

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin COVID-19 Tedavisinde Kullanılmakta Olan Antiviral İlaçlarla İlgili Bilimsel Görüşü

20 Eylül 2020

ÖZET

COVID-19 genellikle hafif-orta seyirli olmakla birlikte, olguların yaklaşık %10-15'inde ağır ve %1 kadarında çok ağır veya ölümcül seyredebilmektedir. Bu nedenlerle etkili bir antiviral tedavisinin bulunması tüm bilim dünyasının en büyük önceliğidir. Bu derlemede, COVID-19'un antiviral tedavisinde yeniden konumlandırılarak tüm dünyada yaygın olarak kullanılan ilaçların başında gelen hidroklorokin, favipiravir, remdesivir ve lopinavir-ritonavirin tedavideki etkinliği ve güvenilirliği bu konuda yayımlanmış çalışmalar analiz edilerek değerlendirilmiştir.

Güncel in vitro/in vivo ve randomize kontrollü klinik çalışmalar, ayaktan veya yatan, hafif/orta/ağır seyirli COVID-19 olgularının tedavisinde hidroklorokin etkili olmadığını göstermiştir. Hidroklorokin, aksini bildiren yeni randomize kontrollü klinik çalışma sonuçları olmadıkça COVID-19'un asemptomatik, hafif, orta, ağır formlarının tedavisinde veya profilaksisinde kullanılmamalıdır. Hidroklorokin, özellikle QT'yi uzatan azitromisin gibi diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında hayatı tehdit edebilecek kardiyotoksik istenmeyen etkilere neden olabilir.

Favipiravirin COVID-19 tedavisindeki etkisini araştıran az sayıda hasta içeren 3 randomize kontrollü klinik çalışmada, bu ajanın viral klirens ve/veya bazı klinik sonuçlara olumlu etkilerinin olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle, favipiravirin özellikle pnömonili ve/veya riskli COVID-19 olgularının tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir. Ancak devam etmekte olan randomize kontrollü klinik çalışmaların sonuçları yakından izlenmeli, optimal dozunun ve tedavi süresinin belirlenebilmesi için in vitro ve ek klinik çalışmalar yapılmalıdır. Favipiravirin COVID-19 tedavisinde veya diğer indikasyonlarla kullanımı sırasında ciddi istenmeyen etkileri tanımlanmamıştır.

Remdesivir SARS-CoV-2'ye karşı in vitro ve in vivo hayvan deneylerinde etkili bulunmuş, 1647 COVID-19 hastasını içeren iki randomize kontrollü çalışmada (RKÇ'de) klinik sonuçlara bazı

olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu nedenlerle remdesivirin orta/ağır seyirli COVID-19 pnömonilerinde kullanılabileceği düşünölmektedir. Yeni klinik çalışma sonuçlarına göre kullanım indikasyonları tekrar değerlendirilmelidir. Remdesivirin COVID-19 tedavisinde kullanımını sırasında gelişen ciddi istenmeyen etki bildirilmemiştir.

COVID-19 tedavisinde lopinavir/ritonavirin etkinliğini araştıran az sayıdaki RKÇ'nin sonuçları birbiriyle uyumsuzdur, 86 hasta içeren bir RKÇ'de bu ajanın etkisiz olduğu, 199 hasta içeren bir RKÇ'de belirgin olmasa da bazı olumlu etkilerinin olabileceği, birinde ise ribavirin ve interferonla kombine kullanılması halinde olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Bu klinik çalışmaların genellikle az olgu sayılı ve plasebo kontrollü olmasından hareketle ek çalışmaların gerekli olduğu düşünölmektedir. Lopinavir/ritonavirin SARS-CoV-2 üzerine etkisini araştıran in vitro çalışma sayısı azdır, sonuçlar yetersizdir, ek çalışmalar gereklidir. Diğer ilaçların olası yan etkiler nedeniyle kullanılmadığı orta ağır seyirli COVID-19 geçirmekte olan gebe hastalarda Lpn/rtnvr bir seçenek olabilir. Lopinavir/ritonavirin COVID-19 tedavisinde, özellikle kombinasyon rejiminin bir parçası olarak klinik çalışmalar içinde yer alacak şekilde kullanılması düşünölebilir.

Salgının başlamasının üzerinden 8 ay geçmiş olmasına rağmen halen COVID-19'a karşı etkili olduğu kesin olarak gösterilmiş bir antiviral tedavi yoktur. COVID-19'a etkili bir antiviral bulmak amacıyla yapılan klinik çalışmalarda en çok incelenen ve tedavide yeniden konumlandırılarak (repurposing) kullanılan ajanlar, etkili tedavi bulunması konusunda zaman kaybına neden olmuş olabilir. SARS-CoV-2'ye özgü yeni antivirallere acilen gereksinim vardır. Mevcut kaynakların yeni ajanların araştırılmasına, geliştirilmesine ve çalışılmasına ayrılması en akılcı yaklaşım olacaktır.

GİRİş

Salgının başlamasının üzerinden 8 ay geçmesine rağmen halen COVID-19'a karşı etkinliği kesin olarak gösterilmiş bir anti-viral tedavi yoktur ve tedavinin esasını optimal bir destek tedavisi oluşurmaktadır. COVID-19 genellikle hafif-orta seyirli bir hastalık olmakla birlikte, olguların yaklaşık %10-15'inde ağır seyredebilmektedir. %0.6-1 arasında olduğu hesaplanan infeksiyon ölüm oranıyla, bu oranın <%0.1 olduğu gripten en az 5-10 kat daha ölümcül bir infeksiyon hastalığıdır (Mallapaty, S., 2020). Bu nedenlerle etkili bir anti-viral tedavisinin bulunması tüm

bilim dünyasının en büyük önceliğidir ve halen bu konuda çok sayıda klinik araştırma devam etmekte, klinik çalışma kayıt sistemlerine kaydedilmiş toplam 1303 çalışmada 381 farklı ajan/müdahale araştırılmakta, tek başına hidroklorokin bu çalışmaların 113'ünde denenmektedir. Bu çalışmaların %8'i bitmiş, %54'ü devam etmektedir (Hojer Karise, A.P., 2020, Malik, S., 2020).

Sonuçlanmış olan çalışmalardan elde edilen veriler, herhangi bir antiviralin tüm COVID-19 hastalarının tedavisinde önerilebilmesi için yeterli kanıt sağlayamamaktadır. Normalde yeni bir viral hastalığa, in vitro laboratuvar testleri, hayvan deneyleri ve Faz I, II, III klinik çalışmalardan oluşan, uzun yıllar süren araştırmalarla tedavi bulunabilmektedir. Ancak COVID-19 gibi ağır seyirli, ölümcül hastalıklarda, “yeniden konumlandırma” (repurposing) denilen ve insanlarda daha önce başka hastalıkların tedavisi için ruhsatlandırılmış, bu indikasyonlarda yaygın bir şekilde kullanılmış, güvenli olduğu gösterilmiş, in vitro olarak etken mikroorganizmaya (örn.SARS-CoV'ye) etkili olduğu belirlenmiş ajanlar, yukarıda belirtilmiş çalışma aşamalarını geçmeden kullanılabilir. Bu derlemede, COVID-19'un antiviral tedavisinde yeniden konumlandırılarak tüm dünyada yaygın olarak kullanılan ilaçların başında gelen hidroklorokin, favipiravir, remdesivir ve lopinavir-ritonavirin bu hastalığın tedavisindeki etkinliği ve güvenilirliği, 18 Eylül 2020 tarihine kadar bu konuda yayımlanmış başta RKÇ'ler olmak üzere klinik çalışmalar gözden geçirilerek, ek olarak bu ajanların SARS-CoV-2'ye karşı olan etkinlikleri konusunda yapılmış in vitro veya in vivo çalışmalar da analiz edilerek değerlendirilmiştir.

HİDROKSİKLOKİN

Klorokin ve hidroklorokin, 50 yıldan beri sıtma tedavisinde kullanılan aminokinolinlerdir. Antimalaryal etkilerinin yanında immunomodülatör etkileri de bulunması nedeniyle, SLE, romatoid artrit gibi otoimmün hastalıkların tedavisinde de uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Her ikisi de immün aktivasyonda rolü olan belli hücresel fonksiyonları ve moleküler yolları, kısmen hücrelerin endozom/fogozomlarında birikip lokal pH'yı yükselterek inhibe edebilir (Schrezenmeie, E., 2020). COVID-19 salgını başladığında hidroklorokin bu mekanizmalarla, hücre içine endozomla alınan SARS-CoV-2'ye de etkili olabileceği düşünülmüştür. Ek olarak COVID-19 salgınının başlangıcında böbrek kaynaklı Vero E6 hücrelerinde yapılan in vitro

çalışmalarda, klorokin ve hidroksiklorokin SARS-CoV-2'ye karşı oldukça etkili olduğu da gösterilmiştir (Liu, J., 2020; Wang, M., 2020; Lu, C.C., 2020; Yao, X., 2020; Barlow, A., 2019). Hem bu veriler, hem de daha önce farklı indikasyonlarla yaygın bir şekilde kullanılmış ve insanlarda güvenliği gösterilmiş olması nedeniyle hidroksiklorokin, ölümcül bir hastalık olan ve etkili bir tedavisi bulunmayan COVID-19 hastalığının tedavisi amacıyla ülkemiz dahil olmak üzere tüm dünyada yaygın bir şekilde kullanılmıştır ve halen bir çok ülkede kullanımına devam edilmektedir. Ancak salgının başlangıcından itibaren geçen 8 aylık süreçte hidroksiklorokin/klorokin SARS-CoV-2'ye etkisi, COVID-19 hastalığının tedavisindeki yeri ve COVID-19 hastalarında kullanılırken karşılaşılan, özellikle kardiyotoksik istenmeyen etkileri konusunda gerek hakemli dergilerde gerek preprint platformlarda çok sayıda klinik çalışma yayımlanmış ve hidroksiklorokin COVID-19 tedavisindeki yerini yeniden gözden geçirmeyi zorunlu kılmıştır.

Hidroksiklorokin/Klorokin SARS-CoV-2'ye Etkisini Araştıran Yeni in vitro ve Hayvan Denevleri Sonuçları

Klorokin ve hidroksiklorokin SARS-CoV-2'ye karşı esas antiviral etkinliğinin, endozomal pH'yı yükselterek, virusun hücreye girişini inhibe etmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ancak geçmişte yapılmış çalışmalarda insan koronaviruslarının farklı hücre tiplerinde pH'ya bağımlı olan ve olmayan farklı giriş mekanizmaları kullanabildiği gösterilmiştir (Shirato, K., 2018).

Bu ajanların SARS-CoV-2'ye karşı antiviral etkisini gösteren çalışmalar böbrek kaynaklı Vero hücrelerinde yapılmıştır. COVID-19 salgını başladıktan sonra yapılan bir çalışmada, SARS-CoV-2'nin Vero hücrelerine girmesine endozomal pH'ya bağımlı bir proteaz olan katepsinin aracılık ettiği, çok düşük seviyede katepsin içeren havayolu epitel hücrelerine girmesine ise pH'dan bağımsız, plazma membranındaki serin proteaz TMPRSS2'nin aracılık ettiği gösterildi (Hoffmann, M., 2020). Bu verilerle klorokin ve hidroksiklorokin insan hava yolu hücrelerinde etkili olmayabileceğini düşünen araştırmacıların kısa süre önce yayımladığı bir diğer in vitro çalışmada da klorokin ve hidroksiklorokin, TMPRSS2 negatif olan Vero hücrelerinde SARS-CoV-2 spike'yla hücreye girişi inhibe edebilirken, TMPRSS2 pozitif akciğer hücre dizisi olan Calu-3 hücrelerinde ve TMPRSS2 eklenmiş Vero hücrelerinde bu girişi inhibe edememiştir. Aynı

çalışmada bununla uyumlu olacak şekilde klorokin, Vero hücrelerinde SARS-CoV-2 infeksiyonunu etkili bir şekilde engelleyebilirken, TMPRSS2 eklenmiş Vero hücrelerinde ve TMPRSS-2 pozitif akciğer hücre dizisi olan Calu-3 hücrelerinde SARS-CoV-2 infeksiyonunun engelleyememiştir. Bu bulgularla, klorokin ve hidrosiklorokin hedefinde olan viral aktivasyon yolağının, solunum yolu hücrelerinde çalışmadığı ve dolayısıyla bu ajanların hastalığın tedavisinde veya önlenmesinde etkili olmasının pek mümkün olamayacağı sonucuna varılmış (Hoffmann, H., 2020), bu bulgular başka çalışmalarda da doğrulanmıştır (Maisonasse, P., 2020) Ek olarak mevcut klinik kullanımdaki dozlarda elde edilen serbest plazma hidrosiklorokin konsantrasyonunun belirlenmiş EC50 seviyelerinin çok altında kaldığı ve bu dozlarda SARS-CoV-2'ye karşı antiviral bir etkinlik göstermesinin mümkün olmayacağı bildirilmiştir (Fan, J., 2020).

Son olarak makaklarda yapılan bir çalışmada, SARS-CoV-2 infeksiyonundan önce veya sonra, erken veya geç dönem başlanan düşük veya yüksek doz, tek başına veya azitromisinle kombine hidrosiklorokin, tedavi verilmemiş hayvanlarla karşılaştırıldığında, kanda ve akciğerlerde yüksek konsantrasyonlara ulaşmasına rağmen, solunum yollarında viral klirens, klinik ve radyolojik iyileşmeye etkisi gösterilememiştir. Tek başına veya azitromisinle birlikte hidrosiklorokin verilen hayvanlarda ALT seviyeleri belirgin olarak daha yüksek saptanmış, hidrosiklorokin tedavisi lenfopeniyi ve BT'de pulmoner lezyonları da engelleyememiştir. Sonuçların daha önce başka viral infeksiyonlarda da bildirildiği gibi in vitro klasik testlerin sonuçlarıyla in vivo deneylerin uyumsuz olabileceğini gösterdiği, bu durumun klorokine in vitro olarak duyarlıyken klinik çalışmalarında etkisiz bulunan grip, dang ve çikungunyayla benzerlik gösterdiği ifade edilmiştir (Maisonasse, P., 2020).

COVID-19 Tedavisinde Hidrosiklorokin/Klorokin Etkisini Araştıran Kontrol Gruplu Klinik Araştırmaların Sonuçları

Randomize Kontrollü Klinik Çalışmaların Sonuçları

Hastalıkların tedavisinde etkili olan ajanları belirlemede RKÇ'ler, en güçlü kanıtları sağlayan çalışmalardır. Hidrosiklorokin/klorokin COVID-19'da etkinliğini araştıran ve sonuçları bugüne kadar açıklanmış olan toplam 10 RKÇ'ye ulaşılmıştır (Horby, P.W., 2020; Mitjà, O.,

2020; Cavalcanti, A.B., 2020; Skipper, C.P., 2020; Chen, J., 2020; Tang, W., 2020; Mitjà, O., 2020; Chen, Z., 2020; Huang, M., 2020; Chen, L., 2020). Bu 10 çalışmanın 6652 hasta içeren yedisinde (Horby, P.W., 2020; Mitjà, O., 2020; Cavalcanti, A.B., 2020; Skipper, C.P., 2020; Chen, J., 2020; Tang, W., 2020; Mitjà, O., 2020) [beşi hakemli dergilerde yayımlanmış (Mitjà, O., 2020; Cavalcanti, A.B., 2020; Skipper, C.P., 2020; Chen, J., 2020; Tang, W., 2020), ikisi preprint olarak bildirilmiş (Horby, P.W., 2020; 2020; Mitjà, O., 2020)] bu ajanların viral klirens ve/veya hastalığın klinik sonuçlarına (iyileşme taburcu olma, ölüm oranları gibi) herhangi bir olumlu etkisinin olmadığı bildirilirken, 178 hasta içeren üçünde (Chen, Z., 2020; Huang, M., 2020; Chen, L., 2020) [biri hakemli dergilerde yayımlanmış (Chen, Z., 2020), ikisi preprint olarak bildirilmiş (Huang, M., 2020; Chen, L., 2020)] viral klirens ve/veya hastalığın klinik sonuçlarına (iyileşme taburcu olma, ölüm oranları gibi) bazı olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir (Tablo 1). Olumlu etki bildiren bu üç çalışma hem çok az sayıda hasta içermesi, hem bazı yöntemsel sorunlar barındırması (kontrol grubunda yer alan hastaların da antiviral kullanması gibi) hem de genellikle hakemli dergilerde yayımlanmamış olması nedeniyle kanıt gücü zayıf çalışmalarken, olumlu etki bildirmeyenlerde kontrol grubunda antiviral kullanılmamış olması, vaka sayılarının yüksekliği ve genellikle etki faktörü yüksek hakemli dergilerde yayımlanmış olmaları nedeniyle kanıt gücü daha yüksektir. Çalışmaların detayları Tablo 2’de verilmiştir.

Kısa süre önce preprint olarak sonuçları açıklanan bir çalışmada COVID-19’da hidrosiklorokin/klorokinle yapılmış, tamamlanmış, bırakılmış veya devam etmekte olan toplam 26 RKC’nin (16’sı yayımlanmamış, beşi yayımlanmış, beşi preprint) hızlı meta-analizi yapılmış; hidrosiklorokin (24 çalışma) alan 3020 hastanın 499’unun (%16.5), kontrol grubunda yer alan 4639 hastanın 874’ünün (%18.8) hayatını kaybettiği belirlenmiş ve birleşik OR 1.08 (%95 CI, 0.99-1.18, $p = 0.07$) olarak hesaplanarak COVID-19 hastalarında hidrosiklorokin ve klorokinin sürvi üzerine olumlu bir etkisi olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (Axfors C., 2020).

Gözlemsel Klinik Çalışmaların Sonuçları

Hastalıkların tedavisinde etkili olan ajanları belirlemede gözlemsel çalışmalar, RKC’lere göre daha zayıf kanıtlar sağlayabilmektedir. Hidrosiklorokin/klorokin COVID-19’da etkinliğini kontrol grubuyla karşılaştırarak araştıran ve sonuçları bugüne kadar açıklanmış olan toplam 14 gözlemsel çalışmaya ulaşılmıştır (Mahévas, M., 2020; Geleris, J., 2020; Rosenberg, E.S., 2020;

Ip, A., 2020; Sbidian, E., 2020; Yu, B., 2020; Huang, 2020; Membrillo, F.J., 2020; Esper, R.B., 2020; Lagier, J.C., 2020; Guérin, V., 2020; Arshad, A., 2020; Catteau, L., 2020; Castelnovo, A.D., 2020). Bu 14 çalışmanın 10 141 hastayı içeren beşinde (Mahévas, M., 2020; Geleris, J., 2020; Rosenberg, E.S., 2020; Ip, A., 2020; Sbidian, E., 2020) [dördü hakemli dergilerde yayımlanmış (Mahévas, M., 2020; Geleris, J., 2020; Rosenberg, E.S., 2020; Ip, A., 2020), biri preprint olarak bildirilmiş (Sbidian, E., 2020)] hidrosiklorokin/klorokinin viral klirens ve/veya hastalığın klinik sonuçlarına (iyileşme taburcu olma, ölüm oranları gibi) herhangi bir olumlu etkisinin olmadığı bildirilirken, 19 635 hastayı içeren dokuzunda (Yu, B., 2020; Huang, 2020; Membrillo, F.J., 2020; Esper, R.B., 2020; Lagier, J.C., 2020; Guérin, V., 2020; Arshad, A., 2020; Catteau, L., 2020; Castelnovo, A.D., 2020) [üçü hakemli dergilerde yayımlanmış (Arshad, A., 2020; Catteau, L., 2020; Castelnovo, A.D., 2020), altısı preprint olarak bildirilmiş (Yu, B., 2020; Huang, 2020; Membrillo, F.J., 2020; Esper, R.B., 2020; Lagier, J.C., 2020; Guérin, V., 2020)] viral klirens ve/veya hastalığın klinik sonuçlarına (iyileşme taburcu olma, ölüm oranları gibi) bazı olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir (Tablo 1). Çalışmaların detayları Tablo 2’de verilmiştir.

Kanıt seviyesi daha yüksek olan randomize kontrollü klinik çalışmalardan elde edilen veriler, ayaktan veya yatan, hafif/orta/ağır seyirli COVID-19 olgularında hidrosiklorokinin etkili olmadığını düşündürmektedir. Bu nedenle, olumlu etki bildirmeyen, çok hasta sayısı içeren RKÇ sonuçlarının açıklanmasıyla salgının başlangıcında COVID-19 tedavisi için hidrosiklorokine acil kullanım onayı veren ABD, Fransa gibi bir çok ülke bu onayı geri çekmiştir. 20 Haziran 2020’de, ABD/NIH COVID-19 tedavisinde hidrosiklorokinin etkisini araştıran çalışmasını ara analizlerde etkisiz çıktığı için sonlandırmıştır (National Institute of Health, 2020). Son olarak 4 Temmuz 2020’de DSÖ de organize ettiği SOLIDARITY çalışmalarından hidrosiklorokin ve standard tedavinin karşılaştırıldığı çalışmayı, ön sonuçlarda hastaneye yatırılmış COVID-19 olgularında hidrosiklorokin, standard tedaviyle karşılaştırıldığında herhangi bir mortalite azalmasına yol açmadığı görüldüğü için sonlandırmıştır. Bu çalışmada hidrosiklorokin alan grupta mortalitenin daha yüksek olduğunu gösteren kanıtlar bulunmadığı, ancak güvenlik sorunuyla ilgili bazı işaretlerin olduğu bildirmiştir (World Health Organisation, 2020).

Tablo 1. COVID-19 Tedavisinde Hidroksiklorokin/Klorokinin Etkinliğini Araştıran Klinik Çalışmaların Sonuçları

		Viral Klirense Ve/Veya Klinik Sonuçlara Olumlu Etkili		Viral Klirense Ve /Veya Klinik Sonuçlara Etkisiz	
		Çalışma Sayısı	Hasta Sayısı	Çalışma Sayısı	Hasta Sayısı
Randomize Kontrollü Çalışmalar (Horby, P.W., 2020; Mitjà, O., 2020; Cavalcanti, A.B., 2020; Skipper, C.P., 2020; Chen, J., 2020; Tang, W., 2020; Mitjà, O., 2020; Chen, Z., 2020; Huang, M., 2020; Chen, L., 2020)	Yayımlanmış	1	22	5	1629
	Preprint	2	156	2	5023
	Toplam	3	178	7	6652
Gözlemsel Çalışmalar (Mahévas, M., 2020; Geleris, J., 2020; Rosenberg, E.S., 2020; Ip, A., 2020; Sbidian, E., 2020; Yu, B., 2020; Huang, 2020; Membrillo, F.J., 2020; Esper, R.B., 2020; Lagier, J.C., 2020; Guérin, V., 2020; Arshad, A., 2020; Catteau, L., 2020; Castelnovo, A.D., 2020)	Yayımlanmış	3	14067	4	5499
	Preprint	6	5568	1	4742
	Toplam	9	19635	5	10141

Asemptomatik COVID-19 Hastalarında Hidroksiklorokin Kullanımı

Asemptomatik olgularda hidroksiklorokin kullanımını araştıran sadece bir adet RKÇ'ye ulaşılmıştır. Bu çalışmada, semptomu olmayan, temas sonrası SARS-CoV-2 pozitifliği belirlenmiş toplam 314 hastanın, hidroksiklorokin verilmiş 158'inde 35 (%22) semptomatik COVID-19 gelişirken, kontrol grubunda yer alan tedavi verilmemiş 156 hastanın 21'inde (%18.6) semptomatik COVID-19 gelişmiş (RR 0.96 %95GA: 0.58-1.58), hidroksiklorokin asemptomatik PCR pozitif hastalarda da etkisiz bulunmuştur (Mitjà, O., 2020) Ek olarak yukarıda da belirtilen güncel in vitro veriler, hidroksiklorokin akciğer hücrelerine SARS-CoV-2 girişini inhibe etmediğini göstermiştir, dolayısıyla salgın başlangıcında hidroksiklorokin in vitro olarak SARS-CoV-2'ye etkili olduğu gösterildiği için akılcı olabileceği düşünülen asemptomatik olgularda hidroksiklorokin kullanımı güncel bilimsel verilerle dayanaksız hale gelmiştir. Mevcut bilimsel kanıtlar asemptomatik olgularda rutin hidroksiklorokin kullanımını desteklememektedir.

Tablo 2: COVID-19 Tedavisinde Hidroksiklorokin (HCQ) /Klorokin (CQ)'in Etkinliğini Araştıran Klinik Çalışmaların Özetleri

Araştırmacı, Ülke	Çalışma Türü	Yayımlanma durumu	Çalışmaya Alınan Hasta Sayısı, Dağılımı	Grupların Dağılımı	Sonlanım Noktaları	Sonuçlar
RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMALAR						
Horby PW (10) İngiltere, Recovery	Randomize, kontrollü	Preprint	4716, %90'ı doğrulanmış, hepsi yatırılarak izlenmiş. COVID-19	HCQ: 1561 hasta ilk doz 800 mg, 6. saatte tekrar 800 mg, 12. saatte 400 mg, sonra 9 gün boyunca 2X400 mg/gün) Standard Bakım (kontrol): 3155 Hasta	28 günlük mortalite	%26.8 vs %25 HR 1.09 (%95 CI 0.96-1.23, p=0.18)
					28.günde sağ taburcu olma	%60.3'e karşılık %62.8; OR 0.92; 95% CI 0.85-0.99
					Başlangıçta ventilatörde olmayanların ventilatöre bağlanması veya ölüm	29.8'a karşılık 26.5%; risk oranı 1.12; %95 CI 1.01-1.25
					Yeni majör kardiyak aritmi sıklığı	Farklı değil
Mitjà O (11), İspanya	Randomize, kontrollü	Basılmış, CID	293, <5 gün semptomu olan, hafif-orta seyirli, ayaktan izlenmiş doğrulanmış COVID	HCQ : 136 Hasta .gün 800 mg, 6 gün 400 mg/gün Kontrol: 157 Hasta	3. günde nazofarengeal örneklerde viral yükteki azalma	- 1.41 Log ₁₀ kopya/ml vs -1.41, fark 0.01 [%95 CI- 0.28;0.29] fark yok
					7.günde günde nazofarengeal örneklerde viral yükteki azalma	-3.37 vs -3.44; fark -0.07 [-0.44;0.29]] fark yok
					Hastaneye yatış oranı	%5.9 vs %7.1
					Semptomların rezolüsyonu için gereken süre	10 gün vs 12 gün; p = 0.38
					İstenmeyen ilaç etkileri	Çoğunluğu GIS olmak üzere istenmeyen etkiler HCQ'de belirgin daha fazla, major olay yok.
Cavalcanti AB (12), Brezilya	Randomize, kontrollü	Basılmış, NEJM	665, olası (%24) veya doğrulanmış (%76), hastaneye yatırılmış hafif-orta seyirli COVID-19	Standard bakım+HCQ (400 mg x2/gün) (221 hasta) Standard bakım+HCQ (400 mg x2/gün)+ azitromisin (500 mg/gün) (217 hasta), 7 gün Standard bakım (227 hasta)	15. gündeki klinik durum (7 dereceli skalaya göre)	HCQ grubunda da (OR 1.21; %95 CI, 0.69-2.11; P=1.00), HCQ+azitromisin grubunda da (OR, 0.99; %95 CI, 0.57-1.73; P=1.00). standard bakım grubundan farklı bulunmamış
					Ölüm oranları, ventilatör gereksinimi ve daha fazla oksijen gereksinimi	Gruplar arasında farklı bulunmamış
					QT uzaması	HCQ'da%14.7, HCQ+azitromisinde %14.6, kontrol grubunda %1.7
					Karaciğer enzimlerinde yükselme	Tedavi gruplarında daha yüksek

■ Olumlu sonuç bildiren çalışmalar

■ Olumsuz sonuç bildiren çalışmalar

Tablo 2'nin devamı

Skipper CP. (13), ABD-Kanada	Randomize, placebo kontrollü	Ann Intern Med	Olası/ Doğrulanmış 491 Ayaktan izlenmiş COVID-19	hidroksiklorokin (önce 800mg, 6.saatte 600 mg, sonra 4 gün daha 600 mg/gün) (201 hasta) veya plasebo (194 hasta),	14 günde klinik iyileşme	semptom ağırlık farkı: relatif %12, absolüt, -027 puan (%95 CI, -0.61-0.07 puan
					14. Günde semptomların devam etme oranı	HCQ alanların %24'ü, plasebo alanların %30'unda). (p=0.21).
					İstenmeyen etkiler	HCQ alanların %43'ünde, plasebo alanların %22'sinde (p<0.001).
					Hastane yatışı veya ölüm	9 vs 5 (p=0.29).
Chen J. (14), Çin	Randomize kontrollü	Yayımlanmış, Çin JZU	Doğrulanmış COVID-19 tanısı alan 30 hasta	15 hastaya standard tedavi 15 hastaya Hidroksiklorokin	7.günde nazofarengeal viral klirens Vücut sıcaklığı normalizasyonu BT'de ilerleme oranları	Gruplar arasında fark yok
Tang W (15), Çin	Randomize, kontrollü	Yayımlanmış, BMJ	Doğrulanmış COVID-19 olan 150 hasta	75'ine standard tedavi 75'ine standard+hidroksiklorokin	Viral klirens	İki grup arasında benzer
					Klinik İyileşme	İki grup arasında benzer
					CRP düşüşü	HCQ grubunda daha çabuk düşmüş
					Lenfopeninin düzelmesi	HCQ grubunda daha hızlı düzelmiş ama anlamlı değil
					İstenmeyen ilaç etkisi	HCQ'de daha fazla (en sık ishal) (%9 vs %30
Mitja O (16), İspanya,	Randomize, kontrollü	Preprint	Doğrulanmış Covid-19 307	Tedavi alan 142 HCQ+Darunavir/kobisistat 49 HCQ. 64 Antiviral almayan 165	3.günde viral klirens	Tedavi: (-1.47 Log10 kopya/ml, SD 1.50); fark -0.18 [95% CI -0.59 -0.22] Kontrol (-1.28 Log10 kopya/ml, SD 1.68), fark yok
				7 ve 14.günde viral kliren	Aynı	
				Semptomların tamamen geçme süresi	22 vs. 20.5 gün p = 0.37	
Chen Z. (17), Çin	Randomize kontrollü	Preprint	Doğrulanmış hafif seyirli COVID-19 pnömonisi olan 62 hasta	31 hastaya standard tedavi 31 hastaya Hidroksiklorokin	Vücut sıcaklığının normale dönme süresi	HCQ grubunda daha kısa
					Öksürüğün hafifleme süresi	HCQ grubunda daha kısa
					Pnömoni semptomlarının iyileşme oranı	%80 vs %55
					Ölüm	4 hasta kaybedilmiş, hepsi kontrol grubunda

■ Olumlu sonuç bildiren çalışmalar

■ Olumsuz sonuç bildiren çalışmalar

Tablo 2'nin devamı


Huang M (18), Çin	Randomize, kontrollü	Yayımlanmış, JMCB	Doğrulanmış COVID-19 olan 22 hasta	10 hastaya 2X500mg/gün, 10 gün klorokin; 12 hastaya Lopinavir/Ritonavir	7, 10 ve 14.günlerde viral klirens oranı	CQ grubunda daha yüksek
					14. günde akciğer BT'de düzelme oranı	CQ grubunda daha yüksek (RR 2.21)
					14.günde taburculuk oranı	CQ grubunda daha yüksek (%100 vs %50)
Chen L (19), Çin	Randomize, kontrollü	Preprint	Olası/ Doğrulanmış orta seyirli COVID-19 olan 94 hasta	18 SOC+CQ 1.gün 1gr yükleme, sonra 500mg/gün, 10 gün 18 SOC+HCQ 20mg x2/gün, 10 gün 12 SOC	Klinik iyileşme süresi (gün)	CQ, HCQ ve kontrol grubu için sırasıyla 5.50, 6.00 ve 7.50 (p=0.019 ve p=0.049)
					Viral klirens süresi (gün)	Kontrol grubunda 7, CQ 2.5, HCQ 2gün (P=0.006 ve P=0.010)
GÖZLEMSEL ÇALIŞMALAR						
Mahévas M (20), Fransa	Retrospektif, gözlemsel	Yayımlanmış, BMJ	Doğrulanmış, hipoksik COVID-19 olan 173 hasta	84 HCQ (ilk 48 saat) 89 standard tedavi	21. günde oksijen ihtiyacının kalmaması	%82 vs %76 (RR 1.1, %95 CI 0.9-1.3)
					YBÜ gereksinimi	%24 vs %25
					21.günde ölüm	%11 vs %9
					Tedavi kesilmesini etkileyen QTc uzaması (HCQ)	%10
Geleris J (21), ABD	Retrospektif, gözlemsel	Yayımlanmış, NEJM	Doğrulanmış 1376 COVID-19	811 HCQ (%86'sı ilk 48 saatte) 565 standard tedavi	Başlangıçtaki ortalama PaO2/FiO2	223 vs 360
					Entübasyon veya ölüm	HR 1.04, %95 CI 0.82-1.32
Rosenberg ES (22), ABD	Retrospektif, gözlemsel	Yayımlanmış, JAMA 2020	1438 doğrulanmış COVID-19 olgusu	HCQ+azitromisin 735 HCQ 271 Azitromisin 211 Tedavi almamış 221	Mortalite	%25 vs %19.9 vs %10 vs %12.7 HR 1.35 [%95 CI, 0.76-2.40]), 1.08 [%95 CI, 0.63-1.85] 0.56 [%95 CI, 0.26-1.21]
					Kardiyak arrest	HCQ+azitromisinde OR, 2.13 [%95 CI, 1.12-4.05]), HCQ'de 1.91 [%95 CI, 0.96-3.81] 0.64 [%95 CI, 0.27-1.56]
Ip A (23), ABD	Retrospektif, gözlemsel	Yayımlanmış, TMI	2512 doğrulanmış COVID-19	HCQ+Azitromisin veya HCQ 1914 HCQ 441 HCQ+Azitromisin 1473 Tedavi almamış 598	Mortalite	HR, 0.99 [%95 CI, 0.80-1.22], HR, 1.02 [%95 CI, 0.83-1.27] HR, 0.98 [%95 CI, 0.75-1.28]
					30.gün mortalite oranları	HCQ, A, HCQ+A, almamışlarda: %25, %20, %18 ve % 20
Sbidian E (24), Fransa	Retrospektif, gözlemsel	Preprint	4642 Doğrulanmış COVID-19	HCQ 623 HCQ+Azitromisin 227 Bu ilaçların kullanılmadığı 3792	28 günlük mortalite	%17.8, %23.8, %21.9
					28 günlük mortalite (karıştırıcı faktörlere göre düzeltilmiş)	Ortalama tedavi etkisi +% 1.05 (0.77 -1.33) (istatistiksel olarak anlamlı değil)


■ Olumlu sonuç bildiren çalışmalar

■ Olumsuz sonuç bildiren çalışmalar

Tablo 2'nin devamı

Yu B (25), Çin	Retrospektif, gözlemsel	Preprint	568 doğrulanmış, kritik COVID-19 olan hasta	48 HCQ+Standard tedavi 520 Standard tedavi	Mortalite	%18.8 vs %45.8 (p<0.001)
					IL-6 seviyeleri (pg/ml)	HCQ alanlarda 22.2'den 5.2'ye düşmüş (p<0.05), almayanlarda düşüş yok
Huang M (26), Çin	Retrospektif, gözlemsel	Preprint	373 doğrulanmış COVID-19 olgusu	197 KQ 176 Standard	Viral klirens süresi	CQ alanlarda 6 gün daha kısa (%95 CI -6—4 gün)
					Ateş düşme süresi	CQ alanlarda daha düşük (geometrik ortalama oranı 0.6; %95 CI 0.5 - 0.8)
Membrillo FJ (27), İspanya	Retrospektif, gözlemsel	Preprint	166 doğrulanmış COVID-19 olgusu	123 HCQ 43 Standard tedavi	Ölüm oranı	%22 vs %49 (aradaki fark hafif olgularda anlamlı)
Esper RB (28), Brezilya	Retrospektif, gözlemsel	Preprint	636, COVID-19 salgını döneminde influenza benzeri hastalık semptomu olan teletipla izlenmiş hasta	412 HCQ+Azitromisin 2	Hastaneye yatış gereksinimi	%1.9 vs %5.4 (p<0.001) Semptomlarının 7. gününden önce tedavi başlananların %1.17'sinde, 7. günden sonra başlananların %3.2'sinde (p<0.001).
					Ölüm	2 vs 0 (akut koroner sendrom ve metastatik kanser)
Marsilya Grubu (29), Fransa	Retrospektif, gözlemsel	Preprint	3737 doğrulanmış COVID-19	HCQ+Azitromisin 3054 Diğer tedaviler 683	YBU'ye transfer veya ölüm	HCQ+Azitro HR 0.19 0.12-0.29
					≥10 gün hastanede yatış oranı	OR %95 CI 0.37 0.26-0.51
					Viral saçılım süresi	HR 1.27 1.16-1.39
					QTc uzaması	0.67%
Guérin V (30), Fransa	Retrospektif, gözlemsel	Preprint	88 olası veya doğrulanmış COVID-19	HCQ+Azitromisin 20 Azitromisin 34 Standard tedavi 34	Klinik iyileşme süresi (Yaş, cins ve BMI'ye göre eşleştirilmiş 57 hastalık grubta yapılan analiz)	9.2 vs 12.9 vs 25.8gün, p<0.001 (p değeri sırasıyla =0.0149 ve 0.0002)
					Kardiyak toksisite (EKG)	Görülmemiş
Arshad A (31), ABD	Retrospektif, gözlemsel	Basılmış, JIID	2541 doğrulanmış COVID-19	HCQ+Azitromisin: 783 HCQ: 1202 Azitromisin: 147 İlaç almamış: 409	Hastane içi mortalite	%20 vs %13.5 vs %22.4 vs %26.4 Çok değişkenli analizde hazard oranında hidroksiklorokin %60'lık, hidroksiklorokin+azitromisin %71'lik bir azalma sağladığı görülmüş (p<0.001).
Catteau LC (32), Belçika	Retrospektif, Gözlemsel	Basılmış,	8075 RT-PCR ve/veya hızlı antijen testiyle doğrulanmış COVID-19 olgusu	4542 HCQ 800/400: 5 gün 3533 Standard	Hastane içi mortalite	804/4542 (%17.7) vs 957/3533 (%27.1) Çok değişkenli analizde HR 0.68, semptom süresi < veya > 5 gün olanlarda da mortalite daha az bulunmuş (steroid, tosilizumab ve diğer tedaviler, HCQ grubunda daha fazla)
Castelnuovo AD, İtalya (33)	Retrospektif, Gözlemsel	Basılmış,	3451 doğrulanmış COVID-19	2,634 HCQ 817 Standard bakım	Hastane içi mortalite (1000 hasta gününde)	8.9 vs 15.7, HR=0.70; %95CI: 0.59 to 0.84

 Olumlu sonuç bildiren çalışmalar

 Olumsuz sonuç bildiren çalışmalar

Temas Öncesi ve Temas Sonrası COVID-19 Profilaksisinde Hidroksiklorokin Kullanımı

Hidroksiklorokin COVID-19 hastalığının temas öncesi veya sonrasında profilaktik kullanımı konusunda sonuçları açıklanmış iki adet RKC vardır (Mitjà, O., 2020; Boulware, D.R., 2020). Bu çalışmalarda hidroksiklorokin temas sonrası profilakside etkili olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca yukarıda belirtilen ve hidroksiklorokin solunum yolu epitelinde SARS-CoV-2 enfeksiyonunu engellemediğini gösteren in vitro çalışma da profilaktik kullanımın akılcı olmadığını düşündürmektedir. Mevcut bilimsel kanıtlar COVID-19 hastalığından korunmada rutin profilaktik hidroksiklorokin kullanımını desteklememektedir.

Hidroksiklorokin COVID -19 Tedavisinde Kullanımı Sırasında Gözlenen İstenmeyen Etkileri

Hidroksiklorokin COVID-19 dışında kullanıldığı dönemlerde de kardiyotoksik etkilerinin *olabileceği* bilinmekteydi. Bu etki, myositlerdeki hERG potasyum kanallarını inhibe ederek, ventriküler repolarizasyonu uzatmasına bağlıdır. Bilindiği gibi QT uzaması olanlarda, özellikle cQT >500 ms olanlarda Torsades-de-Pointes (TdP) riski 2-3 kat daha yüksektir (Stevenson, A., 2020). DSÖ'nün 130 ülkeden toplam 21 milyon istenmeyen ilaç etkisi bildirimini içeren farmakovijilans veritabanında (VigiBase) hidroksiklorokin, azitromisin veya bunların kombinasyonları için COVID-19 öncesi dönemde bildirilmiş kardiyotoksik etkilerinin incelendiği bir çalışmada, hem hidroksiklorokin hem azitromisin için QT uzaması ve/veya TdP dahil ventriküler taşikardi bildirimlerinin diğer ilcalardan belirgin olarak daha yüksek olduğu , kombinasyonda bu riskin daha da arttığı, bu bildirimlerden bazılarının ölümle sonuçlandığı, ek olarak hidroksiklorokin ileti hastalıklarıyla (AV ve dal blokları) ve kalp yetmezliğiyle de ilişkili olduğu görülmüştür (Nguyen, L.S., 2020).

COVID-19 hastalarında hidroksiklorokin/klorokin kardiyotoksitesini araştıran çalışmalarda, bu ilacın uygunlandığı hastaların %11-23'ünde >500 ms'den fazla olmak üzere QT uzaması, %0-dördünde ventriküler aritmi ve bir olguda TdP geliştiği, azitromisinle kombinasyonda bu riskin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Stevenson, A., 2020).

28 Mart 2020 tarihinde COVID-19'da hidroksiklorokin ve klorokin için acil kullanım onayı (EUA) yayımlayan FDA, 24 Nisan 2020'de farmakovijilans ajansına bu ilaçlarla ilgili bildirilen

ölüm dahil kardiyotoksik istenmeyen etkiler nedeniyle, bu ilaçların hastane dışında kullanılmamasını da önererek bir güvenlik uyarısı yayımladı ve kendisine yapılmış bu etkilerin sonuçlarını daha sonra paylaşacağını bildirdi. FDA, COVID-19 tedavisinde hidroklorokin etkinliğini araştıran çok olgu sayılı RKC sonuçlarında etkinlik belirlenmediği için 15 Haziran 2020'de hidroklorokinin EUA'sını geri çekmiştir. 15 Temmuz 2020'de ise COVID-19 tedavisi veya profilaksisi amacıyla hidroklorokin/ klorokin kullanılan hastalarda gelişen ve farmakovijilans ajansına bildirilen veya literatürde yayımlanmış istenmeyen ilaç etkilerinin analizini yayımlamıştır: Buna göre bu konuda toplam 385 bildirim olup (hidroklorokin için 347, klorokin için 38) ve dağılımları şu şekildedir (Food and Drug Administration, 2020):

- 109 kardiyak ciddi istenmeyen etki
 - 80 (%73) QT uzaması
 - 4 (%4) Torsades de Pointes (TdP)
 - 92 (%84) olgu QT'yi uzatan başka ilaçlar da kullanmakta
 - 14 (%13) ventriküler aritmi, ventriküler taşikardi veya ventriküler fibrilasyon
 - 25 (%23)'i hayatını kaybetmiş, ölümlerin istenmeyen etkiye bağlı olup olmadığı belirtilmemiş, 22'sinde QT'yi uzatan başka ilaçların da olduğu bildirilmiş
- 113 nonkardiyak ciddi istenmeyen etki
 - %59 hepatit/karaciğer enzim veya bilirubin yüksekliği
 - %5 Akut böbrek hasarı/yetmezliği
 - %4 methemoglobinemi: 2'si ölümlerle sonuçlanan

Kısa süre önce yayımlanmış bir meta-analizde de COVID-19 hastalarında hidroklorokin+azitromisin birlikte kullanımının mortalite oranında artışla (Relatif Risk: 1.27, %95 CI: 1.04-1.54, n=7 çalışma) bağlantılı olduğu, tek başına hidroklorokin kullanımında ise mortalite artışı görülmediği (Relatif Risk: 0.83, %95 CI: 0.65-1.06, n=17 çalışma) bildirilmiştir (Fiolet, T., 2020).

Sonuç

Güncel in vitro/in vivo çalışmaları ve randomize kontrollü klinik çalışmaları, ayakta veya yatan, hafif/orta/ağır seyirli COVID-19 olgularının tedavisinde hidroklorokin etkili olmadığını göstermiştir. Hidroklorokin aksini bildiren yeni RCT sonuçları olmadıkça COVID-19'un asemptomatik, hafif, orta, ağır formlarının tedavisinde veya profilaksisinde kullanılmamalıdır.

Hidroklorokin kullanımının hayatı tehdit edebilecek kardiyotoksik istenmeyen etkileri olduğu, bu etkilerin özellikle QT'yi uzatan azitromisin gibi diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında belirgin olarak arttığı söylenebilir.

COVID-19'UN ANTİVİRİYAL TEDAVİSİNDE RNA SENTEZİ İNHİBİTÖRLERİ

Genellikle nükleotid veya nükleozid analogu olan bu ilaçlar RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp) tarafından substrat olarak algılanarak ya RNA zincirinin erken sonlanmasına, ya hatalı genomik veya mRNA sentezlenmesine ya da eşdeğeri nativ nükleotidlerin sitoplazmadaki seviyelerini tüketip RdRp'nin uygun çalışma ortamının bozulmasına yol açarak antiviral etki gösterir. (Valle, C., 2020). Tüm dünyada COVID-19 tedavisinde yaygın olarak kullanılan favipiravir ve remdesivir bu grup ilaçlardandır.

SARS-CoV-2'nin nsp12'si olan RdRp hem genomik, hem de mRNA sentezini yapar. Koronavirüs RdRp kompleksi diğer viral RdRp'den en az 10 kat daha aktiftir, hem çok yüksek nükleotid dahil etme hem de yüksek hata oranına sahiptir. Bu özellikleriyle SARS-CoV'un aşıl topuğu olabileceği dolayısıyla nükleozid analoglarının COVID-19 tedavisinde ümit verici adaylar olduğu düşünülmektedir. Ancak nükleozid/nükleotid analoglarının koronavirüslerde kullanımında önemli bir sorun vardır: Koronavirüslerde eksonükleaz adı verilen (nsp14 ExoN) ve RNA'da doğrulama okuması yaparak hatalı kısımları uzaklaştıran bir enzim bulunmaktadır. In vitro çalışmalarda SARS-CoV-2 polimerazının replikasyon sırasında ribavirini zincire soktuğunu, ancak sonrasında nsp14ExoN'un yaptığı kontrol sırasında ribavirini saptayarak zincirden çıkardığı gösterilmiştir. Bu nedenle SARS-CoV-2'ye etki edecek bir nükleotid/nükleozid analogunun bu eksonükleazlara dirençli olması etkinlik açısından oldukça önemlidir (Shannon, A., 2020).

FAVİPİRAVİR

Bir guanozin pürin nükleotid analogu olan favipiravir (T-705; 6-floro-3-hidroksi-2-pyrazinkarboksamid), hücre içinde fosforibozilasyona uğrayarak favipiravir ribofuranosil-5B-trifosfat (Favipiravir- RTP) olarak adlandırılan aktif formuna dönüşür. Favipiravir-RTP RdRp'nın potent bir inhibitörüdür, ancak hem DNA'ya bağımlı RNA polimeraza hem de DNA polimeraza etkisizdir, bu nedenle sadece RNA viruslarına etkili olup, DNA viruslarına ve insan hücrelerine etki göstermez. Sadece oral formu olan favipiravir, ağızdan alındıktan sonra karaciğerde aldehid oksidazla (AO) metabolize edilir, oluşan inaktif metaboliti T-705M1 böbreklerden atılır.

Kararlı kan düzeyine ulaştığında (1-2 gün sürer) daha güçlü antiviral etki gösterdiği için erken başlanan tedavinin daha uygun olabileceği düşünülmektedir.

RdRp'nin katalitik bölgesi farklı RNA virusları arasında korunmuş olduğu için in vitro çalışmalarda influenza, arenaviruslar, bunyaviruslar ve flaviviruslar gibi birçok RNA virusuna karşı geniş antiviral etkinliği gösterilmiştir. Japonya'da epidemik yeni influenza suşlarının tedavisinde onaylıdır. Ebola tedavisinde etkili olabileceğiyle ilgili yayınlar bulunmaktadır. İndikasyonlu olduğu grip tedavisinde önerilen dozu birinci gün: 1600 mg x 2; 2-5. gün: 600 mg x 2/gün şeklindedir. 2014 Afrika Ebola salgını sırasında yapılan bir çalışmada birinci gün: 2400 mg -2400mg-1200 mg; 2-7. (veya 10.) gün: 1200 mg x 2/gün şeklinde kullanılmıştır. COVID-19 için kullanıldığı çalışmalarda en sık; birinci gün 1800 mg x 2, 2-14. gün 800mg x 2 /gün şeklinde kullanılmış olmakla birlikte, birinci gün: 1600 mg x 2; 2-5. (veya 14.) gün: 2 x 600 mg/gün, şeklinde de kullanılmıştır. Ülkemizde de en sık gripte belirtildiği şekilde kullanılmıştır (Madelain, V., 2016; Du, Y.X., 2020; Furuta, Y., 2020; Coomes, E.A., 2020).

Tayland'da favipiravir kullanılmış 63 doğrulanmış COVID-19 hastasında yedinci gündeki klinik iyileşmeye olumsuz etki eden faktörler arasında yükleme dozunun <45 mg/kg/gün olması da yer almıştır. Bu nedenle COVID-19 tedavisinde favipiravirin uygun yükleme ve idame dozlarının belirlenmesi, tedavi başarısını etkileyebileceği için oldukça önemlidir Rattanaumpawan, P., 2020). Hayvanlarda embriyonik letalite ve teratojenik olduğu gösterilmiştir, gebede kullanılmamalıdır, ayrıca süte de geçer, emzirilmeye ara verilmelidir. Kullanan erkeklerin de yedi

gün süreyle korunması önerilmektedir. Tablo 3’de favipiravirin istenmeyen etkileri ve diğer ilaçlarla etkileşimleri verilmiştir.

Tablo 3: Favipiravir doz ayarı, istenmeyen etkileri ve ilaç etkileşimleri.
(Liverpool Drug Interaction Group, 2020; Madelain V., 2020; Furuta Y., 2020)

Gebede kullanımı	Hayvanlarda embriyonik letalite ve teratojenik Kullanılmaz, süte geçer, emzirilmez, erkekler ilacı bıraktıktan sonra 7 gün korunmalı
Çocukta kullanımı	Kullanılmaz
Böbrek Yetmezliğinde Doz Ayarı	eGFR≥50 ml/dk ise %100 doz; <49 ml/dk olanlarda, hemodiyaliz-sürekli renal replasman tedavisi veya periton diyalizi yapılanlarda bir öneride bulunulabilecek yeterli veri yoktur. Favipiravir %90.5 oranında böbreklerden, toksisiteden sorumlu M1 metaboliti şeklinde atılmaktadır. Faz 3 çalışmasında eGFR 30-50 arasında olan bir hastada M1’in 2.5 kat arttığı görüldüğü için M1’in böbrek yetmezliğinde birikebileceği düşünülmektedir.
Karaciğer Yetmezliğinde Doz Ayarı	Hafif/Orta KC Yetmezliğinde (Childs Pugh A/B): Doz ayarlaması düşünülmeli; 1. gün 1200mg x2, 2-5. gün 800mg x2/gün Ağır KC Yetmezliğinde (Childs Pugh C): Doz ayarlaması düşünülmeli; 1. gün 800mg x2, 2-3. gün 400mg x2/gün
İstenmeyen etkileri	İshal, karaciğer enzimlerinde artış, hiperürisemi, nötropeni
İlaç etkileşimleri	Aldehid oksidaz inhibitörleri (favipiravir seviyesini yükseltebilir): Seçici östrojen reseptör modülatörleri (raloksifen, tamoksifen, östradiol) H2 reseptör antagonisti simetidin Kalsiyum kanal blokerleri (felodipin, amlodipin, ve verapamil) Anti-aritmik: Propafenon Trisiklin antidepresan: Amitriptilin Pirazinamid: Ürik asid seviyesini daha da artırabilir Repaglinid: Seviyesini artırabilir Asetaminofen: Karaciğer toksisitesini artırabilir (<3 gr kullanılmalı)

Favipiravirin Vero E6 hücrelerinde yapılmış dört in vitro çalışmasında SARS-CoV-2’yi inhibe ettiği EC50 değerleri yüksek olup, sırasıyla 61.88 µM, >100 µM, >100 µM ve 207 µM şeklinde saptanmıştır. Bu durumun klinik önemi, mevcut dozlarla virüsü inhibe edebilecek seviyelere ulaşamaması önemli soru işaretleri oluşturmaktadır (Choy, K.T., 2020; Wang, M., 2020; Lou, Y., 2020). Ancak kısa süre önce yapılmış bir diğer in vitro çalışmada favipiravirin, RNA zincirinin terminasyonuna, RNA sentezinin yavaşlatılmasına ve letal mutageneze yol açarak antiviral etki gösterdiği görülmüş, bu çalışmada favipiravirli ortamdaki virüslerde mutasyon sayısının üç kat daha yüksek olduğu ve favipiravir kullanımının infekte hücrede C-U ve G-A değişikliklerini indüklediği belirlenmiştir (Shannon, A., 2020).

COVID-19'un Antiviral Tedavisinde Favipiravir Kullanımı Konusunda Yapılmış Klinik Çalışmalar

Randomize Kontrollü Klinik Çalışmalar

Çin'de 236 doğrulanmış COVID-19 pnömonisi olan hastada yapılmış standard tedaviye ek olarak favipiravir veya arbidolün karşılaştırıldığı RKÇ'de, favipiravir grubunda ağır olmayan olgularda yedinci günde iyileşme oranı belirgin olarak daha yüksek, öksürüğün azalması ve ateş düşme süresi de belirgin olarak daha kısa bulunmuştur. Gruplar arasında mortalite, oksijen desteği veya mekanik ventilasyon gereksinim oranlarının farklı olmadığı, Favipiravir grubunda esas olarak hiperürisemi (%17) olmak üzere istenmeyen ilaç etkilerinin daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir (Chen, C., 2020).

Yine Çin'de 29 doğrulanmış COVID-19 tanısı olan hastalarda yapılmış bir diğer RKÇ'de, standard olarak lopinavir/ritonavir, darunavir/kobisistat veya arbidol+ interferon- α inhalasyonu alan hastalar favipiravir (10 hasta, 1600 veya 2200 mg yükleme, 3X600 mg/gün idame, <14 gün) veya baloksavir (10 hasta) veya sadece standard tedavi alacak şekilde randomize edilmiş. Ondördüncü günde viral klirens (sırasıyla %70, %77, %100) ve klinik iyileşme süresi (sırasıyla 14, 14 ve 15 gün) gruplar arasında farklı bulunmamıştır.

Bu çalışmada yapılmış in vitro analizlerde favipiravirin 100 mM'de bile antiviral etkisinin olmadığı görülmüş, dördüncü ve yedinci günde favipiravirin plazma konsantrasyonu bu çalışmada belirlenmiş EC50 (>15.7 g/mL) değerinden düşük saptanmış ve mevcut dozlarda antiviral etki göstermesinin mümkün olmadığı belirtilmiş (Lou, Y., 2020). Ancak favipiravirde, ana ilacın plazma seviyesi değil, aktif metabolitin hücre içi konsantrasyonunun antiviral etkinlikle bağlantılı olduğu ve viral dinamik modellemelerde, viral replikasyonu etkileyen ilaçların, viremi pikinden sonra başlanması halinde, ilacın etkinliğinden bağımsız olarak sınırlı bir etkisinin olacağı gösterilmiş olduğundan farklı dozlar ve erken başlamanın etkili olabileceği belirtilmiştir (Madelain, V., 2020).

Rusya'da, orta şiddetli doğrulanmış 60 COVID-19 olgusunda yapılmış RKÇ'de standard tedavi alan hastalar (%75 hidrosiklorokin) ya düşük doz favipiravir [birinci gün, 1600 mg x2, 2-14.gün 600mg x2/gün (20 hasta)], ya yüksek doz favipiravir [birinci gün 1800 mg x2, 2-14. gün 800 mg

X2 (20 hasta)] ya da standard bakım (20 hasta) olacak şekilde randomize edilmiş. Favipiravir kullanılan hastalarda beşinci günde viral klirens (%62.5'e, %30, p=0.018), ateş düşme süresi (iki güne dört gün, p=0.007) ve 15. günde toraks BT'de iyileşme oranı (%90'a %80, p=0.283) belirgin olarak daha iyi bulunmuş. Düşük doz favipiravir alan grupta 2 hasta kaybedilirken, diğer gruplarda kayıp olmamış. Düşük doz favipiravir grubunun 13/20 (%65)'si, yüksek doz favipiravir ve standard tedavi gruplarının 17/20 (%85)'si 15. günde taburcu edilmiş ve/veya DSÖ klinik skorlamasında 2'ye ulaşmış (p=0.375). Tedaviye yanıt verenlerde verilmiş ortalama favipiravir yükleme dozu 43.9 mg/kg (IQR 40.0-47.1) iken, beşinci günde PCR pozitif olanlarda bu değer 39.1 mg/kg (IQR 35.6-43.9)'miş. Yüksek dozlarda istenmeyen etkilerde artış görülmemiş, ciddi istenmeyen etki olmamış. Bu sonuçlarla esas çalışmada yükleme dozunun kiloya bağlı olmasına (44 mg/kg) ve tedavi süresinin 10 gün olmasına karar verilmiş (Ivashchenko, A.A. 2020).

Son olarak Hindistan'da, doğrulanmış 150 hafif-orta COVID-19 olgusunda yapılmış faz 3 RKÇ (FambiFlu) çalışmanın sonuçları basın yoluyla paylaşılmıştır. Bu çalışmada hastalar standard tedaviye ek olarak tanıdan itibaren ilk 48 saatte favipiravir (birinci gün 1800x2; 2-14 gün: 800mg x2) veya sadece standard tedavi olacak şekilde randomize edilmiş. Favipiravir kolunda viral klirensin, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da %28.6 daha hızlı olduğu, klinik düzelleme süresinin (üç güne beş gün) belirgin olarak daha kısa ve dördüncü günde iyileşme oranının (%69.8'e %44.9) belirgin olarak daha yüksek olduğu görülmüş (p =0.029 ve 0.019) (Glenmark, 2020).

Gözlemsel Çalışmalar

Japonya'da COVID-19 nedeniyle favipiravir verilmiş 2158 hastanın geriye dönük değerlendirildiği bir çalışmada, hafif olguların %87.8'inde, orta şiddetli olguların %84.5'inde, ağır olguların %60.3'ünde 14. günde klinik durumun düzeldiği görülmüş, mortalite oranlarının da sırasıyla %5.1, %12.7 ve %31.7 olduğu bildirilmiştir. Hastaların %25'inde istenmeyen ilaç etkisi bildirildiği ve hiperürisemi (%16), karaciğer fonksiyonlarında anormallik (%7), döküntü (%1.4), akut böbrek hasarı (%0.7) ve bulantı-kusmanın (%0.7) en sık bildirilen istenmeyen ilaç etkisi olduğu görülmüştür. Doz %93'ünde birinci gün 1800 mg X2, sonra 800 mg x2, %5'inde birinci gün 1600mg x2, sonra 600mg x2, ortalama 11 gün verilmiştir (Favipiravir Observational Study Group, 2020).

Hafif-orta seyirli COVID-19 pnömonisi olan 80 hastada yapılmış retrospektif vaka –kontrol çalışmasında favipiravir + inhaler IFN- α alan 35 hasta, lopinavir/r+inhaler IFN- α alan 45 hastayla karşılaştırılmış. Demografik özellikleri ve komorbiditeleri benzer olan hastalardan favipiravirli tedavi alanlarda viral klirens ortalama dört günken, lopinavir/r grubunda 11. gün olarak belirlenmiş (P < 0.001). Favipiravir viral klirens için bağımsız gösterge olarak saptanmış ve <7 günde viral klirens olanlarda akciğer BT’de iyileşme oranı da daha yüksek bulunmuş. Ayrıca 14. günde AC görüntülemesinde düzelme favipiravir grubunda %91’ken diğer grupta %62 olarak bulunmuş (P = 0.004) (Cai, Q., 2020).

Favipiravir konusunda yapılmış klinik çalışmalar genellikle az olgu sayılı, plasebo kontrollü olmaması nedeniyle sorunludur ve ek çalışmalar gereklidir. Şu anda COVID-19 tedavisinde favipiraviri araştıran clinicaltrials.com’da kayıtlı 21 RKÇ vardır. Ülkemizde de içinde favipiravirin hidroklorokinle kombine olarak veya tek başına yer aldığı bir RKÇ çalışmasına da şu ana kadar 745 hasta randomize edilmiş olup, önümüzdeki aylarda sonuçlarının açıklanması beklenmektedir.

Sonuç

Favipiravirin COVID-19 tedavisindeki etkisini araştıran, toplam 450 hasta içeren 3 RKÇ’de ve 80 hastalık 1 gözlemsel çalışmada, bu ajanın karşılaştırılan diğer ajanlara veya standard tedaviyle karşılaştırıldığında viral klirens ve/veya bazı klinik sonuçlara olumlu etkilerinin olabileceği bildirilirken, 29 hasta içeren bir RKÇ’de olumlu bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Bu verilerle, favipiravirin özellikle pnömonili ve/veya riskli COVID-19 olgularının tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir. Ancak devam etmekte olan randomize kontrollü klinik çalışmaların sonuçları yakından izlenmeli, güncel verilerle kullanım önerileri tekrar değerlendirilmelidir.

Favipiravirin COVID-19 tedavisinde veya diğer indikasyonlarla kullanımı sırasında ciddi istenmeyen etkileri tanımlanmamıştır.

In vitro çalışmalarda SARS-CoV-2’ye karşı yüksek konsantrasyonlarda etkili olabilen favipiravirin COVID-19 tedavisindeki dozunun da özellikle ağır olgularda olmak üzere gripte

uygulanandan daha yüksek ve daha uzun süreli olması akılcıdır, ancak kesin bir sonuca varabilmek için bu konuda da ek çalışmalar gereklidir.

REMDESIVIR (GS-5734)

Adenozin bir nükleozid analogu olan remdesivir 2014’de Ebola virusu için geliştirilmiştir. Monofosforamidat bir ön ilaçtır, hücre içinde aktif formuna (GS-441524) metabolize olur, RdRp tarafından substrat olarak algılanarak zinciri sonlandırır. Koronavirüslerde bulunan ve viral doğrulama okuması (proof reading) yapan eksonükleazlara dirençlidir, ancak in vitro bir çalışmada ExoN’u olmayan suşlarda daha etkili olduğu, virusun bu geninde mutasyonla remdesivir direnci olabileceği ve yüksek dozlarla bu dirençle başa çıkılabileceği gösterilmiştir (Agostini, M.L., 2020).

Geniş spektrumlu bir anti-viral olup Ebola ve Marburg gibi filovirüslere, Nipah, Hendra ve RSV gibi paramiksovirüslere ve koronavirüslerin hepsine in vitro etkilidir. SARS-CoV, MERSCoV ve SARS-CoV-2’ye 0.09 µM, 0.18 µM ve 0.77 µM gibi düşük EC seviyelerinde etkili bulunmuştur (Agostini, M.L., 2020; Amirian, E.S, 2020).

Tablo 4. Remdesivirin dozu ve diğer özellikleri

Dozu, veriliş yolu	1.gün: 200mg, IV 2-5. (veya 10.gün): 100 mg/gün, IV, 30-120 dk infüzyonla
Gebede kullanımı	Yarar/zarar gözetilerek kullanılmalı
Çocukta kullanımı	Evet (5mg/kg yükleme, 2.5 mg/kg idame)
Böbrek yetmezliğinde doz ayarı	Tecrübe az, GFR≥30 ml/dk olanlarda doz ayarı önerilmez, <30ml/dk olanlarda kullanılmamalı
Karaciğer yetmezliğinde doz ayarı	Bilinmiyor, AST/ALT>X5 ise başlanmamalı, tedavi sırasında olursa kesilmeli
İstenmeyen etkileri	Karaciğer enzimlerinde artış

Remdesivirin ilk geçiş hepatik ekstraksiyonu yüksek olması nedeniyle oral biyoyararlanımının düşük olması beklenmektedir. Sulfobutileter-siklodekstrin (SBECD)’le formüle edilmiştir. SBECD’nin orta-ağır böbrek yetmezliğinde birikerek renal vakuolasyona yol açabildiği

gösterilmiş olduğundan klirensi <30 ml/dk olanlarda ve diğer SBECD içeren ilaçlarla birlikte verilirken dikkat edilmelidir (Sheahan, T.P, 2020). Remdesivirin dozu, istenmeyen ilaç etkileri gibi diğer özellikleri Tablo 4’de verilmiştir.

Remdesivirin in vivo fare/makak modellerinde MERS’e karşı profilaktik ve terapötik etkisi gösterilmiştir. In vivo fare modelinde SARS’a karşı, profilaktik ve erken başlanması halinde terapötik etkisi gösterilmiştir (Amirian E.S., 2020).

Remdesivirin in vivo makak modelinde SARS-CoV-2 ‘ye etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada 12 makak SARS-CoV-2 ile infekte edildikten sonra 12 saat içinde altısına remdesivir, altısına placebo verilmiş, remdesivir alanlarda dispne, takipne, akciğerlerde lezyon gelişimi ve virus yükü belirgin olarak daha düşük bulunmuştur. Bu veriler remdesivirin erken başlanması gerektiğini düşündürmektedir (Williamson, B.N., 2020).

Covid-19’un Antiviral Tedavisinde Remdesivir Kullanımı Konusunda Yapılmış Klinik Çalışmalar

Randomize Kontrollü Klinik Çalışmalar

Remdesivirin COVID-19’da etkinliğini araştıran Çin’de yapılmış ilk RKC’de ağır pnömonisi ($O_2\text{sat} < \%94$, $paO_2/FiO_2 < 300$) ve semptomlarının süresi ≤ 12 gün olan, 237 doğrulanmış COVID-19 olgusunda remdesivir (158 hasta) veya plasebo (79 hasta) ve aynı zamanda lopinavir–ritonavir, interferon ve kortikosteroidler verilmiştir. Bu çalışmada klinik iyileşme süresi, 28 günlük mortalite ve istenmeyen ilaç etkisi oranlarının gruplar arasında fark göstermediği, aynı şekilde üst ve alt solunum yolu örneklerindeki viral yükün de gruplar arasında benzer olduğu bildirilmiştir (Wang, Y., 2020). Remdesivirle ilgili ikinci RKC 1063 doğrulanmış ağır COVID-19 olgusunda ABD’de yapılmıştır. Bu çalışmada olguların 538’ine remdesivir, 521’ine ise plasebo uygulanmış; klinik iyileşme süresinin remdesivir grubunda 11, plasebo grubunda 15 gün, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir ($p < 0.001$). Mortalite oranı da remdesivir grubunda daha düşük olmakla birlikte (%7.1’e %11.9) aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p = 0.059$) (Beigel, J.H., 2020).

Bu çalışmanın verilerinin açıklanmasından sonra ABD FDA, ağır olası/doğrulanmış COVID-19 hastaları için ($SpO_2 \leq \%94$) remdesivire acil kullanım onayı vermiş, tedavi süresinin entübe olanlarda 10 gün, olmayanlarda beş gün olabileceğini bildirmiştir. Arkasından Amerikan Ulusal COVID-19 Rehberi'nde de remdesivir COVID-19 tedavisinde aynı indikasyonlarla yerini almıştır (National Institute of Health, 2020).

COVID-19'da uygun remdesivir tedavi süresini belirlemek üzere 397 hastada yapılan bir çalışmada, beş veya 10 gün remdesivirle tedavi edilen hastalarda klinik sonuçlar ve istenmeyen ilaç etkileri açısından fark görülmemiştir (Gilead Sciences, Inc, 2020).

Son olarak ABD, Avrupa, Asya'da O₂ ihtiyacı olmayan pnömonili doğrulanmış COVID-19 tanılı 584 hastada yapılmış çok merkezli RKC'de, hastalar beş gün remdesivir (197), 10 gün remdesivir (199) ve standard bakım (200) alacak şekilde randomize edilmiştir. Onbirinci gündeki klinik durum standard grupla karşılaştırıldığında beş gün remdesivir alan grupta belirgin olarak daha iyiyken, 10 gün remdesivir alan grupta farklı bulunmamıştır (p sırasıyla 0.02 ve 0.18). Mortalite ve istenmeyen ilaç etkileri gruplar arasında benzer bulunmuştur (Spinner, C.D., 2020).

Sonuç

Remdesivir SARS-CoV-2'ye karşı in vitro ve in vivo hayvan deneylerinde oldukça etkili bulunmuş, 1647 COVID-19 hastasını içeren 2 RKC'de klinik sonuçlara bazı olumlu etkisi gösterilmiş, 237 hasta içeren bir RKC'de ise klinik sonuçlara herhangi bir olumlu etkisi gösterilmemiştir. Ek klinik çalışma sonuçları gereklidir.

Remdesivirin COVID-19 sırasında kullanımı sırasında ciddi istenmeyen etkisi bildirilmemiştir.

Tüm veriler bir arada değerlendirildiğinde remdesivirin orta/ağır seyirli COVID-19 pnömonilerinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Yeni klinik çalışma sonuçlarına göre kullanım indikasyonları tekrar değerlendirilmelidir.

COVID-19'UN ANTİVİRİAL TEDAVİSİNDE PROTEAZ İNHİBİTÖRLERİ

Koronavirusların ana proteazı çok iyi korunmuş olup, SARS-CoV-2'nin ana proteazı, SARS'inkiyle %96 benzerlik göstermektedir. Koronavirus proteazı, virus konak hücre sine girdikten sonra sentezlenen poliproteini parçalayarak yapısal olmayan (RNA polimeraz, eksonükleaz vb) proteinlerinin oluşmasını sağlar. Bu nedenle virus çoğalmasında kritik bir rolü vardır ve SARS-CoV-2 için için potansiyel ilaç hedefi olarak önerilmiştir (Xu, Z., 2020; McKee, D.L., 2020)

COVID-19 tedavisi amacıyla en yaygın kullanılan proteaz inhibitörü, HIV infeksiyonunun tedavisinde uzun yıllardan beri kullanılmakta olan lopinavir/ritonavir olmuştur.

LOPINAVİR/RİTONAVİR

Lopinavir, booster olarak yer alan ritonavirle birlikte HIV tedavisinde kullanılan bir proteaz inhibitörüdür. Daha önce yapılmış in vitro çalışmalarda, lopinavir/ritonavirin kabul edilebilir EC50 seviyeleriyle SARS-CoV'a etkili olduğu, ribavirinle kombine edildiğinde sinerjik etkinlik gösterdiği bildirilmiştir. Vero-E6 hücrelerinde yapılan çalışmalarda lopinavir/ritonavirin SARS-CoV-2'ye 26.63µM'lük EC50 seviyesiyle etkili olduğu gösterilmiştir (Choy, K.T., 2020). Hayvan deneylerinde MERS ve SARS'a etkili olduğu (Chan, J.F.W., 2015), MERS ve SARS hastalarında yapılmış bazı gözlemsel çalışmalarda da çeşitli klinik sonuçlara olumlu etkisinin görüldüğü (Chan, K.S.,2003; Chu, C.M., 2004), MERS'te temas sonrası profilakside etkili olabileceği bildirilmiştir (Park, S.Y., 2019; Yao, T.T., 2020).

COVID-19'un Antiviral Tedavisinde Lopinavir/ritonavir Kullanımı Konusunda Yapılmış Klinik Çalışmalar

Randomize Kontrollü Klinik Çalışmalar

Çin'de 86 hafif/orta doğrulanmış COVID-19 olgusunda yapılmış bir RKÇ'de, 34 hasta lopinavir-ritonavir, 35 hasta arbidol, 17 hastaysa antiviral tedavi verilmeyecek şekilde randomize edilmiş; viral klirens süresi, klinik tabloda ağırlaşma oranları, yedinci günde ateşsiz olma ve BT'de düzelme oranları gruplar arasında benzer bulunmuştur (Li, Y., 2020).

Çin’de 199 doğrulanmış ağır pnömonili COVID-19 hastasında yapılmış bir diğer RKÇ’de ise 99 hastaya standard tedaviye ek olarak Lop/r, 100’ü ise sadece standard tedavi verilmiş, klinik iyileşme süresi gruplara arasında benzer (HR1.24; %95 [CI], 0.90-1.72) bulunmuştur. 28 günlük mortalite Lop/r grubunda (%19.2), kontrol grubundan (%25) (-5.8 yüzdellik azalma, %95 CI-17.3-5.7) daha düşük olarak birlikte aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Farklı dönemlerde viral RNA belirlenme oranları da iki grupta benzer bulunmuştur. İlk 12 günde tedavi verilebilenler ayrı değerlendirildiğinde klinik iyileşme Lop/r grubunda daha hızlı olmuş (16 güne karşılık 17 gün) ve mortalitenin de daha belirgin olarak azaldığı (%19’a karşılık %27) görülmüştür. Lop/r grubunda gastrointestinal istenmeyen etkiler daha fazla görülürken ciddi istenmeyen etki görülmemiş, hastaların %13.8’inde Lop/r’nin istenmeyen etkileri nedeniyle tedavi erkenden sonlandırılmıştır (Cao, B., 2020).

Bu çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde, Lop/r grubunda mortalitenin daha az görülmesinin önemli olabileceği, Lop/r’nin hastalığın erken dönemlerinde başlanmasının daha akılcı olabileceği, Lop/r’nin SARS-CoV-2’yi inhibe eden konsantrasyonlarının göreceli yüksek olması nedeniyle sinerjik kombinasyonların akılcı olabileceği düşünülmüştür (Baden, L.R., 2020).

Hong-Kong’da izlenmiş 127 doğrulanmış COVID-19 olgusunda yapılmış bir diğer RKÇ’de 34 hastaya tek başına Lop/r, 34 hastaya ise Lop/r, interferin-beta-1b ve ribavirin kombinasyonu verilmiştir. Tedavi başlama süresi semptomların başlangıcından itibaren ortalama beş gün, tedavi süresi ise 14 gün olan bu çalışmada, kombinasyon grubunda viral klirens süresi (7’ye karşılık 12 gün, p=0.010), NEWS skorunun sıfır olma süresi (4’e karşılık 8 gün, p<0.001) ve toplam hastanede yatış süresi (dokuza karşı 14.5 gün, p=0.16) daha kısa, üçüncü gündeki SOFA skoru da daha düşük (0’a karşı 1, p=0.010) bulunmuştur. Tedavinin semptomlardan sonraki ilk yedi günden önce başlanması halinde tüm sonuçların geç başlananlardan daha iyi olduğunun bildirildiği bu çalışmada istenmeyen ilaç etkileriyle genellikle bulantı ve ishal üzere gruplar arasında benzermiş (%48 vs %49) (Hung, I.F.N., 2020).

ABD/IDSA COVID-19 Tedavi Rehberi’nde, Lop/r’in sadece klinik çalışmalar kapsamında kullanılması, kesin bir yargıda bulunabilmek için ek çalışmalara gereksinim olduğu vurgulanmıştır (Bhimraj, A., 2020).

Sonuç

COVID-19 tedavisinde Loinavir/ritonavirin etkinliğini araştıran 86 hasta içeren bir RKÇ'de bu ajanın etkisiz olduğu, 199 hasta içeren bir RKÇ'de bazı olumlu etkilerinin olabileceği, birinde ise ribavirin ve interferonla kombine kullanılması halinde olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Bu klinik çalışmaların genellikle az olgu sayılı ve plasebo kontrollü olmadığı görülmüş, ek çalışmaların gerekli olduğu dşnlmştir.

Lopinavir/ritonavirin SARS-CoV-2 zerine etkisini araştıran in vitro çalışma sayısı azdır, sonuçlar yetersizdir, ek çalışmalar gereklidir.

Lopinavir/ritonavirin COVID-19 tedavisinde, özellikle kombinasyon rejiminin bir parçası olarak klinik çalışmalar içinde yer alacak şekilde kullanılması dşnlebilir.

COVID-19 salgının başlamasından itibaren geçen 8 aylık süreçte etkinliği kesin olarak gösterilmiş bir antiviral halen yoktur. Bu amaçla yapılan klinik çalışmalarda en çok incelenen ve tedavide yeniden konumlandırılarak (repurposing) kullanılan ajanlar, etkili tedavi bulunması konusunda zaman kaybına neden olmuş olabilir. SARS-CoV-2'ye özgü yeni antivirallere acilen gereksinim vardır, mevcut kaynakların yeni ajanların araştırılmasına, geliştirilmesine ve çalışılmasına ayrılması en akılcı yaklaşımdır.

KAYNAKLAR

- 1) Agostini ML, Andres EL, Sims AC, *et al.* Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio.* 2018; 9 (2): e00221-18.
- 2) Amirian ES, Levy JK. Current knowledge about the antivirals remdesivir (GS-5734) and GS-441524 as therapeutic options for coronaviruses. *One Health.* 2020; 9: 100128.
- 3) Arshad A, Kilgore P, Chaudhry ZS, *et al.* Treatment with Hydroxychloroquine, Azithromycin, and Combination in Patients Hospitalized with COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2020; 97: 396-403.
- 4) Axfors C, Schmitt AM, Janiaud P, *et al.* Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine 2 in COVID-19: an international collaborative meta-analysis of randomized trials. *medRxiv.* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.16.20194571>.

- 5) Baden LR, Rubin EJ. Covid-19—The search for effective therapy. *N Engl J Med*. 2020; 382 (19): 1851-2.
- 6) Barlow A, Landolf KM, Barlow B, *et al*. Review of emerging pharmacotherapy for the treatment of coronavirus disease 2019. *Pharmacotherapy*. 2020; 40 (5): 416-37.
- 7) Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, *et al*. Remdesivir for the treatment of Covid-19 — Preliminary report. *N Engl J Med*. 2020; NEJMoa2007764.
- 8) Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, *et al*. Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020; ciaa478.
- 9) Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, *et al*. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383 (6): 517-25.
- 10) Cai Q, Yang M, Liu D, *et al*. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering*. 2020; 10.1016/j.eng.2020.03.007.
- 11) Cao B, Wang Y, Wen D, *et al*. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382 (19): 1787-99.
- 12) Catteau L, Dauby N, Montourcy M, *et al*. Low-dose hydroxychloroquine therapy and mortality in hospitalized patients with COVID-19: a nationwide observational study of 8075 participants. *Int J of Antimicrob Agents*. 2020; 56 (4): 106144.
- 13) Castelnovo AD, Costanzo S, Antinori A, Berselli N, Blandi L, Bruno R, *et al*. Use of hydroxychloroquine in hospitalised COVID-19 patients is associated with reduced mortality: findings from the observational multicentre Italian CORIST study. *Eur J Intern Med*. 2020; S0953-6205(20)30335-6.
- 14) Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, *et al*. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. *N Eng J Med*. 2020; NEJMoa2019014.
- 15) Chen J, Liu D, Liu L, *et al*. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *Journal of Zhejiang University*. 2020; 49 (2): 215-9.
- 16) Chen Z, Hu J, Zhang Z, *et al*. Efficacy of hydrochloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized trial. *medRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>.
- 17) Chen L, Zhang ZY, Fu JG, Feng ZP, Zhang SZ, Han QY, *et al*. Efficacy and safety of chloroquine or hydroxychloroquine in moderate type of COVID-19: a prospective open-label randomized controlled study. *medRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.19.20136093>.
- 18) Chen C, Huang J, Cheng Z, *et al*. (2020). Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial [online]. *medRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>.
- 19) Chan JF, Yao Y, Yeung ML, *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 (12):1904-13.

- 20) Chan KS, Lai ST, Tsui E, *et al.* Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J.* 2003; 9 (6): 399-406.
- 21) Choy KT, Wong AY, Kaewpreedee P, *et al.* Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Res.* 2020; 178: 104786. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104786.
- 22) Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, *et al.* Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004; 59 (3): 252–6.
- 23) Coomes EA, Haghbayan H. Favipiravir, an antiviral for COVID-19? *J Antimicrob Chemother.* 2020; 75 (7): 2013–2014.
- 24) Du YX, Chen XP. Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. *Clin Pharmacol Ther.* 2020; 108 (2): 242-7.
- 25) Esper RB, da Silva RS, Oikawa FT, Castro MM, Razuk-Filho A, *et al.* Empirical treatment with hydroxychloroquine and azithromycin for suspected cases of COVID-19 followed-up by telemedicine. <https://pgibertie.files.wordpress.com/2020/04/2020.04.15-journal-manuscript-final.pdf>.
- 26) Fan J, Xinyuan X, Liu J, *et al.* Connecting hydroxychloroquine in vitro antiviral activity to in vivo concentration for prediction of antiviral effect: a critical step in treating COVID-19 patients. *Clin Infect Dis.* 2020; ciaa623.
- 27) Favipiravir Observational Study Group, 2020. Preliminary Report of the Favipiravir Observational Study in Japan (2020/5/15). https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_en_200529.pdf
- 28) Fiolet A, Guihur A, Rebeaud M, *et al.* Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020; S1198-743X(20)30505-X.
- 29) Food and Drug Administration, 2020 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. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>.
- 30) Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2017; 93 (7): 449-63.
- 31) Geleris J, Sun Y, Platt J, *et al.* Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Eng J Med.* 2020; 382 (25): 2411-8.
- 32) Gilead Sciences, Ic, 2020. <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/4/gilead-announces-results-from-phase-3-trial-of-investigational-antiviral-remdesivir-in-patients-with-severe-covid-19>
- 33) Glenmark Pharmaceuticals Ltd. Glenmark announces top-line results from phase 3 clinical trial of favipiravir in patients with mild to moderate COVID-19. 2020.

<https://www.glenmarkpharma.com/sites/default/files/Glenmark-Announces-Top-Line-Results-From-Phase-3%20-Clinical.pdf>.

- 34) Favipiravir Observational Study Group. Preliminary Report of the Favipiravir Observational Study in Japan (2020/5/15).
https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_en_200529.pdf.
- 35) Guérin V, Lévy P, Thomas JL, *et al.* Azithromycin and hydroxychloroquine accelerate recovery of outpatients with mild/moderate COVID-19. *Preprints*. 2020. doi:10.20944/preprints202005.0486.v1.
- 36) Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020; 181 (2): 271-80.e8.
- 37) Hoffmann H, Mösbauer K, Hofmann-Winkler H, *et al.* Chloroquine does not inhibit infection of human lung cells with SARS-CoV-2. *Nature*. 2020; 10.1038/s41586-020-2575-3.
- 38) Karlsen APH, Wiberg S, Laigaard J, *et al.* A systematic review of trial registry entries for randomized clinical trials investigating COVID-19 medical prevention and treatment. *PLoS One*. 2020; 15 (8): e0237903.
- 39) Horby PW, Landray MJ, RECOVERY Collaborative Group. effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19: preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. *medRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.15.20151852>.
- 40) Huang M, Tang T, Pang P, *et al.* Treating COVID-19 with Chloroquine. *J Moll Cell Biol*. 2020; 12 (4): 322-5.
- 41) Huang M, Li M, Xiao F, *et al.* Preliminary evidence from a multicenter prospective observational study of the safety and efficacy of chloroquine for the treatment of COVID-19. *medRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.26.20081059>.
- 42) Hung IF, Lung KC, Tso EY, *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 (10238): 1695–704.
- 43) Ip A, Berry DA, Hansen E, *et al.* Hydroxychloroquine and tocilizumab therapy in COVID-19 patients – An observational study. *PLoS One*. 2020; 15 (8): e0237693.
- 44) Ivashchenko AA, Dimitriev KA, Vostokova NV, *et al.* AVIFAVIR for treatment of patients with moderate COVID-19: interim results of a phase II/III multicenter randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2020; ciaa1176.
- 45) Lagier JC, Million M, Gautret P, *et al.* Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: a retrospective analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020; 36: 101791.
- 46) Li Y, Xie W, Lin W, *et al.* Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol in adult patients with mild/moderate COVID-19: an exploratory randomized controlled trial. *Med (N Y)*. 2020; 10.1016/j.medj.2020.04.001
- 47) Liu J, Cao R, Xu M, *et al.* Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. 2020; 6: 16.
- 48) Liverpool Drug Interaction Group. Experimental COVID-19 Therapies-Dose recommendations for patients with renal impairment. Experimental COVID-19 Therapies-Dose recommendations for patients with hepatic impairment. Interactions with

Experimental COVID-19 Antiviral Therapies. <https://www.covid19-druginteractions.org/prescribing-resources>

- 49) Lou Y, Liu L, Qui Y. Clinical outcomes and plasma concentrations of baloxavir marboxil and favipiravir in COVID-19 patients: an exploratory randomized, controlled trial. *medRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.29.20085761>
- 50) Lu CC, MY, Chen, Chang YL. Potential therapeutic agents against COVID-19: what we know so far. *J Chin Med Assoc*. 2020; 83 (6): 534-6.
- 51) Madelain V, Nguyen TH, Olivo A, *et al*. Ebola Virus Infection: Review of the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Drugs Considered for Testing in Human Efficacy Trials. *Clin Pharmacokinet*. 2016; 55 (8): 907-23.
- 52) Madelain V, Oestereich L, Graw F, *et al*. Ebola virus dynamics in mice treated with favipiravir. *Antiviral Res*. 2015; 123:70-7.
- 53) Mahévas M, Tran VT, Roumier M, *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.
- 54) Maisonnasse P, Guedi J, Contreas V, *et al*. Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates. *Nature*. 2020; 10.1038/ s41586-020-2558-4.
- 55) Mallapaty S. How deadly is the coronavirus? Scientists are close to an answer. *Nature*. 2020; 582 (7813): 467-8.
- 56) Malik S, Gupta A, Zong X, Rasmussen TP, Manautou JE, Bahal R. Emerging therapeutic modalities against COVID-19. *Pharmaceuticals*. 2020; 13 (8): 188.
- 57) McKee DL, Sternberg A, Stangeb U, Lauferc S, Naujokatd C. Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19. *Pharmacol Research*. 2020; 157: 104859
- 58) Membrillo FJ, Ramírez-Olivencia G, Estébanez M, *et al*. Early hydroxychloroquine is associated with an increase of survival in COVID-19 patients: an observational study. *Preprints*. 2020. doi: 10.20944/preprints202005.0057.v1
- 59) Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, *et al*. Hydroxychloroquine for early treatment of adults with mild Covid-19: a randomized- controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2020; ciaa100929.
- 60) Mitjà O, Corbacho M, G-Beiras C, *et al*. Hydroxychloroquine alone or in combination with Cobicistat-boosted Darunavir for treatment of mild Covid-19: a cluster-randomized clinical trial. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3615997.
- 61) Mitjà O, Ubals M, Corbacho-Monné M, *et al*. A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Prevention 1 of Covid-19 Transmission and Disease. *medRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.20.20157651>.
- 62) National Institute of Health. 2020. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-halts-clinical-trial-hydroxychloroquine>.
- 63) National Institute of Health, USA. COVID-19 Treatment Guidelines. 2020. <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>.
- 64) Nguyen LS, Dolladille C, Drici MD, *et al*. Cardiovascular Toxicities Associated With Hydroxychloroquine and Azithromycin An Analysis of the World Health Organization Pharmacovigilance Database. *Circulation*. 2020;142 (3): 303–5.
- 65) Park SY, Lee JS, Son JS, *et al*. Post-exposure prophylaxis for Middle East respiratory syndrome in healthcare workers. *J Hosp Infect*. 2019; 101 (1): 42-6.

- 66) Rattanaumpawan P, Jirajariyavej S, Lerdlamyong K, Palavutitotai N, Saiyarin J. Real-world experience with favipiravir for treatment of COVID-19 in Thailand: results from a multi-center observational study. *medRxiv*. 2020. doi: doi.org/10.1101/2020.06.24.20133249
- 67) Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, *et al.* Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA*. 2020; 323 (24): 2493-502.
- 68) Schrezenmeie E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020; 16 (3): 155- 66.
- 69) Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, *et al.* Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020; 11: 222.
- 70) Shirato K., Kawase M, Matsuyama S. Wild-type human coronaviruses prefer cell-surface TMPRSS2 to endosomal cathepsins for cell entry. *Virology*. 2018; 517: 9-15.
- 71) Sbidian E, Josse J, Lemaitre G, *et al.* Hydroxychloroquine with or without azithromycin and in-hospital mortality or discharge in patients hospitalized for COVID-19 infection: a cohort study of 4,642 in-patients in France. *medRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.16.20132597>.
- 72) Shannon A, Selisko B, Le N, *et al.* Favipiravir strikes the SARS-CoV-2 at its Achilles heel, the RNA polymerase. *bioRxiv*. 2020; 2020.05.15.098731.
- 73) Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, *et al.* Hydroxychloroquine in nonhospitalized adults with early COVID-19: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2020; M20-4207.
- 74) Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, *et al.* Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020; 324 (11): 1048-1057.
- 75) Stevenson A, Kirresh A, Conway S, WhiteL, Ahmad M, Little C. Hydroxychloroquine use in COVID-19: is the risk of cardiovascular toxicity justified? *Open Heart*. 2020;7 (2): e001362.
- 76) Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020; 369: m1849.
- 77) Valle C, Martin B, Touret F, *et al.* Drugs against SARS-CoV-2: what do we know about their mode of action? *Rev Med Virol*. 2020; e2143.
- 78) Wang M, Cao R, Zhang L, *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020; 30: 269- 71.
- 79) Wang Y, Zhang D, Du G, *et al.* Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020; 395 (10236): 1569–78.
- 80) Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, *et al.* Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *bioRxiv*. 2020; 2020.04.15.043166.
- 81) World Health Organisation. WHO discontinues hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir treatment arms for COVID- 19. 2020. <https://www.who.int/news-room/detail/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>.
- 82) Xu Z, Peng C, Shi Y, *et al.* Nelfinavir was predicted to be a potential inhibitor of 2019-nCov main protease by an integrative approach combining homology modelling, molecular docking and binding free energy calculation. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.27.921627v1.full.pdf>.

- 83) Yao X, Ye F, Zhang Z, Cui C, *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 (15): 732-9.
- 84) Yao TT, Qian JD, Zhu Y, Wang Y, Wang GQ. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus—A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J Med Virol.* 2020; 92 (6): 556-63.
- 85) Yu B, Li C, Chen P, *et al.* Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19. *medRxiv.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.27.20073379>.