

# COVID-19'un Özgün Tedavisi

● Ayşe Batirel

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Geliş tarihi: 28.06.2020  
Kabul tarihi: 11.07.2020

İletişim: Ayşe Batirel, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Turkey  
E-posta: aysebatirel@yahoo.com



**Anahtar sözcükler:**  
COVID-19; SARS-CoV-2; tedavi.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## ÖZET

“Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)”un etkeni “Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)”dir. Henüz etkinliği ve güvenilirliği bilimsel çalışmalarla kanıtlanmış bir tedavisi bulunmamaktadır. Avrupa’da, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde ve ülkemizde başka hastalıkların tedavisi için önceden ruhsatlandırılmış, SARS-CoV’da *in vitro* etkili olduğu gösterilmiş olan hidroklorokin favipiravir, remdesivir, lopinavir-ritonavir (LPV/r) vb. ilaçlar endikasyon-dışı olarak tedavide kullanılmaktadır. COVID-19’un tedavisi sınırlı verilere dayanmaktadır ve klinik veriler ortaya çıktıkça hızla gelişmektedir. Bu konuda Dünya Sağlık Örgütü ve ABD’de Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri ve Ulusal Sağlık Enstitüleri COVID-19 Tedavi Yönergeleri Paneli tarafından geçici rehberler yayınlanmıştır. Klinisyenler, kendi ülkelerinin yerel protokollerini dikkate almalıdır. Pandemiye kontrol altına almak amacıyla etkili tedavi ve aşıları keşfetmek için çalışmalar yoğun bir şekilde sürdürülmektedir.

## Giriş

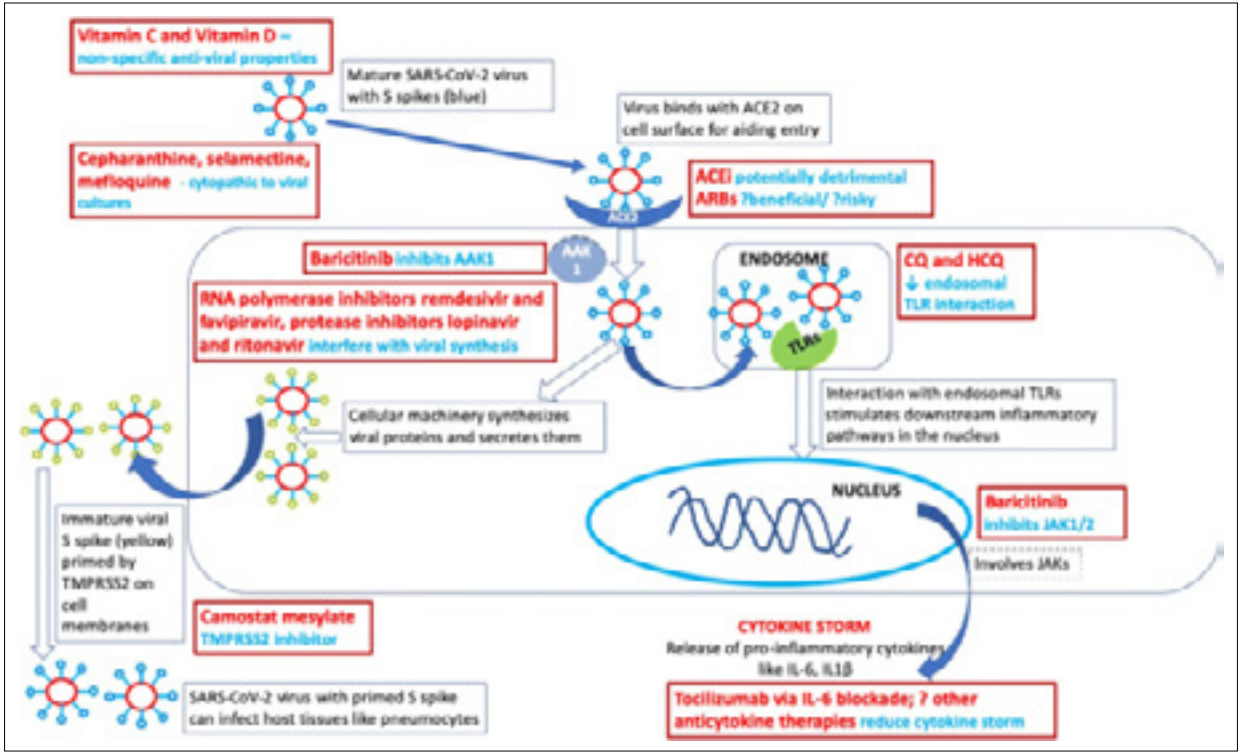
“Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)”nin etkeni olduğu “Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)”un henüz etkinliği ve güvenilirliği bilimsel çalışmalarla kanıtlanmış bir tedavisi bulunmamaktadır. Avrupa’da, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde ve ülkemizde başka hastalıkların tedavisi için önceden ruhsatlandırılmış, SARS-CoV’da *in vitro* etkili olduğu gösterilmiş olan hidroklorokin favipiravir, remdesivir, lopinavir-ritonavir (LPV/r) vb. ilaçlar endikasyon-dışı olarak tedavide kullanılmaktadır. COVID-19 hastalığının tedavisi sınırlı verilere dayanmaktadır ve klinik veriler ortaya çıktıkça hızla gelişmektedir. Bu konuda Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve ABD’de Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC)<sup>[1,2]</sup> ve Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) COVID-19 Tedavi Yönergeleri Paneli<sup>[3]</sup> tarafından geçici rehberler yayınlanmıştır. Klinisyenler, kendi ülkelerinin yerel protokollerini dikkate almalıdır. Pandemiye kontrol altına almak amacıyla etkili tedavi ve aşıları keşfetmek için çalışmalar yoğun bir şekilde sürdürülmektedir. Uluslararası klinik araştırmaların kaydına, “covid-trials.org” adresinden ve ayrıca “WHO web” sitesinden ve “clinicaltrials.gov” adresinden ulaşılabilir. Halen devam eden salgın döneminde bilimsel makale olarak sunulan çalışmaların çoğunluğunun, henüz hakem değerlendirmesi tamamlanmamış, bilimsel çalışma stan-

dartlarını bütünüyle karşılamadan hızla yayına gönderilmiş gözlemsel çalışmalar olduğunu akılda tutmak gerekir.

Bu derlemede, COVID-19 tedavisinde etkinliği tam olarak bilinmeyen, başka hastalıklardaki kullanımları veya *in vitro* çalışma sonuçları nedeniyle yarar sağlayacağı umut edilen, mevcut acil durumda tedavide kullanılmakta olan ilaçlardan söz edilmiştir. Bu ilaçlardan bazıları virüsün yaşam döngüsünde çeşitli basamakları hedef almaktadır (Şekil 1).

## 1. Klorokin ve hidroklorokin

Hidroklorokin anti-malaryal ve anti-romatizmal etkisi nedeniyle uzun süredir kullanımdadır. COVID-19 tedavisinde kullanımı konusunda henüz sınırlı sayıda veri mevcuttur. Hidroklorokin ve klorokin COVID-19’da etkinliği konusunda dört randomize kontrollü çalışmanın ikisinde bazı klinik sonuçlara olumlu etkisi olduğu bildirilirken, ikisinde etkisi olmadığı bildirilmiştir.<sup>[4-7]</sup> Hayvan çalışmalarında klorokin’den %40 daha az toksik olduğu gösterilmiştir.<sup>[8]</sup> Klorokin “Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 1 (SARS-CoV-1)” ve “Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus (MERS-CoV)”e *in vitro* etkinliği gösterilmiştir. Aynı şekilde, SARS-CoV-2’ye de *in vitro* etkinliğinin gösterilmesiyle klinikte kullanılmaya başlanmıştır. Hem klorokin hem de hidroklorokinin *in vitro* olarak SARS-CoV-2’yi inhibe ettiği bildirilmiştir, ancak hidroksi-



Şekil 1. SARS-CoV-2'ye karşı potansiyel ilaç hedefleri (Misra DP, Agarwal V, Gasparyan AY, Zimba O. Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets. Clin Rheumatol 2020;39:2055-62.).

klorokin daha güçlü antiviral aktiviteye sahiptir.<sup>[9]</sup> Klorokin ve hidroksiklorokin, konak hücre reseptörü anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2)'nin glikosilasyonunu inhibe ederek virüsün hücreye giriş aşamasını ve girdikten sonraki aşamayı inhibe eder. Zayıf alkali özellik gösteren klorokin ve hidroksiklorokin, endozom yoluyla hücreye giriş yapan bu virüsler üzerine, endozom pH'sını değiştirip, asidifikasyonu engelleyerek inhibitör etki gösterir. Ayrıca, bu ilaçlar, antiinflamatuvar ve immünmodülatör etkilere de sahiptir. Sitokin üretimini azaltırlar, konak hücrede otofaji ve lizozomal aktiviteyi inhibe ederler.<sup>[8]</sup> İn vitro çalışmalarda klorokin Vero E6 hücrelerinde SARS-CoV-2'yi 48 saatte güçlü şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir.<sup>[10]</sup>

Kardiyak yan etki olasılığı nedeniyle klorokin kullanımı sınırlı kalmıştır. Romatolojik hastalıklarda uzun süreli kullanım deneyimi olan, hem antiviral hem de antiinflamatuvar etkisi olan ve daha iyi tolere edilen hidroksiklorokin, COVID-19 tedavisinde ön plana geçmiştir. Fransa'da yapılan bir çalışmada; nazofarenksten SARS-CoV-2'nin klerensinde hidroksiklorokin standart bakıma daha üstün bulunduğunu (%70 vs. %13) bildirmişlerdir. Bu çalışmada altı hastaya bakteriyel süper enfeksiyonu önlemek için hidroksiklorokin ile birlikte azitromisin de verilmiş ve bu hastaların tümünde viral klerens sağlanmıştır. Bu çalışma çok sayıda eleştiri almış ve bilimsellikten uzak bulunması nedeniyle daha sonra dergi tarafından geri çekilmiştir.<sup>[11]</sup> Sonrasında, hidroksiklorokin+azitromisin COVID-19 tedavisinde etkili olduğunu bildiren 80 olgu içeren gözlemsel bir çalışma daha yayınlanmıştır. Kontrol grubu bulunmayan ve yarısı hafif semptomlu olgulardan oluşan bu çalışmada, hid-

roksiklorokin (600 mg/gün, 10 gün süreyle) azitromisin ile kombine kullanıldığında; viral yükte anlamlı azalma [yedinci günde %83, sekizinci günde %93 olguda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) sonucu negatif] olduğu bildirilmiştir.<sup>[12]</sup> Çin'de yapılan, çoğunluğunu hafif ila orta COVID-19 (pnömoni veya hipoksisiz pnömoni) hastalarının oluşturduğu 150 olgu içeren randomize kontrollü çalışmada; standart bakımla standart bakım ve hidroksiklorokin kombinasyon tedavisi karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada hidroksiklorokin yüksek dozda ve uzun süreli (birinci gün 1200 mg/gün, sonraki günler 800 mg/gün, 2-3 hafta boyunca) kullanılmıştır. Standart bakıma hidroksiklorokin eklenmesinin 28 gün sonunda viral klerens ve semptomların iyileşme hızı üzerine etkisinin olmadığı (sırasıyla 84 vs. 81, %60 vs. %66), en sık yan etkinin ishal olduğu belirtilmiştir.<sup>[6]</sup> Bu çalışmayla ilgili metodolojik endişeler, eşlik eden tedaviler, gruplar arasındaki temel farklılıklar ve körleme veya plasebo kontrolünün olmamasıdır.

Fransa'da yapılan başka bir çalışmada; SARS-CoV-2 hipoksik pnömonisi nedeniyle hastaneye yatırılarak 48 saat içinde 600 mg/gün hidroksiklorokin başlanan 84 ve başlanmayan 97 hasta, yedi gün içinde yoğun bakım ünitesine yatırılma ve/veya ölüm açısından değerlendirilmiştir. Yoğun bakım ünitesine yatış ve ölüm, hidroksiklorokin alan grupta sırasıyla %27 ve %3, hidroksiklorokin almayanlarda ise sırasıyla %24 ve %5 oranında saptanmıştır. Yoğun bakım ünitesine aktarma veya ölüm oranları hidroksiklorokin alan ve almayanlar arasında benzerdir. Hastalığın geç aşamasında hidroksiklorokin tedavisi başlanan bu hasta grubunda hidroksiklorokin tedavisinin bir yararı gösterilememiştir. Hastaların

%10'unda ilacı kesmeyi gerektirecek düzeyde elektrokardi-yografi (EKG) değişikliği gözlenmiştir.<sup>[13]</sup>

COVID-19 tanılı 30 hastanın bire bir randomize edildiği prospektif bir çalışmada; standart bakım ile hidrokliklorokin (400 mg/gün, beş gün boyunca) + standart bakım karşılaştırılmıştır. Yedinci günde nazofarenks sürüntüsünde PCR negatifleşmesi; hidrokliklorokin verilen grupta %87, tek başına standart bakım verilen grupta ise %93 saptanmıştır (p>0.05). Sonuç olarak, COVID-19 hastalarının prognozunu genelde iyi olduğu, hidrokliklorokinin etkisi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.<sup>[14]</sup> PCR pozitif, bilgisayarlı tomografi (BT)'de pnömonisi olan, oksijen ihtiyacı olmayan 62 COVID-19 hastasının randomize edildiği başka bir çalışmada; bir grup hastaya hidrokliklorokin (400 mg/gün, beş gün) + standart bakım diğer gruba sadece standart bakım verilmiştir. Hidrokliklorokin grubunda klinik iyileşmeye kadar geçen süre belirgin daha kısa bulunmuştur. Hidrokliklorokin grubunda %81, standart bakım grubunda %55 oranında pnömonide iyileşme saptanmıştır. Ağır hastalığa ilerleyen dört kişinin hepsi sadece standart bakım almıştır.<sup>[5]</sup> On bir hasta ile yapılan bir çalışmada (10'unda nazal oksijen ihtiyacı, sekizinde ciddi komorbidite) hidrokliklorokin + azitromisin tedavisinden altı gün sonra 10 hastanın sekizinde nazofarenks PCR sonuçları hala pozitif bulunmuştur. Bu hastaların altısında solid veya hematolojik malignite, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu gibi ciddi komorbid durumlar bulunmaktadır. Bu çalışmada, hidrokliklorokin + azitromisin kombinasyonunun güçlü bir antiviral etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır.<sup>[15]</sup>

Brezilya'da 81 ağır COVID-19 olgusunun dahil edildiği randomize kontrollü çalışmada klorokin farklı dozlarının etkinliği ve güvenilirliği araştırılmıştır. İki farklı klorokin dozu (1200 mg/gün, 10 gün ve ilk gün 900 mg/gün, sonra 450 mg/gün, beş gün) karşılaştırılmıştır. Bütün hastalar klorokine ek olarak seftriakson ve azitromisin de almışlardır. Yüksek doz klorokin grubunda daha yüksek mortalite oranı (%17) ve daha yüksek EKG'de QTc >500 ms (%25) saptanma oranı nedeniyle bu kola hasta alımı erken durdurulmuştur. On dört hastadan sadece birinde, dördüncü günde solunum sekresyonlarında viral klerens sağlanabilmiştir.<sup>[16]</sup>

Ciddi COVID-19 hastalarını içeren çalışmalardan bildirilen bulgular benzerdir. New York'ta bir hastaneye başvuran yaklaşık 1400 COVID-19 hastasının gözlemsel bir çalışmasında, 811 hastada hidrokliklorokin kullanımı bildirilmiş ve daha yüksek entübasyon veya ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur.<sup>[17]</sup> Hidrokliklorokin alan hastalar daha yaşlıdır, komorbidite varlığı daha yüksektir ve daha ağır hastalığı vardır; hidrokliklorokin almayan 274 hastanın eğilim skoru (Propensity Score) eşleşmeli altkümüsi olan hastaları karşılaştıran çok değişkenli bir analizde, hidrokliklorokin kullanımı ile entübasyon veya ölüm arasında bir ilişki saptanmamıştır.

"Infectious Diseases Society of America (IDSA)" rehberi; hastaneye yatırılan COVID-19 olgularında klorokin ve hidrokliklorokin henüz yararı ve riskleri net olarak bilinmediği için, klorokin veya hidrokliklorokin + azitromisin kom-

binasyonunun da potansiyel toksik yan etkileri nedeniyle bu ilaçların sadece klinik çalışma kapsamında kullanılmasını önermektedir. Bu öneri, COVID-19 hastalarında azitromisin sekonder bakteriyel pnömoni tedavisi için kullanımını kapsamamaktadır. Hidrokliklorokin bu hastalarda tek başına veya azitromisinle kombine kullanımı konusunda randomize kontrollü ve prospektif çalışma sonuçlarına ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.<sup>[18]</sup>

Ek olarak henüz yayımlanmamış, ancak sonuçları basın yoluyla kısmen açıklanmış olan İngiliz "Recovery" randomize kontrollü çalışmasında ise, hidrokliklorokin koluna randomize edilmiş 1542 hasta, standart bakım koluna randomize edilmiş 3132 hastayla karşılaştırılmış, 28 günlük mortalitenin gruplar arasında fark göstermediği (hidrokliklorokin alanlarda %26, standart tedavi alanlarda %24), hastane yatış süresi veya diğer sonuçlar üzerinde de hidrokliklorokin olumlu etkisi olmadığı bildirilmiştir.<sup>[19]</sup> Şu ana kadar yapılanlar içinde en güçlü kanıtları sağlaması beklenen bu çalışmada, tedavi alan ve almayanlarda belirlenmiş çok yüksek ölüm oranı (%25), çalışmaya alınan hastaların ağır ve hastalığın ileri evresinde olabileceğini düşündürmektedir; bu nedenle özellikle erken evrede başlanan hidrokliklorokin etkinliğini araştıran diğer randomize kontrollü çalışmaların sonuçları oldukça önemlidir.

Hidrokliklorokin tek başına kullanımında veya azitromisinle kombinasyonunda ortaya çıkan istenmeyen etkiler konusunda bazı uyarılar ve çalışmalar yayımlanmıştır. COVID-19 salgınından önce yapılmış çalışmalarda farklı endikasyonlarda kullanıldıklarında hem hidrokliklorokin hem de azitromisin, ayrı ayrı QT aralığının uzaması riskini artırdığı, ilaçla ilişkili "torsades de pointes"e ve ani kardiyak ölüme yol açabildiği gösterilmiştir.<sup>[20,21]</sup> Geçtiğimiz aylar içinde hem ülkemizden hem de diğer ülkelerden bu ajanların COVID-19 hastalarında kullanıldığında kardiyotoksisite yaratabildiği, özellikle azitromisin-hidrokliklorokin kombinasyonu yapılan gruplarda bu riskin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.<sup>[22-26]</sup>

Sağlık Bakanlığı Bilimsel Danışma Kurulunun hazırladığı ve sık aralıklarla güncellediği, (bu derlemenin baskı öncesi son okumasının yapıldığı tarih itibarıyla güncel olan) 09 Ekim 2020 tarihli COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi rehberinde hem ayaktan hem de hastaneye yatırılarak tedavi edilecek hastalarda hidrokliklorokin önerilmektedir. Tedavi önerilen hasta gruplarının klinik detayları ve önerilerin nedenleri için güncel rehberlere başvurulması önerilir.<sup>[27,28]</sup>

## 1. Ayaktan izlenecek:

- Asemptomatik kesin COVID-19 olgularında ve komplike olmayan veya hafif pnömonisi olan olası/kesin COVID-19 olgularında; hidrokliklorokin 400 mg/gün (toplam beş gün).

## 2. Hastaneye yatırılan:

- Komplike olmamış (ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı ve nazal konjesyon gibi bulguları olup solunum sıkıntısı, takipne ->24- ve oda havasında SpO<sub>2</sub> <%93 olmayan) olası/kesin COVID-19 olgularında; hidrokliklorokin 400 mg/gün (toplam beş gün).

- Hafif-orta seyirli pnömonisi olan (ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı ve nazal konjesyon gibi bulguları olup, solunum sayısı <30/dakika olan, oda havasında  $SpO_2 > \%90$  olan, akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif pnömoni bulgusu olan, bilateral yaygın tutulumu olmayan hasta) olası/kesin COVID-19 olgularında; hidrokliklorokin birinci gün 800 mg/gün yükleme dozu, sonraki dört gün 400 mg/gün (toplam beş gün).
- Ağır pnömonisi olan olgularda [takipnesi olup ( $\geq 30$ /dakika), oda havasında  $SpO_2$  düzeyi  $\leq \%90$  olan, akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan hasta] hidrokliklorokin 400 mg/gün (toplam 5-10 gün) tek başına veya favipiravirle birlikte.

Bu rehber kesin tanıli gebelerde de hidrokliklorokin veya LPV/r tedavisini önermektedir.

Sonuç olarak; COVID-19 tedavisinde hidrokliklorokin ile çalışmalar devam etmektedir. Çin ve Fransa'dan bildirilen sonuçlar umut vericidir. Ancak bu veriler sınırlı sayıda hastayı içeren çalışmalara dayanmaktadır. Hastalığın ileri evresindeki hastalarda in vitro antiviral etki, her zaman in vivo koşullarda sağlanamayabilir. Hidrokliklorokinin COVID-19 tedavisindeki yeri, hangi doz ve süre ile kullanılacağı, yan etki potansiyeli, hastalığın hangi evresinde daha yararlı olacağı vb. konular yakın gelecekte açıklığa kavuşabilecektir. Hidrokliklorokinin güvenli kullanımı için kardiyak yan etki ve QT uzaması yapan diğer ilaçların kullanımı açısından yüksek riskli hastalar belirlenmeli, QT uzaması açısından EKG takibi yapılmalıdır. Uzamış bazal QTc aralığı ( $>500$  msn) olan hastalarda veya kardiyak iletimi etkileyen diğer ajanlarla birlikte kullanılmamalıdır. Amerikan Kardiyoloji Koleji bu durumlarda EKG ile QTc izleme parametrelerini önermiştir.<sup>[29]</sup> Retinopati veya kardiyomyopati gibi diğer riskler daha uzun süreli kullanım ve daha yüksek kümülatif dozlarla söz konusu olabilir.<sup>[30]</sup>

## 2. Favipiravir

Bir nükleotid analogu antiviral ajan olan favipiravir Japonya'da influenza tedavisi için onay almıştır. ABD'de COVID-19 tedavisi için klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir. Virüsün RNA polimerazını inhibe ederek viral replikasyonu durdurur. İnfluenza ve Ebola dahil pek çok RNA virüsüne etkilidir.<sup>[31]</sup> Yarılanma ömrü yaklaşık beş saattir. COVID-19 tedavisi için yüksek dozlar tercih edilmelidir. Genellikle iyi tolere edilen ve ciddi yan etkileri olmayan bir ilaçtır. COVID-19 hastalarının tedavisinde favipiravir (birinci gün 2x1600 mg/gün, sonraki günler 2x600 mg/gün, 10 gün) ile umifenoviri (3x200 mg/gün, 10 gün) karşılaştıran Çin'de yapılan, randomize bir çalışmada 116 hastaya favipiravir, 120 hastaya umifenovir verilmiştir. Yedinci günde iyileşme hızı açısından iki ilaç arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak, ateş ve öksürüğün iyileşmesine kadar geçen süre favipiravir alan grupta daha kısa bulunmuştur.<sup>[32]</sup> Seksen COVID-19 hastasının tedavisinde; favipiravir (birinci gün 2x1600 mg/gün, sonra 2x600 mg/gün, 14 gün) + interferon-beta (IFN- $\beta$ ) inhalasyon (2x 500 MIU) ile LPV/r (2x400 mg/100mg, 14gün) + INF- $\beta$  inhalasyon (2x500 MIU) tedavisinin karşılaştırıldığı hafif-orta ağırlıkta hastaların hastalığın başlangıcından itibaren yedi gün

içinde dahil edildiği bir çalışma yapılmıştır. Favipiravir grubunda, viral klerens süresinin diğer gruba göre daha kısa (4 gün vs. 11 gün), radyolojik iyileşme hızının diğer gruptan daha iyi (%91 vs. %62) olduğu bildirilmiştir. Favipiravir kolunda yan etki sıklığı da daha az saptanmıştır. Şiddetli hastalığı olmayan ( $SaO_2 > \%93$ ) hastalarla yapılan randomize olmayan açık etiketli bir çalışmada, LPV/r ile karşılaştırıldığında favipiravir kullanımı daha hızlı viral klerens oranları (medyan süre: 4 vs. 11 gün) ve daha sık radyografik iyileşme (14. günde %91 vs. %62) ile ilişkili bulunmuştur.<sup>[33]</sup> Bu çalışmada diğer tedaviler de uygulandığından, sonuçlar potansiyel çelişkiler göz önüne alınarak dikkatle yorumlanmalıdır.

Bu çalışmaların sonuçları, daha geniş serili randomize kontrollü çalışmalarla favipiravirin etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Favipiravir, Sağlık Bakanlığı COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi rehberinde; ayaktan izlenecek asemptomatik kesin COVID-19 olgularında, ayaktan izlenecek komplike olmayan veya hafif-orta pnömonisi olan olası/kesin COVID-19 olgularında 2x1600 mg yükleme, 2x600 mg idame toplam 5 gün, ağır pnömonili olası/kesin olgularda, toplam 10 gün tek başına veya hidrokliklorokin ile birlikte önerilmektedir. Ayrıca hidrokliklorokin tedavisi alırken kliniği ağırlaşan ya da pnömoni bulguları ilerleyen olgularda birinci gün 2x1600 mg/gün, sonraki dört gün 2x600 mg/gün olmak üzere 5-10 günlük tedavi şeklinde önerilmiştir.<sup>[27]</sup>

## 3. Lopinavir/ritonavir (LPV/r)

Bir proteaz inhibitörü olan LPV/r HIV-1 enfeksiyonu tedavisinde yaygın kullanılmaktadır. Lopinavir sabit dozda farmakokinetik güçlendirici olarak ritonavirle kombine edilmiştir. LPV/r'nin SARS-CoV-1'i in vitro inhibe ettiği ve iki ilacın sinerjistik etkili olduğu saptanmıştır. MERS-CoV enfeksiyonu tedavisinde; LPV/r + IFN- $\beta$ 1b ile randomize kontrollü çalışma yürütülmektedir.<sup>[34]</sup> Lopinavir, SARS-CoV-2'ye karşı ana proteazını inhibe ederek viral replikasyonu engellemek yoluyla etkisini gösterir. Lopinavirin SARS-CoV-2'yi in vitro inhibe ettiğini düşündüren veriler mevcuttur,<sup>[35]</sup> ancak LPV/r ve SARS-CoV-2 ile ilgili in vitro veri bulunmamaktadır.<sup>[36,37]</sup>

2002–2003 yıllarındaki SARS-CoV-1 salgınında; LPV/r yeni tanı alan hastalarda standart tedavi olan ribavirin + kortikosteroidlere ilave edildiğinde, 21. günde akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gelişimi ve mortalite açısından, sadece standart tedavi (ribavirin+kortikosteroid) alan hastalara göre anlamlı fark olduğu belirlenmiştir (%2 vs. %29). Ancak alt grup analizinde; LPV/r'yi geç dönemde kurtarma tedavisi olarak alan hastalarda, mortalite ve entübasyon hızı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu sonuçlarla; LPV/r'nin hastalığın geç döneminde tedaviye ilave edilmesi durumunda, bir yarar sağlamadığı belirtilmiştir.<sup>[38]</sup>

Olgu serileri ya da retrospektif kohort çalışmaların sonuçları şeklindeki ilk veriler, LPV/r'nin etkinliğini değerlendirmekte yetersiz kalmaktadır. Hafif ila orta COVID-19 olgularının (n=86) tedavisinde; LPV/r (2x200/50 mg/gün, 7–14 gün), arbidol (umifenovir) (3x200 mg, 7-14 gün) ve kontrol grubunu karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalarda; vi-

ral klerens için geçen ortalama süre her üç grupta da benzer bulunmuştur. Yedinci ve 14. günde klinik ve radyolojik düzelmeye üç grup arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Hastalığın tedavi altında kritik aşamaya ilerlemesi LPV/r alanlarda %24, arbidol alanlarda %9, kontrol grubunda %12 bulunmuştur. LPV/r grubunda hastaların %35'inde, arbidol grubunda %14'ünde gastrointestinal yan etkiler gözlenmiştir. Çalışmanın kısıtlılıkları olmasına rağmen, LPV/r'nin standart bakıma üstünlüğü olmadığı sonucuna varılmıştır.<sup>[39]</sup>

Yüz doksan dokuz COVID-19 olgusu ile yapılan randomize kontrollü çalışmada SaO<sub>2</sub> oda havasında <%94 olan veya PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <300 olan hastalar, standart bakım + LPV/r (2x400/100 mg/gün, 14 gün) veya sadece standart bakım almışlardır. Semptomların başlangıcından randomizasyona kadar geçen süre 13 gün olarak belirtilmiştir. Klinik iyileşmeye kadar geçen süre açısından LPV/r + standart bakımın tek başına standart bakımdan farklı olmadığı, 28 gün sonunda mortalitenin de iki grup arasında benzer olduğu belirtilmiştir (LPV/r + standart bakım %19, standart bakım %25). Gruplar arasında viral klerens açısından da fark saptanmamıştır. LPV/r grubunda gastrointestinal yan etkiler daha fazla bulunmuş ve bu grupta hastaların %14'ünde yan etki nedeniyle tedavi erken kesilmiştir. COVID-19 hastalarının tedavisinde LPV/r'nin standart bakıma herhangi bir katkı sağlamadığı belirtilmiştir. Ancak, COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda genel olarak mortalitenin %10–15 olarak belirtilmesine karşın, bu çalışmada %22 gibi yüksek saptanmış olmasının, çalışmaya dahil ettikleri hastaların ağır hastalar olmasından kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir.<sup>[40]</sup> LPV/r'nin hastalığın erken döneminde kullanılmasının ya da başka antivirallerle kombine kullanılmasının, viral klerens ve klinik iyileşme üzerine etkisi ileri çalışmalarla belirlenmelidir.

IDSA kılavuzu; LPV/r'nin sadece klinik çalışma amaçlı kullanılmasını önermiştir. COVID-19'lu hastaların tedavisinde LPV/r ve diğer HIV-1 proteaz inhibitörlerinin tedavideki yerini belirlemek için klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmiştir.<sup>[18]</sup> Sağlık Bakanlığı COVID-19 tedavi rehberinde; LPV/r (2x400/100, 10–14 gün) COVID-19 kesin tanıli gebelerde hidroklorokine alternatif ajan olarak yer almaktadır. Rehber; gebelerde komplike olmayan COVID-19 için tedavisiz izlem seçeneğinin düşünülmesini, olası tanı almış olan gebelerde risk faktörü varsa veya ağır seyir söz konusu ise tedavi verilmesini önermiştir.<sup>[27]</sup> Mevcut veriler, şimdilik LPV/r'nin COVID-19 tedavisindeki rolünün sınırlı olduğunu düşündürmektedir. Kullanıldığı durumlarda; LPV/r'nin ciddi ilaç etkileşimleri olduğunu unutmamak gerekir. En sık gastrointestinal, hepatotoksik yan etkiler ve hiperlipidemi görülmektedir.<sup>[37]</sup> LPV/r kullanılacaksa, hastanın HIV durumu bilinmeli, HIV enfeksiyonu saptanırsa, LPV/r antiretroviral rejimin bileşeni olarak kombinasyon şeklinde kullanılmalıdır.

#### 4. Remdesivir

Remdesivir monofosfat yapısında yeni bir nükleotid analogu ve bir öncü ilaçtır.<sup>[10]</sup> Metabolize olarak aktif form olan C-adenozin nükleozid trifosfat analoguna dönüşür ve viral

RNA polimerazı inhibe eder. Remdesivir, virüsün RNA polimerazına yüksek düzeyde selektiftir, bu nedenle, insanlarda toksik yan etkilerinin olasılığı düşüktür. Remdesivirin Ebola virüs, SARS-CoV, MERS-CoV'a etkinliği gösterilmiş ve ilk klinik kullanımı Ebola tedavisinde olmuştur.

Altışar rhesus maymunundan oluşan iki grup maymun SARS-CoV-2 ile enfekte edilerek remdesivirin SARS-CoV-2'ye etkinliği hayvan modelinde de gösterilmiştir. Bu maymunlarda hafif/orta şiddette, pulmoner radyolojik infiltratlarla seyreden solunum yolu hastalığı gelişmiştir. Bir grup maymuna, insandakine eşdeğer dozda remdesivir verilirken diğer gruba plasebo verilmiştir. Remdesivir verilen grupta ilk tedavi dozunu takiben 12 saat içinde bronkoalveoler lavaj sıvısında virüs titresi anlamlı düzeyde azalmış, solunum hastalığı belirtilerinde, radyoloji ve akciğer histopatolojisinde düzelmeye saptanmıştır.<sup>[41]</sup>

COVID-19 tedavisinde de başarıyla kullanıldığına dair olgu bildirimleri mevcuttur. Yarılanma ömrü uzun olduğundan günde tek doz kullanılır. Önerilen yetişkin dozu, birinci günde intravenöz olarak 200 mg, ardından mekanik ventilasyon veya ECMO hastalarında toplam 10 gün boyunca günde 100 mg ve diğer hastalarda toplam beş gündür (klinik iyileşme yoksa 10 güne uzatılır).<sup>[42]</sup>

Remdesivir ile ABD'de dört, Çin'de iki klinik çalışma yürütülmektedir. Bunun dışında, hastanede yatan, PCR pozitif, mekanik ventilasyon ihtiyacı olan ve herhangi bir klinik çalışmaya dahil edilmeyen hastalar için hekim başvurusu ile firma tarafından remdesivir temin edilebilmektedir. ABD'de, Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), ağır COVID-19 [oda havasında SpO<sub>2</sub> ≤94, ek oksijen, mekanik ventilasyon veya ekstrakorporeal membran oksijenasyon (ECMO) gerektiren] tanısı olan yetişkin hastalarda remdesivir için acil kullanım izni vermiştir.<sup>[43]</sup> Dünyanın çeşitli ülkelerinden hekimler üretici firmaya başvuru yaparak COVID-19 hastalığında kullanmıştır ("compassionate use"). Bu kullanımın sonuçları değerlendirildiğinde; SaO<sub>2</sub> <%94 olan veya oksijen desteği alan 53 hastaya yukarıda belirtilen dozda remdesivir verilmiştir. En az 28 günlük izlem sonucunda; olguların %68'i oksijen desteği açısından iyileşme gösterirken, %15'i kötüleşme göstermiştir. Entübe 30 hastanın %57'si ekstübe edilmiş, ECMO'ya bağlı 3/4 hastada ECMO uygulamasına son verilebilmiştir. Kümülatif klinik iyileşme insidansı %84 saptanmıştır. Tedavi tamamlandıktan sonra ciddi yan etki %23 ve mortalite %13 olarak belirtilmiştir. En sık yan etkiler; diyare, döküntü, renal fonksiyon bozukluğu, transaminaz yüksekliği ve hipotansiyondur. Kontrol grubu olmayan bu çalışma verilerinin, yürütülmekte olan kontrollü randomize çalışma sonuçları ile desteklenmesi gerektiği belirtilmiştir.<sup>[44]</sup> Alanin aminotransferazı normalin üst sınırının beş katı olan hastalarda remdesivir önerilmez (tedavi sırasında bu seviyenin üzerine çıkarsa kesilmelidir). Remdesivirin böbrek yetmezliği ortamında farmakokinetiği belirsizdir ve böbrek yetmezliğinde biriken ve toksik olabilen bir siklodekstrin aracında hazırlanır; bu nedenle, potansiyel fayda potansiyel riske ağır basmadığı sürece 1.73 m<sup>2</sup> başına <30 mL/dakika glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) olan hastalarda remdesivir önerilmez. Karşılaştırmalı, rando-

mize çalışmalardan elde edilen veriler ortaya çıkmaktadır.<sup>[45,46]</sup> COVID-19 kesin tanı ve akciğer tutulumu olan 1059 hastayı içeren çok uluslu, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada remdesivir 10 güne kadar veya ölüm veya taburcu oluncaya kadar verilmiştir. Hastaların %89'unda ciddi hastalık, %26'sında başlangıçta invaziv mekanik ventilasyon veya ECMO gereksinimi olduğu, en sık görülen yan etkilerin anemi, akut böbrek hasarı, ateş, hiperglisemi ve transaminaz yüksekliği olduğu ve bunların remdesivir ve plasebo grubunda benzer oranda görüldüğü belirtilmiştir.<sup>[44]</sup> Bir ön rapora göre, remdesivir kullanan grupta plasebo grubuna göre, ilave oksijen desteğine veya tıbbi bakıma ihtiyaç duymadan daha hızlı iyileşme gözlenmiştir (11 vs. 15 gün). Bununla birlikte, başlangıçta mekanik ventilasyon veya ECMO uygulanan hasta altkümüsi içinde, iyileşme süresi remdesivir ve plasebo ile benzer bulunmuştur. Remdesivirin hafif-orta şiddette hastalığı olan (yani hipoksi veya taşipnesi olmayan) hastalar arasında iyileşme süresini azalttığı görülmemiştir. Veri analizi zamanına kadar 301 hasta henüz 28 günlük takibi tamamlamamıştır. Buna karşılık, şiddetli COVID-19 (hipoksi ve radyografik olarak doğrulanmış pnömoni) tanısı olan 237 hastanın Çin'deki çift kör randomize bir çalışmada, remdesivir ile klinik iyileşme süresi 10 gün boyunca plaseboya kıyasla istatistiksel olarak farklı bulunmamış (21 vs. 23), 28. günde mortalite remdesivir veya plasebo ile benzer bulunmuştur (%14 vs. %13); ayrıca viral klerens süreleri de benzerdir. Eşlik eden tedaviler (LPV/r, IFN- $\alpha$ 2b ve/veya kortikosteroidler) çoğu çalışma katılımcısı tarafından kullanılmıştır, remdesivir grubundaki hastalarda daha fazla komorbidite (hipertansiyon, diabetes mellitus ve koroner kalp hastalığı) eşlik etmektedir. Remdesivir kullanan grupta advers olaylar (gastrointestinal semptomlar, aminotransferaz veya bilirubin yükseklikleri, kardiyopulmoner semptomlar) plasebodan daha sık (%12 vs. %5) görülmesi nedeniyle çalışma erken durdurulmuştur. Erken veriler, beş günlük remdesivirin 10 gün tedavi ile benzer sonuçlara yol açtığını göstermektedir.<sup>[45]</sup>

## 5. İnterferonlar (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ ) ve Ribavirin

İnterferon, MERS-CoV'a in vitro etkinliği olduğundan SARS-CoV-2'ye de etkili olacağı düşünülen bir ajandır. Genellikle ribavirin ya da LPV/r ile kombine kullanılmıştır. Çin COVID-19 tedavi kılavuzu,<sup>[47]</sup> ribavirin (2-3x500 mg/gün intravenöz) + inhale IFN (2x5 MIU, nebül) kombinasyonunu tedavide önermektedir.<sup>[48]</sup> Bir nükleozid analogu antiviral olan ribavirin, hepatit C virüsü (HCV), respiratuar sinsiyal virüs (RSV) enfeksiyonu, Kırım-Kongo kanamalı ateşi gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Genellikle IFN ile birlikte kullanılmıştır. Ribavirinin, IFN ve diğer antivirallerle kombine kullanımı ile ilgili klinik çalışmalar yürütülmektedir. Rhesus maymun modelinde ribavirin ve IFN- $\alpha$ 2b kombinasyonu MERS-CoV enfeksiyonu için umut verici sonuçlanmıştır. İnsanlarda MERS-CoV enfeksiyonu tedavisinde; ribavirin IFN'lerle kombine kullanıldığında viral klerens ve klinik iyileşme üzerinde etkili bulunmuştur. Ribavirinin SARS-CoV'a in vitro etkisi sınırlıdır, viral replikasyonu inhibe etmek için yüksek dozlara veya kombine tedaviye gereksinim vardır. İnsanlarda SARS-CoV-2'nin tedavisinde

kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. Ribavirin, hematolojik, hepatotoksik yan etki potansiyeli açısından özellikle hemoglobin düzeyini düşürmesi nedeniyle, SARS-CoV-2'nin neden olduğu solunum yolu enfeksiyonunun tedavisi için uygun bir ajan olarak görünmemektedir.<sup>[49]</sup> IFN tedavisinin ciddi yan etkileri (sitopeni, hepatotoksisite gibi) olabilir ve bu yan etkiler ribavirinle kombinasyonda şiddetlenebilir. İn vitro sonuçların çelişkili olması, klinik çalışmaların yetersiz olması nedeniyle SARS-CoV-2 tedavisinde ribavirin kullanılması önerilmemektedir.<sup>[42]</sup>

İnterferon- $\beta$ /MERS-CoV'a karşı in vitro aktivite ve MERS-CoV enfeksiyonu hayvan modelinde iyi sonuçlar gözlenmiştir.<sup>[34]</sup> Hong Kong'taki açık etiketli randomize bir çalışmada, COVID-19 tanısı ile hastaneye yatırılan 127 yetişkine rastgele bir kombinasyon tedavisi IFN- $\beta$ , ribavirin + semptom başlangıcından sonra yedi gün içinde ise LPV/r veya ribavirin + semptom başlangıcından sonra 7-14 gün arasında LPV/r veya sadece LPV/r verilmiştir. Kombinasyon grubunda, nazofarengeal sürüntüde RT-PCR testinde daha hızlı negatifleşme (7 vs. 12 gün), klinik iyileşme (4 vs. 8 gün) ve hastaneden taburcu olma (9 vs. 15 gün) gözlenmiştir. Yan etkiler müdahale ve kontrol grupları arasında benzer bulunmuştur.<sup>[50]</sup> COVID-19 tedavisinde IFN- $\beta$ 'nin rolünü açıklığa kavuşturmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## 6. Tosilizumab

Tosilizumab, membrana bağlı veya çözünür interlökin-6 reseptörlerini (rIL-6) inhibe eden monoklonal antikorudur. Esas olarak romatoid artrit tedavisinde onay almıştır. CAR-T hücre (chimeric antigen receptor T-cell) tedavisi alan kanser hastalarında ortaya çıkan sitokin salınım sendromunun tedavisinde de kullanılmaktadır. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun seyri sırasında, proinflatuar sitokin fırtınası ve çoklu organ yetmezliği ile karakterize ölümcül bir tablo gelişebilmektedir.<sup>[51]</sup> Bu tablo ARDS olmadan da ortaya çıkabilmektedir. Sekonder hemofagositik lenfositosis (sHLH) veya makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) olarak adlandırılan bu klinik durumun gelişme ihtimali her zaman akılda tutulmalıdır. Bu sendromun majör bulguları; persistan veya tekrarlayan ateş, sitopeniler, ferritin ve D-dimer yüksekliğidir. Hastaların yarısında pulmoner tutulumla birlikte. Hastaların bu aşamada tanınmasının önemli olduğu ve tosilizumab gibi bir immünsüpresif ajan kullanılarak kritik aşamaya geçmesinin engellenebileceği düşünülmektedir. Tosilizumab, COVID-19 tedavisi için randomize çalışmalarda değerlendirilmektedir. Olgu sunumları ve gözlemsel çalışmalarda COVID-19'lu hastalarda tosilizumab kullanımı tanımlanmıştır.<sup>[52-54]</sup> Ciddi COVID-19'lu 63 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, C-reaktif protein (CRP), D-dimer ve ferritin seviyelerindeki azalmanın (intravenöz veya subkütan olarak) tosilizumab ile doğrudan ilişkili olduğu düşünülmemiştir; toplamda 14 günlük mortalite oranı %11 olmuştur.<sup>[55]</sup> Çin'de tosilizumab kullanılan 21 olguluk seride (ağır hasta kriteri; solunum sayısının >30/dakika, SpO<sub>2</sub> <%93, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <300 mmHg kabul edilmiş); hastalarda hızlı ateş ve CRP düşüşü, oksijen ihtiyacında azalma, BT'de akciğer opasitelerinde düzelleme saptanmıştır.

Tosilizumab öncesi tüm hastalar bir hafta boyunca; lopinavir + metilprednizolon + destek tedavisi almıştır. Hastalarda tosilizumab başlanmadan önce IL-6 düzeyi ortalama 132 pg/mL bulunmuştur. Yan etki bildirilmemiş, ancak uzun dönem takip ve değerlendirme yapılmamıştır. Olgu sayısının azlığı, kontrol grubu olmaması çalışmalarının en önemli kısıtlılıklarıdır.<sup>[54]</sup>

Çin'in COVID-19 tedavi kılavuzunda IL-6 düzeyi yüksek olan ağır/kritik COVID-19 olguları için tosilizumab tedavisi önerilmektedir. Önerilen kullanım dozu; 4–8 mg/kg veya 400 mg standart intravenöz dozdur. Total doz 800 mg'ı geçmeyecek şekilde 12 saat içinde bir doz daha tekrarlanma opsiyonu olabilir.<sup>[53]</sup> Tosilizumab kullanılan COVID-19'lu hastalarda, IL-6 antagonizması ile teorik olarak viral klerensin gecikmesi mümkündür. Ancak IL-6'nın bloke edilmesiyle birlikte, immünsüpresif bir sitokin olan IL-10'un hızla azalması bu konudaki endişeleri giderebilir. Tosilizumabın tek doz veya en fazla iki doz uygulanması nedeniyle, romatizmal hastalıklarda uzun süreli kullanımda görülen; bakteriyel, fungal infeksiyon eğilimi, çene osteonekrozu gibi yan etkilerin görülmesi beklenmemektedir.<sup>[56]</sup>

Tosilizumab başlanma kararı açısından şu kriterlerden yararlanılabilir:

- H skoru (sHLH olasılığını hesaplayan skorlama) kriterleri,
- Bakılabilirse IL-6 düzeyi (tosilizumab başlama zamanına karar vermede belirlenmiş bir IL-6 eşik değeri bulunmamaktadır),
- Sitokin salınım sendromu derecelendirilmesinde; oksijen ihtiyacı, sıvı tedavisine cevap veren hipotansiyon varlığı veya düşük doz tek bir vazooktif ajan kullanımı kriterlerinden herhangi birinin varlığı halinde başlanması düşünülebilir.<sup>[57]</sup>

Sarilumab ve siltuksimab, IL-6 yolunu hedefleyen ve aynı zamanda klinik çalışmalarda değerlendirilen diğer ajanlardır. Bazı uzmanlar; tosilizumabın yarılanma ömrünün uzun (11–13 gün) olması nedeniyle, IL-1 reseptör antagonisti olan anakinrayı kısa yarılanma ömrü (4–6 saat) nedeniyle daha güvenli bulmuşlardır. Noninvaziv ventilasyon gerektiren ARDS ve belirgin yüksek CRP veya ferritin düzeyi olan COVID-19 tanılı 29 hastanın retrospektif incelemesinde; hidroklorokin ve LPV/r'ye ek olarak yüksek doz anakinra alımı, sadece hidroklorokin ve LPV/r alan 16 hastanın tarihsel kohortuna kıyasla 21 günlük daha düşük mortalite oranı ile ilişkili bulunmuştur.<sup>[58]</sup> Bu ajanların etkisini belirlemek için randomize çalışmaların sonuçları gereklidir.

## 7. Kortikosteroidler

Önceki SARS-CoV ve MERS-CoV salgınlarında, kortikosteroidlerin mortaliteyi azaltmaya katkı sağlamadığı, aksine viral klerensi geciktirdiği gösterilmiştir. Kortikosteroid etkisini araştıran çalışmalar; genellikle retrospektif, gözlemsel çalışmalar olup, yoğun bakım ve mekanik ventilasyon gerektiren prognozu kötü, ağır hastaları içermektedir. Seçilen ilaç türü, uygulama dozu, başlama zamanı büyük farklılıklar göstermektedir. Kısacası, kortikosteroid kullanımı ile ilgili veriler tutarsızdır. Bu nedenle karar verirken

her hasta ayrı değerlendirilmeli, olası riskler ve sağlanacak yarar dikkatle gözden geçirilmelidir. Çin COVID-19 tedavi kılavuzunda kortikosteroid kullanım önerisi; "hastanın solunum sıkıntısı ve akciğer radyolojisi dikkate alınarak, metilprednizolon 1–2 mg/kg/gün 3–5 gün veya daha kısa olacak şekilde düşünülebilir; yüksek doz kortikosteroid SARS-CoV-2 klerensini geciktirebilir" şeklindedir.<sup>[59]</sup>

Randomize kontrollü çalışma verilerine dayanarak özellikle solunum desteği ihtiyacı olan hastalarda glukokortikoid tedaviler sağkalımı arttırmak ve hastanede yatış süresini kısaltmak amacıyla rehberlere girmiştir. En son 25 Eylül 2020 tarihinde güncellenen IDSA kılavuzu; COVID-19 pnömonisi nedeniyle hastaneye yatan ağır ve kritik hastalarda kortikosteroid (deksametazon 6 mg IV 10 gün) kullanılmasını önermiştir. Dekzametazon bulunamazsa diğer glukokortikoidlerin eşdeğer dozları (metilprednizolon 32 mg, prednizon 40 mg) kullanılabilir.<sup>[18]</sup> Ağır ve hipoksemik olmayan, oksijen destek tedavisi gerektirmeyen COVID-19 hastalarında glukokortikoid/ kortikosteroid kullanımı önerilmemektedir.<sup>[18]</sup> Sağlık Bakanlığı tedavi kılavuzunda COVID-19 tanılı hastalarda kortikosteroidlerden kaçınılması gerektiği, MAS gelişen hastalarda zorunlu durumlarda 0.5–1 mg/kg dozlarını aşmayacak şekilde kullanılması önerilmiştir.<sup>[27]</sup> Sağlık Bakanlığı Bilimsel Danışma Kurulu'nun 09 Ekim 2020 tarihli COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi rehberinde; oksijen tedavisi desteği ihtiyacı olan hastalarda 6 mg/gün deksametazon veya 0.5-1 mg/kg prednisolon veya eşdeğeri metilprednisolon 10 gün süreyle önerilmektedir. Bu tedaviye rağmen 24 saat içinde oksijen ihtiyacı artan veya akut faz yanıtı artan hastalarda, hastanın risk faktörleri göz önüne alınarak, daha yüksek dozda glukokortikoid (250 mg/gün metil prednizolon veya pulse steoid) tedavisinin 3 güne kadar kullanılacağı belirtilmektedir. Sonrasında 6 mg/gün deksametazon veya 0.5-1 mg/kg prednisolon veya eşdeğeri metilprednizolon ile tedaviye devam edilebileceği, en az 3 gün süreyle kullanılan glukokortikoid tedavisine cevap vermeyerek inflamasyon bulguları devam eden olgularda ya da çok hızlı ilerleyen ciddi MAS tablolarında mümkünse Romatolog/Hematolog önerisiyle anti-sitokin ilaçların kullanılacağı vurgulanmaktadır.

## 8. Konvalesan Plazma

Konvalesan plazma ya da immünglobulin tedavisi 1900'lü yılların başından beri bilinen eski bir yardımcı tedavi yöntemidir. İspanyol gribi salgınında (1918 yılında) tedavide kullanılmıştır. Ayrıca kızamık, su çiçeği, viral kanamalı ateşler, MERS-CoV, SARS-CoV gibi birçok viral enfeksiyon hastalığının tedavisinde de denenmiştir. Henüz etkinliği kanıtlanmış herhangi bir tedavisi ve aşısı bulunmayan SARS-CoV-2 salgınında, COVID-19 geçirerek iyileşen hastaların kanından elde edilen antikorların, hasta kişilerde klinik iyileşmeye ve virüsün klerensine yardımcı olabileceği düşünülmektedir.<sup>[60,61]</sup>

Plazma donörü olacak kişilerde aranacak kriterler arasında; hastalığı geçirdiğine dair RT-PCR veya serolojik kanıtın olması, semptomlarının düzelmesinin üzerinden en az 14 gün geçmiş olması, RT-PCR tetkikiyle negatifleştiğinin göz-

terilmesi, erkek donör veya gebelik öyküsü olmayan kadın donör olması, eğer ölçülebiliyorsa nötralizan antikor titresinin en az 1/160 olması gibi kriterler aranmaktadır.<sup>[62]</sup>

Çeşitli olgu serilerinde iyileşmeli plazma kullanımı tarif edilmiştir.<sup>[63,64]</sup> On ağır COVID-19 hastasına nötralizan antikor titresi >1/640 olan konvalesan plazma, antiviral ajan ve destek tedavilere ilave olarak verilmiştir. Hastalık başlangıcından plazma verilmesine kadar geçen süre ortalama 17 gün olarak belirtilmiştir. Üç gün içerisinde klinik semptomlarda belirgin düzelmeye, laboratuvar parametrelerinde iyiyi gidış saptanmıştır. Yedi gün içinde akciğerdeki radyolojik bulgularda gerileme olmuştur. Yedi hastada viral klerens sağlanmış, hiçbir hastada ciddi bir yan etki görülmemiştir.<sup>[65]</sup>

Çin'de, kontrol grubu bulunmayan beş kritik hasta ile yayınlanan olgu serisinde; ELISA antikor titresi >1/1000, nötralizan antikor titresi >40 olan uygun koşullardaki beş donörden elde edilen 400 mL konvalesan plazma, aynı gün alıcı beş hastaya transfüze edilmiştir. Tedavi sonrası hastaların inflamasyon biyogöstergelelerinde düşme gözlenmiştir. Pulmoner lezyonlar üçüncü günde bir hastada düzelmeye gösterirken, diğer dört hastada yavaş iyileşme meydana gelmiştir. Konvalesan serumun ARDS'li kritik beş hastada klinik ve radyolojik iyileşme sağladığı, bu gözlemin klinik çalışmalarla test edilmesinin uygun olacağı belirtilmiştir.<sup>[66]</sup> Konvalesan plazma tedavisi nazofarengeal viral yükü azaltmış, hastalık şiddet skorunu düşürmüştü ve transfüzyondan 12 gün sonra oksijen gereksinimini azaltmıştır. Hastalığın sonlarında konvalesan plazma alan altı hastadan oluşan bir başka olgu serisinde, tedavi sonrası üç gün içinde SARS-CoV-2 viral klerensine rağmen hastalardan beşi ölmüştür.<sup>[66]</sup>

Konvalesan plazma, COVID-19'un hem tedavisi hem de profilaksisi için kullanılabilir.

- Profilaksi için; risk grubundaki kişilere, sağlık personeline, kanıtli hastanın temaslarına verilmesi düşünülebilir. Pasif antikorlarla profilaksi sağlamak zaten hepatit B, kuduz, tetanoz gibi enfeksiyon hastalıklarında uyguladığımız bir yöntemdir. Konvalesan plazma ile geçmiş deneyimlere dayanarak, profilaksi yapmanın tedaviden daha başarılı olacağı düşünülebilir.
- Tedavi için; kanıtli COVID-19 hastalarında, semptomların şiddetini ve mortaliteyi azaltmak için uygulanması düşünülebilir. Ancak kontrollü klinik çalışma yapmadan bu uygulamanın COVID-19'da etkinliği konusunda kesin bir kanaate varmak mümkün değildir.

Konvalesan plazma uygulaması kan ürünü transfüzyonuna bağlı riskler taşır (örn. kan yoluyla bulaşan enfeksiyonlar, alerjik reaksiyonlar). Konvalesan plazma tedavisi akciğer hastalığı olanlara verileceği için, bu kişilerde plazma infüzyonu sonrası, transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (Transfusion Related Acute Lung Injury-TRALI) gelişme riski de akılda tutulmalıdır. Enfeksiyonun antikora bağlı şiddetlenmesi (antibody-dependent enhancement-ADE) riski de olabilir. Ancak SARS-CoV-1 ve MERS-CoV enfeksiyonlarında kullanılan konvalesan plazma deneyimleri, bu açıdan emniyetli olduğunu düşündürmektedir. Konvalesan

plazma çalışmaları, her yönüyle dikkatli ve tedbirli olmayı gerektiren uygulamalardır.<sup>[67]</sup> En son 25 Eylül 2020 tarihinde güncellenen IDSA kılavuzu; konvalesan plazmanın sadece klinik araştırma kapsamında kullanımını önermektedir.<sup>[18]</sup> Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı'nın Ekim 2020 tarihli COVID-19 İmmün (Konvalesan) Plazma Tedarik ve Klinik Kullanım Rehberi'ne göre; (<https://shgmkahizmetleridb.saglik.gov.tr/Eklenti/39167/0/covid-19-immun-plazma-rehberi-v5.pdf>) tanıdan hemen sonra en geç 7 gün içerisinde ve entübasyon gerekmeden önce kullanıldığında hayatta kalma ve hastalığın ilerlemesi riskinde azalma sağlamaktadır. İleri düzey pnömoni ve oksijen ihtiyacı artan hastalarda etkinlik ve güvenlik için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Hastalık seyrinde daha geç dönemlerde ve entübe edilmiş kişilerde kullanılması; zaten antikor gelişmiş olması ve konak tepkilerine bağlı önemli organ hasarı nedeniyle zarar verebilmektedir. Sitokin fırtınasının ön plana çıktığı semptomlar başladıktan sonra, bu tedavi yönteminin kullanılması önerilmemektedir. IgA eksikliği olan hastalara bu tedavi uygulanamaz. Bu rehberde göre immün (konvalesan) plazma klinik kullanım endikasyonları şunlardır: Semptomların başlamasından sonra geçen sürenin 7 günü aşmamış olması ve hastanın, 60 yaş üzerinde olması veya 18-60 yaş arasında olup ciddi komorbiditelerin (kanser, KOAH, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, DM) bulunması veya 18-60 yaş arasında olup bağışıklık sistemini baskılayan ilaç kullanması/bağışık sistemini baskılayan hastalığı bulunması; pnömoni bulgularının olmaması, yoğun bakım ihtiyacı gelişmeden önce verilmesi. COVID-19 immün (konvalesan) plazma istemine ilişkin kurallar için güncel rehberde başvurulmalıdır.

## 9. Nitazoksanid

SARS-CoV-2'ye in vitro etkili olduğu gösterilmiş olan antiparaziter ve antiviral bir ilaçtır. İn vitro koşullarda başka virüslere (influenza virüs, RSV, rotavirüs gibi) gösterdiği antiviral etkinin, viral replikasyon sırasında konağa ait yollar üzerinde olduğu belirtilmektedir. İnfluenza benzeri akut solunum yolu hastalığı olan ve hastaneye yatış gerektiren 257 çocuk ile yapılan çift kör plasebo kontrollü çalışmada; nitazoksanid tedavisi ile hastanede yatış süresi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Alt grup analizinde de nitazoksanid tedavisinden herhangi bir yarar sağlanamamıştır. SARS-CoV-2'ye in vitro etkili olduğu gösterilen bu ajanın COVID-19'da klinik bir yararı olup olmadığının anlaşılması için daha fazla klinik çalışma sonucuna ihtiyaç vardır.<sup>[68,69]</sup>

## 10. İvermektin

FDA onaylı bir diğer antiparaziter ilaç olan ivermektinin, Avustralya'da yapılan in vitro bir çalışmada SARS-CoV-2'nin replikasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir. Çalışmada; Vero-hSLAM hücreleri, SARS-CoV-2 ile enfekte edildikten iki saat sonra, ivermektin ilave edilmiş ve 48. saatte viral RNA'nın yaklaşık 5000 kat azaldığı bildirilmiştir. Bu sonuçlar nedeniyle, ivermektinle sağlanan in vitro etkinin klinik karşılığı olup olmadığının klinik çalışmalarla araştırılması önerilmiştir.<sup>[70]</sup>



## Antiviral Tedavi Dışındaki Genel Yaklaşımlar

COVID-19 seyrinde bakteriyel süper enfeksiyon nadiren gözlenmektedir. Bu nedenle ampirik antibiyotik başlanması rutinde gerekli değildir. COVID-19 pnömonisi tanısı net değilse ve klinik şüphe varsa toplum kökenli pnömoni için antibiyotik başlanabilir. Bu durumda mikrobiyolojik tanı için balgam Gram boyaması, kültürü, üriner antijen testi yapılmalı, her gün antibiyotik gerekliliği tekrar gözden geçirilmelidir.<sup>[71,72]</sup> COVID-19 tanılı tüm hastalarda hastalığın patogenezi nedeniyle venöz tromboembolizm için profilaksi uygulanmalıdır.<sup>[73]</sup> Antipiretik olarak asetaminofen tercih edilmeli, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlardan kaçınılmalı, kullanılması gerekiyorsa de düşük dozlar tercih edilmelidir.<sup>[74]</sup> Ancak DSÖ, endikasyon varlığında nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların kullanılmasını önermektedir.<sup>[75]</sup> SARS-CoV-2'nin aerosolizasyon ile bulaşma riski nedeniyle ilaçlar nebülizatörle uygulanmaları, ayarlanmış inhaler dozlar ("metered dose inhaler") tercih edilmelidir.

## Sonuç

Henüz kanıtlanmış kesin bir tedavisi ve aşısı olmayan SARS-CoV-2 salgını, tüm dünyayı etkilemeye devam etmektedir. Tedavide denenen pek çok ajan, daha önceki salgın deneyimlerinde etkili olduğu görülen veya in vitro etkili olduğu için in vivo etkili olması beklentisiyle kullanılan ilaçlardır. COVID-19 tedavisiyle ilgili bilgiler hızla artmakta ve değişmektedir. Tüm dünyada tedavi ve profilaksi çalışmaları hızla devam etmektedir. Önümüzdeki dönemde bu çalışma sonuçlarına göre ilaçların etkinliği ve güvenilirliği gibi hayati konular aydınlatılabilecektir. Hastalığın başlangıç dönemlerinde viral yük yüksektir ve başlangıçta stabil görünen hastalarda bir haftalık süre içinde hastalıkta ilerleme gözlenebilir. Bu nedenle, özellikle risk gruplarında tedavinin erken başlanması önemlidir. Bu çalışmalardan bir tanesi DSÖ'nün başlattığı "Solidarity" çalışmasıdır. Pek çok ülkeden hastaneye yatan COVID-19 kesin tanılı erişkin yaş grubundaki hastalar tek bir merkezden randomize edilerek ilaç çalışma gruplarına alınmaktadır. Hastalar standart bakım alanlar ve standart bakım + remdesivir veya klorokin/hidroksiklorokin veya LPV/r veya LPV/r + IFN alanlar şeklinde randomize edilmektedir. Test edilen bu dört tedavi grubundan herhangi birinin yeterli hasta sayısına ulaşip etkisiz olduğunun anlaşılması durumunda, o ilacın çalışmadan çıkartılıp beşinci yeni bir ilacın test edilmesine başlanacağı belirtilmiştir. Böylece normal koşullarda uzun zaman alacak randomize kontrollü çalışmaların süresi, %80 kısaltılmış olacaktır.<sup>[76]</sup> Yine klorokin/hidroksiklorokinin sağlık personelinde ve ev içi temas riski olanlarda temas öncesi ve temas sonrası profilakside etkisi olup olmadığını araştıran profilaksi çalışmaları yürütülmektedir.<sup>[77,78]</sup>

Hekimlerin tedavi ve profilaksi konusundaki gelişmeleri ve tıbbi literatürü sürekli takip etmesi ve tedavi rehberlerinin bu gelişmeler doğrultusunda güncellenmesi büyük önem taşımaktadır.

## Kaynaklar

- Centers for Disease Control and Prevention. 2019 Novel coronavirus, Wuhan, China. Information for Healthcare Professionals. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/index.html> (Accessed on February 14, 2020).
- World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>. Accessed Feb 14, 2020.
- National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Available at: <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed Apr 21, 2020.
- Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2020;49:215–9.
- Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydrochloroquine in patients with COVID-19: Results of a randomized trial. [Epub ahead of print], doi: 10.1101/2020.03.22.20040758.
- Tang W, Cao Z, Han M, Wang, Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients mainly with mild to moderate COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. *BMJ* 2020;369:m1849.
- Huang M, Tang T, Pang P, Li M, Ma R, Lu J, et al. Treating COVID-19 with Chloroquine. *J Mol Cell Biol* 2020;12:322–5. [CrossRef]
- Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* 2020;6:16. [CrossRef]
- Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, 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;71:732–9.
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30:269–71. [CrossRef]
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56:105949. [CrossRef]
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis* 2020;34:101663. [CrossRef]
- Mahévas M, Tran VT, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ* 2020;369:m1844.
- Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2020 5;49:215–9.
- Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarme D, Goldwirt L, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect* 2020;50:384. [CrossRef]
- Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2020;3:e208857.
- Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripesak G, Labella A, Manson DK, Kubin C, Barr RG, Sobieszczyk ME, Schluger NW. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2411–8. [CrossRef]

18. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VCC, et al. Infectious Diseases Society of America (IDSA) Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Available at: <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/covid-19/treatment/idsa-covid-19-gl-tx-and-mgmt-v3.3.0.pdf> Accessed Nov 10, 2020. [CrossRef]
19. Recovery. No clinical benefit from use of hydroxychloroquine in hospitalised patients with COVID-19. Available at: <https://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-chief-investigators-of-the-randomised-evaluation-of-covid-19-therapy-recovery-trial-on-hydroxychloroquine-5-june-2020-no-clinical-benefit-from-use-of-hydroxychloroquine-in-hospitalised-patients-with-covid-19>.
20. Chen CY, Wang FL, Lin CC. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin Toxicol (Phila)* 2006;44:173–5. [CrossRef]
21. Kezerashvili A, Khattak H, Barsky A, Nazari R, Fisher JD. Azithromycin as a cause of QT-interval prolongation and torsades de pointes in the absence of other known precipitating factors. *J Interv Card Electrophysiol* 2007;18:243–6. [CrossRef]
22. Chorin E, Dai M, Shulman E, Wadhvani L, Cohen RB, Barbhuiya C, et al. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.02.20047050v1>.
23. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum PJ, et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020:e201834. [CrossRef]
24. Borba MGS, De Almeida Val F, Sampaio VS, Araújo Alexandre MA, Melo GC, Brito B, et al. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study). Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.20056424v2>.
25. Zengin R, Sarıkaya ZT, Karadağ N, Çuhadaroğlu Ç, Ergönül Ö, Kocagöz S. Adverse Cardiac Events Related to Hydroxychloroquine Prophylaxis and Treatment of COVID-19. *IDCM* 2020;2:24–6.
26. FDA. FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>.
27. T.C. Sağlık Bakanlığı. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Erişkin Tedavi Rehberi. Available at: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39061/0/covid-19-rehberieriskinhastatedavisipdf.pdf>.
28. Demirhan R, Cimenoglu B, Yilmaz E. The Effects of Hospital Organization on Treatment During COVID-19 Pandemic. *South Clin Ist Euras* 2020;31:89–95. [CrossRef]
29. Simpson TF, Kovacs RJ, Steckler EC. Ventricular Arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment For COVID-19. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19>. Accessed March 30, 2020.
30. CDC Health Alert Network. Severe Illness Associated with Using Non-Pharmaceutical Chloroquine Phosphate to Prevent and Treat Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Available at: [https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00431.asp?deliveryName=USCDC\\_511-DM24285](https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00431.asp?deliveryName=USCDC_511-DM24285). Accessed March 28, 2020.
31. Mentré F, Taburet AM, Guedj J, Anglaret X, Keita S, de Lamballerie X, et al. Dose regimen of favipiravir for Ebola virus disease. *Lancet Infect Dis* 2015;15:150–1. [CrossRef]
32. Chen C, Huang J, Cheng Z, Wu J, Chen S, Zhang Y, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *medRxiv*. [Epub ahead of print], doi: 10.1101/2020.03.17.20037432. [CrossRef]
33. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: An open-label control study. *Engineering*. [Epub ahead of print], doi:10.1016/j.eng.2020.03.007.
34. Chan JF, Yao Y, Yeung ML, Deng W, Bao L, Jia L, et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon-β1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis* 2015;212:1904–13. [CrossRef]
35. Groneberg DA, Poutanen SM, Low DE, Lode H, Welte T, Zabel P. Treatment and vaccines for severe acute respiratory syndrome. *Lancet Infect Dis* 2005;5:147–55. [CrossRef]
36. Choy KT, Wong AY, Kaewpreedee P, Sia SE, Chen D, Hui KPY, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Res* 2020;178:104786.
37. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020;323:1824–36. [CrossRef]
38. Chan KS, Lai ST, Chu CM, Tsui E, Tam CY, Wong MM, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J* 2003;9:399–406.
39. Li Y, Xie Z, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, et al. An exploratory randomized controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). *medRxiv*. [Epub ahead of print], doi: 10.1101/2020.03.19.20038984. [CrossRef]
40. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:1787–99. [CrossRef]
41. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, Meade-White K, Porter DP, Schulz J, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *bioRxiv*. 2020:2020.04.15.043166.
42. McCreary EK, Pogue JM. Coronavirus Disease 2019 Treatment: A Review of Early and Emerging Options. *Open Forum Infect Dis* 2020;7:ofaa105. [CrossRef]
43. FDA. Remdesivir letter of EUA. Available at: <https://www.fda.gov/media/137564/download>. Accessed May 01, 2020.
44. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe COVID-19. *N Engl J Med* 2020;382:2327–36. [CrossRef]
45. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* [Epub ahead of print], doi: 10.1056/NEJMoa2007764. [CrossRef]
46. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: A randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020;395:1569–78. [CrossRef]
47. National Health Commission of the People's Republic of China: [New coronavirus pneumonia prevention and control program (seventh trial edition)]. Beijing: China National Health Commission, 2020 Available at: <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml>2020. Accessed March 4, 2020.
48. The State Council The People's Republic of China. Treatment Plan Edition 5. Available at: [www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/05/5474791/files/de44557832ad4be1929091dcbcfca891.pdf](http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/05/5474791/files/de44557832ad4be1929091dcbcfca891.pdf). Accessed Feb 5, 2020.
49. Martinez MA. Compounds with Therapeutic Potential Against Novel Respiratory 2019 coronavirus. *Antimig Agent Chemother*

- [Epub ahead of print], doi:10.1128/AAC.00399-20. [CrossRef]
50. Hung IF, Lung KC, Tso EY, Liu R, Chung TW, Chu MY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2020;395:1695–704.
  51. Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med* 2020;18:164. [CrossRef]
  52. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol* 2020;92:814–8.
  53. Klopfenstein T, Zayer S, Lohse A, Balblanc JC, Badie J, Royer PY, et al; HNF Hospital Tocilizumab multidisciplinary team. Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients. *Med Mal Infect* 2020;50:397–400. [CrossRef]
  54. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117:10970–5. [CrossRef]
  55. Sciascia S, Aprà F, Baffa A, Baldovino S, Boaro D, Boero R, et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38:529–32.
  56. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020;368:473–74. [CrossRef]
  57. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033–4. [CrossRef]
  58. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e325–31. [CrossRef]
  59. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet* 2020;395:683–4. [CrossRef]
  60. Marano G, Vaglio S, Pupella S, Facco G, Catalano L, Liunbruno GM, et al. Convalescent plasma: new evidence for an old therapeutic tool? *Blood Transfus* 2016;14:152–7.
  61. Focosi D, Tang J, Anderson A, Tuccori M. Convalescent Plasma Therapy for Covid-19: State of the Art. Preprints [Epub ahead of print], doi: 10.20944/preprints202004.0097.v1.
  62. FDA. Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma. Available at: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma#:~:text=Because%20convalescent%20plasma%20for%20the,plasma%20or%20provide%20convalescent%20plasma>. Accessed April 13, 2020.
  63. Zeng QL, Yu ZJ, Gou JJ, Li GM, Ma SH, Zhang GF, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Viral Shedding and Survival in Patients With Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis* 2020;222:38–43.
  64. Valk SJ, Piechotta V, Chai KL, Doree C, Monsef I, Wood EM, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;5:CD013600. [CrossRef]
  65. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117:9490–9496. [CrossRef]
  66. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA* 2020;323:1582–9. [CrossRef]
  67. Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest* 2020;130:1545–8. [CrossRef]
  68. Rossignol JF. Nitazoxanide: a first-in-class broad-spectrum antiviral agent. *Antiviral Res* 2014;110:94–103. [CrossRef]
  69. Gamiño-Arroyo AE, Guerrero ML, McCarthy S, Ramírez-Venegas A, Llamas-Gallardo B, Galindo-Fraga A, et al. Efficacy and Safety of Nitazoxanide in Addition to Standard of Care for the Treatment of Severe Acute Respiratory Illness. *Clin Infect Dis* 2019;69:1903–11.
  70. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res* 2020;178:104787. [CrossRef]
  71. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061–9.
  72. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–62.
  73. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1023–6. [CrossRef]
  74. Day M. Covid-19: European drugs agency to review safety of ibuprofen. *BMJ* 2020;368:m1168. [CrossRef]
  75. WHO. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with COVID-19. Available at: [https://www.who.int/publications-detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-\(n-saids\)-in-patients-with-covid-19](https://www.who.int/publications-detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-(n-saids)-in-patients-with-covid-19). Accessed April 21, 2020.
  76. WHO. 'Solidarity' clinical trial for COVID-19 treatments. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>.
  77. Clinical Trials. Post-exposure prophylaxis / Preemptive therapy for SARS-CoV-2 (COVID-19 PEP). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04308668>.
  78. Clinical trials. Chloroquine/hydroxychloroquine Prevention of Coronavirus Disease (COVID-19) in the Healthcare Setting (COPCOV). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04303507?cond=covid&draw=4&rank=30>.

## Specific Treatment of COVID-19

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is caused by Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). No effective and safe treatment which has been proven by scientific studies is available up to now. Drugs such as hydroxychloroquine, favipiravir, remdesivir, lopinavir-ritonavir etc. which are pre-licensed for the treatment of other diseases and which have also been shown to be effective against SARS-CoV-2 are used in treatment on off-label basis in Europe, the United States of America and our country. Treatment of COVID-19 disease is based on limited data and is evolving rapidly as clinical data emerges. Temporary guidelines have been published on the subject by the World Health Organization and the Centers for Disease Control and Prevention and the National Institutes of Health COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Clinicians should consider their country's local protocols. Efforts are underway to explore effective treatment and vaccines in order to control the pandemic.

**Keywords:** COVID-19; SARS-CoV-2; treatment.