


# COVID-19 ve Standart Dışı Tedaviler

## COVID-19 and Non-Standard Treatments

 Hasan Oktay EMİR

 Dilek KAZANCI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara  
Şehir Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği,  
Ankara, Türkiye

*Department of Intensive Care,  
University of Health Sciences, Ankara  
City Hospital, Ankara, Türkiye*

### ORCID ID

HOE : 0000-0001-9497-2115

DK : 0000-0002-8021-1451



### ÖZ

Koronavirüs hastalığı (COVID-19), “Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)” tarafından oluşturulmaktadır. Her yaşta birey SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve ciddi hastalık riski altındadır. SARS-CoV-2 enfeksiyonlu hastalar, semptom olmamasından kritik hastalığa kadar çeşitli klinik belirtiler yaşayabilir. COVID-19’un standart tedavisi henüz kesin olarak tanımlanmadı, ancak rehberler tarafından önerilen tedavilerin yanı sıra standart dışı tedaviler de kullanılmaktadır. COVID-19’da şimdiye kadar kullanılan tedaviler arasında antiviral grubu ilaçlar, granülosit makrofaj-koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) inhibitörleri, interlökin (IL)-1 ve IL-6 inhibitörleri, interferonlar, kinaz inhibitörleri, non-SARS-CoV-2 intravenöz immünglobulin (IVIG); anti-SARS-CoV-2 monoklonal antikorlar mevcuttur. COVID-19’un tedavisinde remdesivir, deksametazon kullanılmaktadır. Ayrıca kamostat, favipiravir, molnupiravir gibi antiviral ilaçların çalışması devam etmektedir. COVID-19 ile ilişkili makrofaj aktivasyon sendromunda ise tocilizumab ve sarilumab gibi antisitokin tedaviler kullanılabilir. IL-1 inhibitörleri, fluvoksamin, IVIG’lar için kesin bir öneri yoktur ve daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Anti-SARS-CoV-2 monoklonal antikorlar tedavi kombinasyon önerileri mevcuttur. Antiviral ilaçlar ve monoklonal antikorlar, konakçı bağışıklık tepkisi oluşmadan önce, COVID-19 sırasında erken dönemde en büyük düzelmeyi göstermektedir. Standart dışı tedavilerin bir kısmı hala çalışma aşamasındadır ve daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Anti-SARS-CoV-2 monoklonal antikor, antiviral, COVID-19, deksametazon, intravenöz immünglobulinler.

### ABSTRACT

COVID-19 infection is caused by the SARS-COV-2 virus. Individuals of all ages are at risk for SARS-COV-2 infection and serious illness. Patients with SARS-COV-2 infection may experience a range of clinical manifestations, from the absence of symptoms to critical illness. The standard treatment of COVID-19 disease has not been defined yet, but non-standard treatments are also used in addition to the treatments recommended by the guidelines. Treatments used so far in COVID-19 disease include antiviral group drugs, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor inhibitors, IL-1 and IL-6 inhibitors, interferons, kinase inhibitors, non-SARS-CoV-2 IVIG; and anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibodies drugs are available. Remdesivir and dexamethasone are used in the treatment of Covid-19. In addition, the study of antiviral drugs such as camo-

Cite this article as: Emir HO, Kazancı D. COVID-19 and Non-standard Treatments. Journal of Izmir Chest Hospital 2022;36(Supp 1):34–37.

Geliş (Received): Şubat 23, 2022 Kabul (Accepted): Haziran 23, 2022 Çevrimiçi (Online): Ağustos 16, 2022

Sorumlu yazar (Correspondence author): Dilek KAZANCI, MD. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği, Ankara, Türkiye.

Tel: +90 505 779 31 48 e-mail: dilekkazanci@gmail.com

© Copyright 2022 by Journal of Izmir Chest Hospital - Available online at www.ighdergisi.org

stat, favipiravir, molnupiravir continues. Anticytokine treatments such as tocilizumab and sarilumab can be used in the macrophage activation syndrome associated with COVID-19. There is no definitive recommendation for interleukin-1 inhibitors, fluvoxamine, and intravenous immunoglobulins and more studies are needed. Anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibodies treatment combination recommendations are available. Antiviral drugs and monoclonal antibodies show the greatest recovery early during COVID-19, before the host immune response occurs. Some of the non-standard treatments are still under study and more studies are needed.

**Keywords:** Anti SARS-CoV-2 monoclonal antibodies, antiviral, COVID-19, dexamethasone, intravenous immunoglobulins.

## GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı (COVID-19) adı verilen enfeksiyon ve sistemik hastalık "Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)" virüsü tarafından oluşturulmaktadır. Her yaşta birey SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve ciddi hastalık riski altındadır. Bununla birlikte, 60 yaş ve üstü kişilerde, huzurevinde veya uzun süreli bakım tesisinde yaşayanlarda ve kronik tıbbi rahatsızlıkları olan kişilerde ciddi COVID-19 olasılığı daha yüksektir. Şiddetli COVID-19 için yüksek riske yol açabilecek diğer durumlar arasında kanser, böbrek hastalığı, obezite, orak hücre hastalığı ve diğer bağışıklığı baskılayan durumlar yer alır. Nakil alıcıları ve gebe kişiler de ciddi COVID-19 riski altındadır.<sup>[1]</sup>

SARS-CoV-2 enfeksiyonlu hastalar, semptom olmamasından kritik hastalığa kadar çeşitli klinik belirtiler gösterebilir. Kılavuzların bölümünde, SARS-CoV-2 ile enfekte bireylerin hastalık şiddetine göre klinik sunumu tartışılmaktadır. Genel olarak SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan yetişkinler, aşağıdaki hastalık şiddeti kategorilerinde gruplandırılabilir. Bununla birlikte, her kategori için kriterler klinik kılavuzlar ve klinik araştırmalar arasında örtüşebilir veya farklılık gösterebilir ve bir hastanın klinik durumu zamanla değişebilir.<sup>[1]</sup>

Orta derecede hastalık, deniz seviyesinde oda havasında  $SpO_2 \geq 94$  ile klinik değerlendirme veya alt solunum yolu hastalığının görülmemesi ile gösterilmesi olarak tanımlanır. COVID-19 hastalarının akciğer hastalığının hızla ilerleyebileceği göz önüne alındığında, orta derecede hastalığı olan hastalar yakından izlenmelidir. Bakteriyel pnömoni veya sepsis şüphesi varsa, ampirik antibiyotik tedavisi uygulanır, hasta günlük olarak yeniden değerlendirilir ve bakteriyel enfeksiyon kanıtı yoksa antibiyotikleri azaltmak ve durdurmak gerekli olabilir.

COVID-19'un standart tedavisi henüz kesin olarak tanımlanmadı ancak rehberler tarafından önerilen tedavilerin yanı sıra standart dışı tedaviler de kullanılmaktadır.

COVID-19'da şimdiye kadar kullanılan tedaviler arasında antiviral grubunda (hidroksi)klorokin, ivermektin, lopinavir/ritonavir, nitazoksanid, remdesivir; immünomodülatörler grubunda kolşisin, kortikosteroidler, fluvoksamin, granülosit makrofaj-koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) inhibitörleri, interlökin (IL)-1 ve IL-6 inhibitörleri, interferonlar, kinaz inhibitörleri, non-SARS-CoV-2 intravenöz immünglobulin (IVIG); anti-SARS-CoV-2 monoklonal antikorlar ise bamlanivimab, etesevimab, kasirivimab, imdevimab ve sotrovimab ilaçlarıdır.

"National Institutes of Health (NIH)" yönergelerinde COVID-19 tanıları yetişkinlerin terapötik yönetimine baktığımızda;

Hastanede yatmayan hastalarda ve ek oksijen gerektirmeyen COVID-19 hastalarında kortikosteroid kullanımının potansiyel olarak zarar verebileceğini gösteren son gözlemsel veriler mevcuttur ve kortikosteroid kullanımı önerilmemektedir.<sup>[1]</sup>

Hastanede ancak oksijen ihtiyacı yok ise; deksametazon veya diğer steroidlere gerek yok. Eğer hasta yüksek riskli ise remdesivir verilmeli ancak hakkında yeterli bilgi yok. Hastanede ve oksijen ihtiyacı var ise; remdesivir (hafif ama semptomlar mevcutsa) ve deksametazon (oksijen ihtiyacı artıyorsa, remdesivir yoksa) ilaçlarından birini mutlaka almalı. Hastanede yüksek akımlı nazal oksijen tedavisi veya noninvasif mekanik ventilasyon ihtiyacı var ise iki immünomodülatör kombinasyonunun (deksametazon ve barisitinib [AI] veya deksametazon ve tosilizumab [BIIa]) kullanılması önerilmektedir. Baricitinib, tofacitinib, tocilizumab veya sarilumab elde edilemiyorsa, ek bir immünomodülatörün elde edilmesini beklerken deksametazon başlanması önerilmektedir. Mekanik ventilasyon veya ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) gerektiren ve önerilen immünomodülatör kombinasyonlarından birine başlamamış hastalar için, deksametazon+barisitinib (BIIa) veya deksametazon+tosilizumab (BIIa) tedavisine derhal başlanması önerilmektedir. Eğer ikinci immünomodülatör mevcut değilse, ikinci ajan beklenirken deksametazon başlanmalıdır.<sup>[1]</sup>

Hastaneye yatmamış hastada oral antiviral terapilere baktığımızda ise;

Ritonavir ile güçlendirilmiş nirmatrelvirin daha uzun tedavi kürlerinin yetkilendirilmediğini ve ikinci bir kür uygulanmasının etkinliği hakkında yeterli veri olmadığı belirtilmiştir.<sup>[1]</sup>

Kamostat,<sup>[2-4]</sup> hücre girişi inhibitörü, TMPRSS-2 bloklar pankreatik ağrısında ve postoperatif reflü özefajitte kullanılmakta; çalışma olarak Faz III bekleniyor.

Favipiravir,<sup>[5-7]</sup> polimeraz inhibitörü, antiviral; Japonya'da nezle tedavisi için kullanılmakta, küçük çalışmalar mevcut.

Molnupiravir,<sup>[8]</sup> hata kodu sağlayıcı, SARS-CoV-1 ve MERS de kullanıldı, Faz II/III aşamasındadır.

PF-07321332,<sup>[9]</sup> proteaz inhibitörü, ritonaviri farmakolojik olarak güçlendirme için, Faz II/III aşamasındadır.

RO7496998/AT-527,<sup>[10,11]</sup> polimeraz inhibitörü, hepatit C virüsü için geliştirilmişti; guanozin nükleotid, Faz II/III aşamasındadır.

Ayrıca PF-07304814 (Pfizer), PF-07321332 (Pfizer), Ensovibep (MP0420; Molecular Partners and Novartis), Rintatolimod (Poly I:Poly C12U; Ampligen; AIM ImmunoTech), Bemcentinib (BerGenBio ASA), Plitidepsin (Aplidin; PharmaMar), VIR-2703 (ALN-COV; Vir Biotechnology Inc and Alnylam Pharmaceuticals, Inc), Emetine hydrochloride (Acer Therapeutics), AT-527 (Atea Pharmaceuticals), Trabedersen (OT-101; Mateon Therapeutics, Oncotelic), Stannous protoporphyrin (SnPP; RBT-9; Renibus Therapeutics), Antroquinonol (Hocena; Golden Biotechnology Corp), Apilimod dimesylate (LAM-002A; AI Therapeutics), Remdesivir inhaled (Gilead Science), Brequinar (Clear Creek Bio, Inc), Brilacidin (Innovation Pharmaceuticals),

Sangivamycin (TNX-3500; Tonix Pharma), Tempol (Adamis Pharmaceuticals) gibi antivirallerin çalışmaları devam etmektedir.

Antisitokinlerin kullanımına baktığımızda ise makrofaj aktivasyonu sendromu (MAS) ile yakın ilişkilidir. MAS; COVID-19'un seyirinde gelişebilir. Görülme sıklığı ve kesin tedavisi ile ilgili yüksek kanıt düzeyi olan veriler bulunmamaktadır. COVID-19 hastalarının %10'u kritik tabloda olabilmektedir. Kritik sürecin gelişmesinde ve kötüleşmesinde MAS sonucu gelişen sitokin fırtınasının katkısının olabileceği düşünülmektedir. COVID-19 için MAS, yakın takip ve erken tedavi gerektiren bir komplikasyondur. Tanı konulduğunda saatler içerisinde tedavi edilmediğinde gelişen sitokin fırtınasını baskılamak çok güçtür. Tanı doğrulaması için gereğinde romatoloji ve/veya hematoloji bölümlerine danışılabilir. Tanı konulan hastalara en kısa zamanda tedavi başlanmalıdır. Tedaviye rağmen devam eden dirençli ateş, C-reaktif protein yüksekliği ve artışı, D-dimer yüksekliği, lenfopeni ve trombositopeni, karaciğer fonksiyon bozukluğu, hipofibrinojemi veya trigliserid yüksekliği, eşlik eden sekonder enfeksiyon olmaması ve prokalsitoninin yüksek olmaması, MAS ve COVID-19 ilişkisini düşündürülebilir. Tedavide intravenöz tocilizumab tercih edilebilir. Alternatif olarak intravenöz tocilizumab yoksa veya kullanımı uygun değilse intravenöz sarilumab kullanılması önerilmektedir. (BIIa) Tofasitinibi yalnızca baricitinib bulunmadığında baricitinibe alternatif olarak önerilir, birlikte kullanımı önerilmez. (BIIa)

COVID-19 tedavisi için immünmodülatörler; hastanede yatmayan hastalar için kolşisin, fluvoksamin, hastanede yatan hastalar için GM-CSF inhibitörleri, inhaler budesonid, IL-1 inhibitörleri (örn. anakinra), erken (yani semptom başlangıcından yedi gün sonra) hafif ile orta şiddette COVID-19 tedavisi için interferon beta (rekombinant intranazal), yoğun bakım ünitesine kabulünden sonraki 24 saat içinde olan ve invaziv müdahale gerektiren hastalar (mekanik ventilasyon, noninvaziv mekanik ventilasyon veya yüksek akışlı oksijen) için sarilumab tedavileri için lehte veya aleyhte önermesi için yeterli kanıt yoktur.

Anakinra gibi IL-1 inhibitörlerinin COVID-19 tedavisinde kullanımını önermek için lehine veya aleyhine yeterli kanıt yoktur. Anakinra, rekombinant bir insan IL-1 reseptör antagonistidir. Özellikle neonatal başlangıçlı multisistemik inflamatuvar hastalıkta, romatoid artrit ve kriyopirin ile ilişkili periyodik sendromları tedavi etmek için (FDA; Food and Drug Administration) kullanılmaktadır. Aynı zamanda standart dışı olarak, kimerik antijen reseptörü T hücre aracılı sitokin salınım sendromu, MAS ve sekonder hemofagositik lenfositik sendrom gibi durumlarda kullanılır. Hastalarda IL-1 inhibitörlerinin kullanımına ilişkin vaka serisi verileri vardır, ancak klinik çalışma verileri yoktur.

Fluvoksamin, FDA tarafından onaylanmış seçici bir serotonin geri alım inhibitörüdür. Obsesif-kompulsif bozukluğun tedavisi (FDA) ve hafif-orta depresyon formu için kullanılır. Herhangi bir enfeksiyonun tedavisi için FDA onaylı değildir. COVID-19 tedavi yönergeleri panelinin önermesi ya da karşıt olması için yeterli kanıt yoktur. Daha spesifik, kanıta dayalı veriler sağlamak için iyi tasarlanmış ve iyi yürütülmüş klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

COVID-19 tedavi yönergeleri paneli, şiddetli olmayan SARS-CoV-2 için spesifik IVIG, bir klinik araştırma (AIII) haricinde COVID-19 tedavisi için kullanılmasını önermemektedir.

Anti-SARS-CoV-2 monoklonal antikorlara baktığımızda ise bam-

lanivimab, etesevimab, kasirivimab, imdevimab, sotrovimab bu grup içindedir ve tedavi kombinasyon önerileri şu şekildedir;

Bamlanivimab ile etesevimab birlikte; viral testi pozitif olan ve şiddetli COVID-19'a ilerleme ve/veya hastaneye yatış açısından yüksek risk altında olan yetişkinlerde ve pediatrik hastalarda hafif ile orta şiddetteki COVID-19 tedavisi için kullanılır. Kasirivimab ile imdevimab birlikte; SARS-CoV-2 viral testi pozitif olan ve hastaneye yatış veya ölüm dahil olmak üzere şiddetli COVID-19'a ilerleme riski yüksek olan yetişkin ve pediatrik hastalarda hafif ile orta şiddette COVID-19 tedavisi için kullanılır. Sotrovimab; SARS-CoV-2 viral testi pozitif olan ve hastaneye yatış veya ölüm dahil olmak üzere şiddetli COVID-19'a ilerleme riski yüksek olan yetişkinlerde ve pediatrik hastalarda hafif ile orta şiddetteki COVID-19 tedavisi için kullanılır.

Gebe ve süt verenlerde kullanıma baktığımızda ise; insan immünglobulin G1 (IgG1) antikorlarının plasenta bariyerini geçtiği bilindiği için plasental transfer beklenebilir. Klinik olmayan üreme toksisitesi çalışmaları yapılmamıştır ve bu ilaçların potansiyel transferinin gelişmekte olan fetus için herhangi bir tedavi yararı veya riski sağlayıp sağlamadığı konusunda bilgi yoktur.

Anti-SARS-CoV-2 monoklonal antikorların varyantlar üzerine etkisine baktığımızda ise bazı varyantların, doğal enfeksiyon sonrası antikorlara ve belirli monoklonal antikorlara (örn. tek başına bamlanivimab) karşı dirençli olduğu gösterilmiştir.

Kavramsal olarak, COVID-19 tedavisi antiviral ve bağışıklık düzenleyici tedavilere ayrılabilir. Maksimum fayda için her ajan doğru hastalık evresinde kullanılmalıdır. Antiviral ilaçlar ve monoklonal antikorlar, konakçı bağışıklık tepkisi oluşmadan önce, COVID-19 sırasında erken dönemde en büyük düzelmeyi göstermektedir. Monoklonal antikorlarla pasif bağışıklama, hastaneye yatan hastalara erken yapılırsa enfeksiyonu, ciddi hastalıkları ve ölümleri önleyebilir. Bu ilaçları kullanmanın operasyonel zorlukları vardır, ancak aşılammış kişilerin salgını göz önüne alındığında, bu tedaviler sağlık sistemleri üzerindeki yükü azaltmak için giderek daha da önem kazanmaktadır.

C vitamini, D vitamini ve çinko da alternatif olarak kullanılmaktadır. Ancak C vitamini, D vitamini ve çinko için COVID-19 tedavi yönergelerinde, kullanımını lehte veya aleyhte önermesi için yeterli kanıt yoktur.<sup>[1]</sup>

Kan pürifikasyon cihazları kullanımda ise birkaç ekstrakorpo-real kan arıtma filtresi (örn. CytoSorb, oXiris, Seraph 100 Microbind, Spectra Optia Apheresis), solunum yetmezliği olan hastalarda ciddi COVID-19 pnömonisinin tedavisi için FDA'dan acil kullanım izni almıştır.

Nanosponge, insan akciğer epitelyal tip II hücrelerinden veya insan makrofajlarından türetilen plazma membranlarından yapılan hücresel nanosüngerlerdir ve *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Nanosponge, hücresel giriş için SARS-CoV-2'nin protein reseptörlerini sergiler ve virüsü bağlamak için tuzak görevi görür.

COVID-19'un şu an için kesin tedavisi yoktur, ancak hastaların klinik durumuna göre çeşitli tedavi uygulamaları mevcuttur. Standart dışı tedavilerin çoğu hala çalışma aşamasındadır ve daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

## Disclosures

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflict of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

**Hakem değerlendirmesi:** Dışarıdan hakemli.

**Çıkar Çatışması:** Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışmanın herhangi bir finansal destek almadığını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. NIH COVID-19 Treatment Guidelines. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>. Accessed Aug 8, 2022.
2. NIH ClinicalTrials. Camostat efficacy vs. placebo for outpatient treatment of COVID-19 (CAMELOT). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04583592>. Accessed Jul 20, 2022.
3. NIH ClinicalTrials .CAMOVID : Evaluation of efficacy and safety of camostat mesylate for the treatment of SARS-CoV-2 infection - COVID-19 in ambulatory adult patients (CAMOVID). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04608266>. Accessed Jul 20, 2022.
4. NIH ClinicalTrials. The DAWN camostat trial for ambulatory COVID-19 patients (DAWN). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04730206>. Accessed Jul 20, 2022.
5. Lou Y, Liu L, Yao H, Hu X, Su J, Xu K, et al. Clinical outcomes and plasma concentrations of baloxavir marboxil and favipiravir in COVID-19 patients: An exploratory randomized, controlled trial. *Eur J Pharm Sci* 2021;157:105631.
6. Udwardia ZF, Singh P, Barkate H, Patil S, Rangwala S, Pendse A, et al. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. *Int J Infect Dis* 2021;103:62–71.
7. Dabbous HM, Abd-Elsalam S, El-Sayed MH, Sherief AF, Ebeid FFS, El Ghafar MSA, et al. Efficacy of favipiravir in COVID-19 treatment: A multi-center randomized study. *Arch Virol* 2021;166:949–54.
8. NIH ClinicalTrials. Efficacy and safety of molnupiravir (MK-4482) in non-hospitalized adult participants with COVID-19 (MK-4482-002). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04575597>. Accessed Jul 20, 2022.
9. NIH ClinicalTrials. EPIC-HR: Study of oral PF-07321332/Ritonavir compared with placebo in nonhospitalized high risk adults with COVID-19. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04960202>. Accessed Jul 20, 2022.
10. NIH ClinicalTrials. Study to evaluate the effects of RO7496998 (AT-527) in non-hospitalized adult and adolescent participants with mild or moderate COVID-19 (MORNINGSKY). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04889040>. Accessed Jul 20, 2022.
11. NIH ClinicalTrials. Study to evaluate the effects of AT-527 in non-hospitalized adult patients with mild or moderate COVID-19. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04709835>. Accessed Jul 20, 2022.