

ÇOCUKLARDA COVID-19 HASTALIĞINDA TEDAVİ

14. BÖLÜM

Sümeyye ÇELİKER¹

GENEL YAKLAŞIMLAR

Pediyatrik COVID-19 enfeksiyonuna yönelik tedaviler ile ilgili, halen kanıt düzeyi yeterli bilimsel veri bulunmamaktadır. Bu nedenle pediyatrik COVID-19 tedavi önerileri yetişkin tabanlı çalışmalar dikkate alınarak ve çocuk hastanın kliniğine göre planlanmaktadır. Yetişkin hastalardan daha iyi bir seyre sahip olan çocuk hastalar çoğunlukla ileri tıbbi destekleyici bakım ve tedaviye ihtiyaç duymamaktadırlar.

Dünya genelinde ve ülkemizde pediyatrik vakalar değerlendirildiğinde elde edilen bilgiler, sadece destek tedavi yaklaşımlarının birçok vakada yeterli olduğunu göstermektedir. Orta ve ağır kliniği olan, hastane yatışı gereken hastalarda tedavi ise; solunum yetmezliği, septik şok ve çoklu organ yetmezliği gelişmesi durumunda ileri tedavi hizmetleri, komplikasyonların destekleyici bakımından oluşmaktadır. Farmakolojik tedavi ise antiviral tedaviler, bağışıklık sistemi üzerinde etkinliği olan tedaviler, antitrombotik tedaviler ve destek tedaviler olarak sınıflandırılabilir.

Halen insan ve hayvan denekler üzerinde çok sayıda antiviral molekül, immün modülatör ilaçlar ve potansiyel destek tedaviler üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Virüsün tüm dünyaya hızla yayılımı ve diğer solunum yolu virüslerine nazaran yüksek mortalitesi, kısa sürede etkin tedaviler ortaya koymayı gerektirmektedir ki bu oldukça karmaşık bir süreçtir. Birçok merkezde halen çalışmalar devam etmekte ve çoğu ülke COVID-19 için ulusal tedavi kılavuz ve önerileri bulunmaktadır. Ülkemizde kullanılan çocukluk çağında tedavide kullanılabilecek ilaçlar ve uygulama dozları **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

¹ Uzm. Dr. Abdülkadir Yüksel Devlet Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, sümeyyekilinc@hotmail.com

Henüz çeşitli tedavi seçeneklerinin klinik etkinliğini karşılaştıran hiçbir çalışma yoktur. Tedaviler öncelikle destekleyici bakım ve altta yatan inflamatuvar süreci baskılamaya yönelik bakımdan oluşmaktadır.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın Covid-19 Çocuk Hasta Yönetimi ve Tedavisine yönelik hazırladığı kılavuzda MIS-C olgularında destekleyici önlem ve tedavi önerileri şunları içermektedir: ⁽³⁶⁾

- 1- Hastanın son üç ay içerisinde antibiyotik kullanım hikayesi ve altta yatan bir başka hastalığının varlığına göre değişebilmekle birlikte, seftriakson, vankomisin başlanılmalıdır. Vankomisin yerine klindamisin de bölgenin özelliklerine göre tercih edilebilir.
- 2- MIS-C olgularında miyokard tutulumu yüksek oranda bildirildiğinden kardiyak enzimler, EKG ve ekokardiyografik inceleme ile birlikte kardiyak monitörizasyon tedavinin kilit noktasını oluşturur. Sıvı ve elektrolit desteği yapılırken eşlik edebilecek miyokardit tablosu göz önüne alınarak sıvı resüsitasyonunda dikkatli olunmalıdır.
- 3- Kawasaki kriterlerini (klasik ya da inkomplet) karşılayan olgularda IVIG (2 gr/kg) ve aspirin (50-80 mg/kg/g) tedavileri başlanmalıdır.
- 4- Literatürde yine adolesan yaş grubunda solunum dışı semptomlar ile başvurup hızlıca MIS-C klinik ve laboratuvar bulguları geliştiren olguda IL-1 reseptör antagonisti (anakinra) tedavisi ile başarılı sonuç bildirilmiştir. COVID-19 sitokin fırtınasında klinik çalışmaların çoğu IL-6 blokajını araştırmasına rağmen, nötropeni, karaciğer enzimi yükselmesi ve hipertrigliseridemi gibi yan etkilerin daha az görüldüğü anakinra tedavisinin tercih edildiği belirtilmiştir.

KAYNAKÇA

1. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. JAMA. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32282022>.
2. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. J Heart Lung Transplant. 2020;39(5):405-407. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32362390>.
3. Lo MK, Jordan R, Arvey A, Sudhamsu J, Shrivastava-Ranjan P, Hotard AL, ve diğerleri. (Mart 2017). "GS-5734 and its parent nucleoside analog inhibit Filo-, Pneumo-, and Paramyxoviruses". Scientific Reports. 7 (1). s. 43395. Bibcode:2017NatSR...743395L. doi:10.1038/srep43395. PMC 5338263 \$2. PMID 28262699.
4. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, ve diğerleri. (Haziran 2017). "Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses". Science Translational Medicine. 9 (396). ss. eaal3653. doi:10.1126/scitranslmed.aal3653. PMC 5567817 \$2. PMID 28659436.
5. Horby P, Landray M. Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19 (RECOVERY Trial).

- Oxford University News Release. Available at https://www.recoverytrial.net/files/recovery_dexamethasone_statement_160620_v2final.pdf. June 16, 2020; Accessed: June 17, 2020.
6. FDA. Fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of remdesivir (GS-5734™). [fda.gov](https://www.fda.gov/media/137566/download). Available at <https://www.fda.gov/media/137566/download>. May 1, 2020; Accessed: May 1, 2020.
 7. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al; HKU/UCH SARS Study Group. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004;59(3):252-256. doi:10.1136/thorax.2003.012658PubMedGoogle ScholarCrossref
 8. Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(8):4875-4884. doi:10.1128/AAC.03011-14PubMedGoogle ScholarCrossref
 9. Yao TT, Qian JD, Zhu WY, 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. [published online February 27, 2020]. *J Med Virol*. 2020. doi:10.1002/jmv.25729PubMedGoogle Scholar
 10. Chan KS, Lai ST, Chu CM, 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.PubMedGoogle Scholar
 11. Emerge Health enters a Collaboration with Hemispherx for the Commercialization of Ampligen® for CFS in Australia and New Zealand. 12 March 2015. Available from www.emergehealth.com.au/News/ampligen%20press%20release%20march%202015.pdf [Accessed 27 April 2020]
 12. Available from <https://finance.yahoo.com/news/aim-immunotech-drug-ampligen-tested103000673.html> [Accessed 27 April 2020]
 13. 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):449-463. doi:10.2183/pjab.93.027PubMedGoogle ScholarCrossref
 14. Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. [published online March 20, 2020]. *J Antimicrob Chemother*. 2020;dkaa114. doi:10.1093/jac/dkaa114PubMedGoogle Scholar
 15. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents*. Published online March 11, 2020.
 16. Kalil AC. Treating COVID-19—off-label drug use, compassionate use, and randomized clinical trials during pandemics. *JAMA*. Published March 24, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4742 ArticlePubMedGoogle Scholar
 17. Interview with David Juurlink. Coronavirus (COVID-19) update: chloroquine/hydroxychloroquine and azithromycin. *JAMA*. March 24, 2020. Accessed April 3, 2020. <https://edhub.ama-assn.org/jn-learning/audio-player/18337225>Google Scholar
 18. Recovery Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 - preliminary report. *N Engl J Med*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32678530>.
 19. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32876694>.
 20. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Jun 3.
 21. Liu STH, Lin HM, Baine I, Wajnberg A, Gumprecht JP, Rahman F, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A matched control study. *medRxiv*. 2020 May 22.

22. Campins L, Boixeda R, Perez-Cordon L, Aranega R, Lopera C, Force L. Early tocilizumab treatment could improve survival among COVID-19 patients. PubMed: <https://pubmed.gov/32456769> . Full-text: <https://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=15835>
23. Capra R, De Rossi N, Mattioli F, et al. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur J Intern Med.* 2020 May 13. PubMed: <https://pubmed.gov/32405160> . Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.009>
24. McKee S. Positive early data from siltuximab COVID-19 trial. 2nd April 2020. http://www.pharmatimes.com/news/positive_early_data_from_siltuximab_covid-19_trial_1334145
25. Anakinra (Kineret) Prescribing Information. Food and Drug Administration. 2012. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/103950s5136lbl.pdf. Accessed April 8, 2020.
26. Huet T, Beaussier H, Voisin O, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatology.* 2020;2(7):e393-e400. Available at: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanrhe/PIIS2665-9913\(20\)30164-8.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanrhe/PIIS2665-9913(20)30164-8.pdf).
27. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, 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 Rheumatology.* 2020;2(6): e325-e331. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913\(20\)30127-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(20)30127-2/fulltext).
28. Aouba A, Baldolli A, Geffray L, et al. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. *Ann Rheum Dis.* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32376597>.
29. Thachil, J., Tang, N., Gando, S., Falanga, A., Cattaneo, M., Levi, M., Clark, C. and Iba, T. (2020), ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*, 18: 1023-1026. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>
30. Wei XB, Wang ZH, Liao XL, et al. Efficacy of vitamin C in patients with sepsis: an updated meta-analysis. *Eur J Pharmacol.* 2020;868:172889. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31870831>.
31. Fisher BJ, Seropian IM, Kraskauskas D, et al. Ascorbic acid attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Crit Care Med.* 2011;39(6):1454-1460. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21358394>.
32. Science M, Maguire JL, Russell ML, Smieja M, Walter SD, Loeb M. Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of upper respiratory tract infection in children and adolescents. *Clin Infect Dis.* 2013;57(3):392-397. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23677871>.
33. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017;356:i6583. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28202713>.
34. Amrein K, Schnedl C, Holl A, et al. Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITdAL-ICU randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(15):1520-1530. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25268295>.
35. National Heart Lung and Blood Institute PCTN, Ginde AA, et al. Early high-dose vitamin D3 for critically ill, vitamin D-deficient patients. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2529-2540. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31826336>.
36. T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI; COVID-19 TEDAVİ REHBERİ, Çocuk Hasta Yönetimi ve Tedavi Rehberi; 2020, <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66342/cocuk-hasta-yonetimi-ve-tedavi.html>