risk daha yüksektir. Bu nedenle COVID-19 nedeniyle hidrosiklorokin başlanacak veya almakta olan hastalarda QT uzaması açısından risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

Devam eden randomize kontrollü çalışmaların sonuçları klorokin ve türevlerinin (hidrosiklorokin, klorokin fosfat vs) COVID-19’lu hastalarda kullanımı ile ilgili daha sağlam klinik veriler sunacaktır.



TÜRK DAHİLİ VE CERRAHİ BİLİMLER YOĞUN BAKIM DERNEĞİ

COVID-19 HASTALIĞI TAKİP ÖNERİLERİ

Kaynaklar

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in china: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. JAMA. 2020;24688.
2. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. Virol J. 2005;2:69.
3. Savarino A, Boelaert J.R, Cassone A, et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? Lancet Infect Dis 2003;3:722-727.
4. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. J Crit Care. 2020; S0883-9441(20)30390-7.
5. 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;30,269–271
6. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci Trends. 2020 Mar 16;14(1):72-73.
7. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Clin Infect Dis. 2020;10.1093/cid/ciaa237
8. 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>