

BÖLÜM 14

COVID-19 TEDAVİSİNDE ANTİVİRAL İLAÇLAR: KLİNİK ÇALIŞMALAR IŞIĞINDA GÜNCEL ANTİVİRAL FARMAKOTERAPİ

İpek DUMAN¹
Zahide YILDIZ²

COVID-19 (SARS-COV-2 ENFEKSİYONU)

Yeni Koronavirüs Hastalığı (COVID-19), ilk olarak Çin'in Vuhan Eyaleti'nde 2019 Aralık ayında solunum yolu belirtileri görülen hastalarda yapılan araştırmalar sonucu, 12 Ocak 2020'de tanımlanan bir virüsdür (1). SARS-CoV-2, ciddi akut solunum sendromu (SARS, 2002) ve Ortadoğu solunum sendromundan (MERS, 2012) sonra akut ciddi solunum yolu enfeksiyonlarına yol açan üçüncü koronavirüs olmuştur (2). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) hastalığı "COVID-19" olarak adlandırmış ve 12 Mart 2020'de pandemi ilan etmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) güncel verilerine göre 30 Ocak 2023 itibarıyla bu pandemi sürecinde enfeksiyon yaklaşık 753 milyon kişiye bulaşmış ve yaklaşık 6,9 milyon ölümlle sonuçlanmıştır (3).

Enfeksiyon, enfekte kişinin hapsirması ve öksürmesi ile çıkan damlacıkların solunması ya da bunların kontamine olduğu yüzeylere ve ardından burun, ağız ve gözlere dokunulmasıyla bulaşır; aynı zamanda asemptomatik hastaların da virüsü yayabileceği bildirilmiştir. Virüs ayrıca dışkıda bulunur ve su kaynağının kontaminasyonu ve ardından aerosolizasyon / fekal-oral yolla bulaşma da varsayılmaktadır (4). Zou ve ark. (5) yaptıkları bir araştırmada semptomatik ve asemptomatik hastalarda nazal kavite ve trakeadaki viral yükün karşılaştırılması sonucu herhangi bir fark görülmemiştir; bu da asemptomatik veya minimal semptomatik hastaların bulaşma potansiyelini düşündürür. Japonya'da gerçekleştirilen bir araştırmada asemptomatik bireylerin yaşlı hastalara virüs bulaştırdığı bildirilmiştir. Ayrıca araştırmacılar, enfeksiyonun COVID-19 tanısı alan hastalara daha sonra semptomatik hale dönüşen presemptomatik kişilerden de bulaştığını rapor etmişlerdir (6).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Necmetin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD, ipekduman@yahoo.com.

² Yüksek Lisans Öğrencisi, Necmetin Erbakan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji, zahide-yildiz@yandex.com.

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda inkubasyon süresi 1-14 gün kadardır; ancak hastalık semptomları yaklaşık 5-6 gün içinde ortaya çıkmaktadır (7). Enfekte bireylerde, COVID-19'un en yaygın klinik bulguları ateş, kuru öksürük, miyalji ve dispne olarak belirtilmiştir. Bunların yanında baş ve boğaz ağrısı, burun akıntısı/tıkanıklığı, kusma, diyare gibi daha az yaygın semptomların da bulunabildiği bildirilmiştir (8). Hastaların çoğunun bilgisayarlı tomografi (BT) taramasında, akciğerlerde buzlu cam görüntüsü saptanmaktadır, bazı çalışmalarda konjunktivit de tanımlanmıştır (9).

Sağlık Bakanlığı'nın yayımladığı rehberlere göre, COVID-19 hastalığının güncel tedavisinde; antiviraller, antivirallere ek olarak akut respiratuvar distres sendromu ve sekonder enfeksiyonlar bulunuyorsa antibiyotikler; bunların yanında hiperinflamatuvar durumlarda ise sistemik kortikosteroidler kullanılmaktadır. MAS (Makrofaj Aktivasyonu Sendromu) tablosu gelişen hastalarda kortikosteroid ve tedavilere yeterli yanıt alınmadığı durumda, endikasyon dışı ilaç talebinde bulunarak IL-6 reseptör antagonisti tosilizumab ya da rekombinant insan IL-1 reseptör antikoru anakinra gibi anti-sitokin tedavilerin kullanılması mümkün olabilir. Tosilizumab ya da anakinra tedavilerinin yeterli olmadığı MAS bulguları varlığında Janus Kinaz (JAK) inhibitörleri (ruksolitinib ve diğerleri) de önerilmektedir. COVID-19 hastalığının klinik seyrinde koagülasyon oluşmasını önlemek amacıyla profilaktik olarak düşük molekül ağırlıklı heparin (enoksaparin) uygulanması rehberde yer almıştır (10,11).

Bu bölümde, pandemi sürecinde bu konuda yayımlanmış araştırmaların sonuçları analiz edilerek, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun antiviral tedavisinde kullanılan lopinavir/ritonavir, molnupiravir, remdesivir, ritonavir/nirmatrelvir ve favipiravirin, etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmektedir.

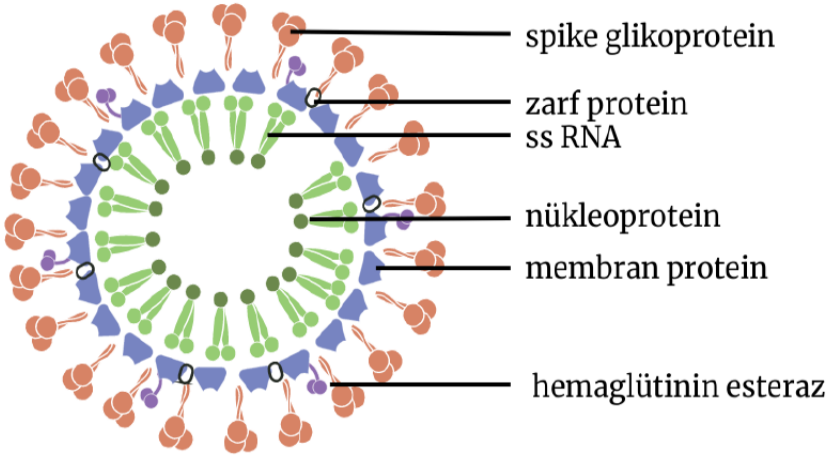
Viroloji

SARS-CoV-2, Coronaviridae familyasının, Orthocoronavirinae alt familyasına ait zarflı, pozitif polariteli, tek sarmallı bir ribonükleik asit (RNA) virüsüdür (12). Orthocoronavirinae ailesi, Alfakoronavirüs, Betakoronavirüs, Gamakoronavirüs ve Deltakoronavirüs olmak üzere 4 türe ayrılmıştır. Alfakoronavirüs ve Betakoronavirüs türleri yarasalardan köken almıştır, Gamakoronavirüs ve Deltakoronavirüs kuş ve domuz gen havuzlarından gelişmiştir. Sars-COV-2 virüsü ise Betakoronavirüs alt grubunda yer almaktadır (13).

SARS-CoV-2'nin ortalama çapı 60-140 nm, yuvarlak ve yüzeyi sivri uçlu çıkıntılarla sarıdır (14). Tüm genomu 29.891 ila 29.903 nükleotid uzunluğundadır. SARS-COV-2'nin fizikokimyasal özellikleri 2002 yılında ortaya çıkan SARS-CoV ve 2012 yılındaki MERS-CoV'a benzemektedir. 56 °C'de 30

dakika tutularak veya ultraviyole (UV) ile inaktive edilebilmesinin yanında, dietil eter, %75 etanol, klor, perasetik asit ve kloroform gibi çoğu dezenfektanlara duyarlıdır (15). SARS-CoV-1 ve SARS-CoV-2'nin aerosol ve yüzeylerdeki stabilitesinin karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki virüsün stabilitesinin benzer olduğu saptanmıştır. SARS-CoV-2'nin, deney süresi boyunca aerosollerde 3 saat canlı kaldığı görülmüş ve çalışmanın verilerine göre virüs titresindeki önemli azalmaya rağmen virüsün plastik yüzeylerde 72 saat, bakır yüzeyde 4 saat, karton yüzeyde 8 saate kadar tespit edilebildiği belirtilmiştir. Virüsün aerosollerde saatlerce ve yüzeylerde günlerce canlı ve bulaşıcı kalabilmesi, pandemi risk yönetimi için bilgi sağlar (16).

SARS-CoV-2 virionu Nükleokapsid (N) proteini, Transmembran (M) proteini, Zarf (E) proteini ve Spike (S) proteini olmak üzere 4 ana yapısal protein içermektedir. S glikoprotein, duyarlı hücelere viral bağlanmayı kolaylaştırmaktadır ve nötralize edici antikorları indüklemektedir. M proteini, hücre içinde oluşan viral yapıların bir araya gelerek yeni virüs partikülünün oluşumu sürecinde yer almaktadır. E proteini virüsün birleşmesi, patogenezinde ve virionlarının salınmasında önemli rol oynamaktadır. N proteini ise virion paketlenmesinde ve viral enfeksiyona karşı konağın hücresel yanıtında rol almaktadır (17,18) (Şekil 1)



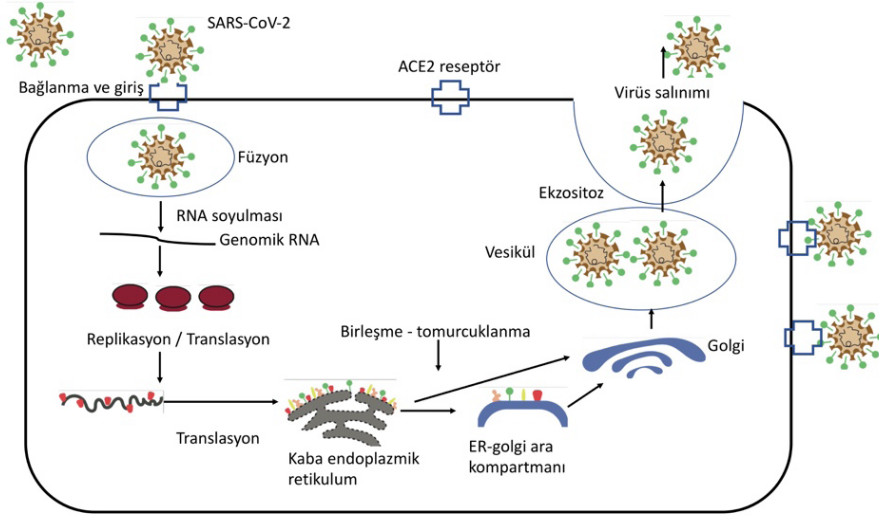
Şekil 1: SARS-CoV-2'nin şematik görünümü (Mousavizadeh ve Ghasemi'den (18) uyarlanmıştır).

SARS-CoV-2 Virüsünün Hastalık Yapma Mekanizması

Virüsün çeperinde yer alan spike (S) glikoproteini sayesinde virüs konak hücreye bağlanabilir ve hücre içine girebilir. S proteinini oluşturan S1 ve S2 alt alanı bulunur. S1 proteinini oluşturan alanlar N-terminal alanı (NTD) ve C-terminal

alanıdır (CTD). Bu alanlar reseptör bağlanma alanı (receptor-binding domain – RBD) görevi görürler. Virüs, RBD aracılığıyla insan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 reseptörüne (ACE2) bağlandıktan sonra transmembran serin proteaz tip II (TMPRSS-2) türü proteazlar aracılığıyla aktive olur ve hücreye giren SARS-CoV-2 RNA'sı hücre içinde serbest kalır (18,19).

Hücre içinde serbest kalan RNA genomu daha sonra viral proteinazlar tarafından parçalanarak viral replikaz poliproteinleri pp1a/1ab'ye çevrilir. Burada bir dizi mRNA aralıksız transkripsiyon ile üretilir ve oluşan mRNA'lar ise ilgili viral proteinlere dönüştürülür. Sonuçta endoplazmik retikulum ve golgi viral proteinleri ve RNA genomunu virionlar halinde birleştirir ve son aşamada veziküller ekzositoz yoluyla taşınır ve virüsler hücre dışına çıkarak enfeksiyona yol açar (18,20) (Şekil 2)



Şekil 2: SARS-COV-2'nin konak hücrede replikasyonu (Shereen ve ark'dan (20) uyarlanmıştır)

İmmün sistemdeki doğal ve aşılardan kaynaklanan antikorların SARS-CoV-2'ye karşı oluşturdukları humoral yanıt virüsün spike proteinini hedefler. Virüse karşı oluşan humoral yanıtta S proteininde özellikle RBD alanındaki mutasyonlar önem arz etmektedir. (21). SARS-CoV-2'nin önemli beş varyantındaki mutasyonlar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: SARS-CoV-2'nin önemli beş varyantındaki mutasyonların sayısı (Fidan ve ark'dan (22) uyarlanmıştır).

Varyant	Soy	Tanımlamanın yapıldığı ülke	S proteini	RBD	Toplam
Alfa	B.1.1.7	Birleşik Krallık	9	1	21
Beta	B.1.351	Güney Afrika	8	3	16
Gama	P1	Brezilya	12	3	22
Delta	B.1.617.2	Hindistan	8	2	20
Omicron	B.1.1.529	Güney Afrika	33	15	51

Bu varyantlara ek olarak Omicron'un alt varyantları olan BA.1, BA.2, BA.3, BA.4, BA.5 tanımlanmıştır ve yeni vakaların çoğunluğunda BA.4 ve BA.5 varyantlarının etkili olduğu tespit edilmiştir. Omicron'un hibrit varyantı XE, Omicron'un alt varyantları BA.1 ve BA.2'nin bir kombinasyonu olan ve BA.2'nin genlerinde ağırlığı daha fazla olan melez bir varyantıdır. XBB.1.5, Omicron XBB alt dallarının mutasyona uğramış bir versiyonudur ve iki alt BA.2 varyantının karışımıdır (23).

Ekim 2022'den Ocak 2023'e kadar, 54 ülkeden Omicron XBB.1.5 varyantının çok sayıda sekansı rapor edilmiştir. Genetik özelliklerine ve büyüme oranı tahminlerine dayanarak, artan bulaşma ve bağışıklıktan kaçış riski nedeniyle XBB.1.5'in vaka artışlarına katkıda bulunması muhtemeldir, ancak şiddette herhangi bir erken artış sinyali gözlemlenmemiştir. Mevcut bilgi, XBB.1.5'in şu anda dolaşımda olan diğer Omicron varyantlarına göre ek halk sağlığı riskine sahip olduğunu göstermemektedir (23)

COVID-19 (SARS-COV-2) TEDAVİSİNDE ANTİVİRAL İLAÇLAR

COVID-19 enfeksiyonunun tedavisinde hastalığın dönemi, patogenez sürecinin gelişimi ve hem antiviral ilaçların hem de önerilen diğer tedavilerin kullanımı açısından önemlidir. Hastalıkta, 7. güne kadar olan başlangıç dönemi 1. Evre (erken enfeksiyon evresi), 8-14. günler arasındaki dönem 2. evre (akciğer enfeksiyonu evresi), 14. günden sonra ise 3. evre (hiperinflamasyon evresi) olarak kabul edilmektedir. COVID-19'un patogenezinde iki ana süreçten bahsedilebilir. Klinik seyrin başlarında, patogenez esas olarak SARS-CoV-2'nin replikasyonu tarafından, daha sonraki klinik süreçte, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı doku hasarına ve tromboza yol açan düzensiz bir bağışıklık yanıtı/inflamatuvar yanıt tarafından yönlendirilmektedir. Buna göre, doğrudan SARS-CoV-2'yi hedef alan

antiviral tedavilerin hastalığın erken döneminde en büyük etkiye sahip olması beklenirken, immünosupresif, antiinflamatuvar ve antitrombotik tedavilerin COVID-19'un daha sonra gelişen klinik süreçlerinde daha faydalı olması muhtemeldir. (24,25). Bu klinik seyirde hastalığın dönemine göre virüsün yapısı, koronavirüsün hücreye girişi, ve replikasyon sürecinin virüsün infektivitesi ve patogenezi açısından önemli olmasının yanında, hastanın gösterdiği bağışıklık yanıtı ve inflamatuvar yanıt tedavi seçimini etkileyen önemli faktörler arasındadır (26).

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tedavisinde etkin, güvenli, klinik duruma uygun ve güncel kılavuzlara göre ilaç seçimi önem arz etmektedir. Bu bağlamda, tedavide pandemi sürecinde kullanılan antiviral ilaçlardan lopinavir/ritonavir, molnupiravir, remdesivir, ritonavir/nirmatrelvir ve favipiravir hakkında yayımlanmış çalışmalar ve güncel tedavi önerileri gözden geçirilmiştir.

Remdesivir

Remdesivir, ilk olarak Ebola virüsü hastalığına karşı geliştirilmiştir ve COVID-19 tedavisi için Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onay alan ilk antiviral ajandır (27).

Remdesivir (GS-5734) bir nükleotid analogudur ve viral RNA oluşumunu viral RNA bağımlı RNA polimerazı inhibe ederek azaltır. Remdesivirin fare akciğerindeki MERS-CoV ile oluşturulan viral yükü azaltabildiği, akciğer fonksiyonlarında iyileşme sağladığı ve histopatolojik hasarı hafiflettiği deneysel olarak gösterilmiştir (28). Remdesivir SARS-CoV-2'ye karşı da in vitro etkinlik göstermektedir (29).

Remdesivir, gastrointestinal semptomlara ve transaminaz seviyelerinde yükselmeye neden olabilir. Hastalara remdesivir tedavisine başlamadan önce, glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), karaciğer fonksiyonu ve protrombin zamanı testlerinin klinik olarak uygun şekilde yapılması ve tedavi sırasında klinik uygulamada belirtildiği şekilde tekrarlanması önerilir. Ağır böbrek yetmezliği tanısı olan hastalarda önerilmemektedir (26).

COVID-19 Tedavisinde Remdesivir İle İlgili Klinik Çalışmalar

Abd-Elsalam ve ark. (30) yaptığı bir çalışmada hafif veya orta semptomları olan iki yüz COVID-19 hastası, her grupta 100 kişi olmak üzere kontrol ve remdesivir grubu olarak belirlenmiştir. Remdesivir grubu, kontrol grubuna (16.72 ± 5.78/gün) göre anlamlı ölçüde daha düşük bir ortalama hastanede kalış süresi (12.37 ± 8.96 gün) göstermiştir. Remdesivir grubunda 9 ölüm görülürken kontrol grubunda 7 ölüm görülmüş; remdesivir ile tedavide hasta mortalitesi anlamlı

bir fark göstermemiştir. Remdesivir alan hastaların %30'unda AST ve ALT yükselmeleri gözlenmiştir.

Remdesivir ile tedavi edilen COVID-19 hastalarında karaciğer hasarı değerlendirme amaçlı Zampino ve ark. (31) tarafından yapılan bir çalışmada, remdesivir 5 hastaya, 200 mg intravenöz yoldan yükleme dozu ve sonrasında 9 gün süresince, 100 mg/gün olarak uygulanmıştır. Tedavi edilen 5 hastanın hiçbirinde önceden karaciğer hastalığı, obezite, viral hepatit veya önceden hepatotoksik ilaç veya alkol alımı öyküsü bildirilmemiş; tedavi öncesinde karaciğer ultrasonu ileri karaciğer hastalığı belirtileri göstermemiştir. Tedavi edilen toplam hasta sayısının düşük olmasına rağmen ALT/AST değerlerinin yükseldiği gözlemlenmiştir. Bu sonuç remdesivirin hepatoselüler hasara neden olabileceğini düşündürmekte ve karaciğer fonksiyon testlerinin yakından izlenmesiyle, önceden karaciğer hastalığı olan hastalarda dikkatle kullanılması önerilerini desteklemektedir.

Geniş bir açık plasebo kontrollü randomize çalışma olan Solidarity çalışmasında hastane yatışı sırasında Remdesivir alan 2743 hastanın 301'inde ve plasebo alan 2708 hastanın 303'ünde ölüm meydana gelmiş, mortalite açısından arada anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (32).

Wang ve ark. (33) tarafından 237 hastada (158 remdesivir ve 79 kontrol) yapılan bir çalışmada remdesivir kullanan hastalarda *linik iyileşmeye kadar geçen süre* standart tedavi grubuna göre daha hızlı olsa da, (remdesivir grubunda ortalama 21 gün ve kontrol grubunda 23 gün) istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Remdesivir grubunda solunumla ilişkili ciddi yan etkiler nedeniyle tedavi bırakan daha fazla hasta olmuştur

COVID-19 tanımlı ayaktan hastalarda, şiddetli COVID-19 klinik tablosuna ilerlemeyi önlemek için Gottlieb ve ark. (34) yaptığı randomize kontrollü bir çalışmaya, 279 hasta remdesivir grubu ve 283 hasta plasebo grubu olmak üzere 562 hasta dahil edilmiştir. Remdesivir grubunda 2 hastada (%0,7) ve plasebo grubunda 15 hastada (%5,3) COVID-19 nedeniyle hastaneye yatış veya diğer bir nedenle ölüm meydana gelmiştir. COVID-19 progresyonu için yüksek risk altında olan hastaneye yatırılmamış hastalar arasında, remdesivir tedavisinin kabul edilebilir bir güvenlik profiline sahip olduğu ve plaseboya göre % 87 daha düşük hastaneye yatış veya ölüm riskiyle sonuçlandığı belirtilmiştir.

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından desteklenen Beigel ve ark. (35) klinik araştırmasında, 10 gün Remdesivir tedavisi hastanede yatış süresini standart tedaviye kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde 4 gün kısaltmıştır (15 gün yerine 11 gün). Çalışmada remdesivir alanlarda mortalite oranları düşük bulunmasına rağmen (%11.4'e %11.9) gruplar arasında anlamlı fark oluşmamıştır.

Mahfouz ve ark. (36) yaptığı retrospektif bir çalışmada Suudi Arabistan'daki tek bir merkezde 19 Ocak 2020'den Aralık 2021'e kadar şiddetli COVID-19 hastalarında kullanılan farklı antiviral tedavilerin (favipiravir, remdesivir, oseltamivir, favipiravir/remdesivir ve favipiravir/oseltamivir) etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Tek başına remdesivir ve favipiravir ile remdesivir kombinasyonu hayatta kalma oranını arttırmış; Şiddetli COVID-19 tedavisinde kullanılan antiviral rejimler arasında, remdesivir'in COVID-19 vaka ölümlerini azaltan etkili bir antiviral olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Remdesivir, randomize kontrollü çalışma sonuçları dikkate alındığında iyileşme süresini kısaltmada etkili olduğu bildirilse de COVID-19 hastalarında remdesivir kullanımının hastaneye yatışı önleyip önlemediği ve mortaliteye etkisi konusunda sonuçlar çelişkilidir. Remdesivirin, ABD'de COVID-19 için ruhsat alma nedeni hastalıktan iyileşme süresini azaltmasının yanı sıra etkinlik açısından kesin kanıtları olan alternatif bir antiviral ajan olmamasıdır. Remdesivirin ağır COVID-19 hastalarında yapılan klinik çalışmalarının sonuçlarının çelişkili olması ve belirgin bir yararının olmadığı gerekçesiyle T.C. Sağlık Bakanlığı 12 Nisan 2022 Erişkin Hasta Tedavisi Rehberi'nde remdesivir yer almamaktadır. Sınırlı sayıda intravenöz formu bulunan remdesivir, COVID-19 hastalarında, az sayıda ve endikasyon dışı ilaç başvurusu yapılarak kullanılmıştır. Remdesivirin en sık bildirilen istenmeyen etkisi karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma olmuştur. Bunun dışında ciddi advers etki bildirilmemiştir.

Çalışmalardan elde edilecek bulgular sonucunda endikasyonlarının yeniden değerlendirilmesi gündeme gelebilir.

Molnupiravir

Molnupiravir (β -D-N4hidroksisitidin), RNA virüsleri tarafından RNA zincirini oluşturmak için kullanılan cytidine adlı doğal bir nükleozid molekülü analogudur. Virüs, cytidine'den ziyade molnupiraviri tercih eder, böylece hatalı RNA zinciri oluşur. Sonuçta hatalı virüs hücreleri enfekte edemez (37). Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), COVID-19 tedavisi için 23 Aralık 2021'de Molnupiravir için Acil Kullanım İzni (EUA) yayınlamıştır (38). Molnupiravir oral yoldan beş gün süre ile 2x800 mg kullanılmaktadır. COVID-19 teşhisinden sonraki 5 gün içinde mümkün olan en kısa sürede uygulanmaya başlamalıdır. Molnupiravir plazma proteinlerine bağlanmaz; cinsiyet, ırk, yaş, böbrek ve karaciğer bozukluğu, etkisini klinik olarak anlamlı derecede değiştirmez (39). Türkiye de 12 Şubat 2022'de kullanılmaya başlamıştır ve T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 tedavi rehberinde yer almaktadır (10). Molnupiravirin PCR tanısı olan, hafif-orta şiddetteki, ve ağır COVID-19'a ilerlemesi açısından yüksek riskli olan erişkin COVID-19 hastalarında,

aşılama durumuna bakılmadan ilk 5 gün içerisinde kullanılması önerilmektedir. Farmakokinetik çalışmalara göre, solunum dokularında yeterli bir konsantrasyon sağlamak için molnupiravir günde iki kez uygulanmalıdır. Baş ağrısı, baş dönmesi, mide bulantısı ve diyare molnupiravirin en sık görülen yan etkileridir (40).

Molnupiravir, SARS-CoV-2 ve MERS-CoV'nin fare modellerinde profilaktik ve terapötik olarak uygulandığında da oldukça etkili bulunmuş; 50, 150 ve 500 mg/kg dozların, akciğer viral yüklerini önemli ölçüde azaltmada ve pulmoner fonksiyonu iyileştirmede yararlı olduğu görülmüştür (41).

Kendi kendine uygulanan oral ilaçların bir dezavantajı, kaçırılan dozlar ve etki bölgesinde (nazal bölge veya akciğerlerdeki mukozal membranlar) düşük ilaç penetrasyonu nedeniyle yetersiz ilaç konsantrasyonları riskidir. Ayrıca molnupiravir gibi mutajenik antivirallerin yetersiz ilaç konsantrasyonları nedeniyle mutasyona yol açarak daha da tehlikeli olabilecek varyantlar oluşturabilmesi olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle molnupiravir kullanan kişilerin izolasyonunun önemine vurgu yapılmaktadır (42).

N4-hidroksisitidin'nin mutajenik etkisi hayvan hücre kültürlerinde gösterilmiş ve molnupiravir ile indüklenen tümörjenezin, sperm üretimi ve embriyo gelişimi sırasında zararlı mutasyonların ortaya çıkması konusundaki potansiyel risk endişeler uyandırmıştır; ek çalışmalarla teratojenik etkileri netleştirilene kadar hamilelik sırasında kullanılmamalıdır (43).

NIH (Ulusal Sağlık Enstitüleri), molnupiravir için; ritonavir/nirmatrelvir ve remdesivir bulunmadığında veya bu ilaçlar için risk varlığında semptomların ortaya çıkmasından sonraki 5 gün içinde başlatılmasını önermektedir (24)

T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 tedavi rehberi (10) molnupiravir kullanımını yüksek risk grupları; aşı uygulanmış olsa bile bağışıklığı baskılanmış bireyler, 75 yaşın üzerinde ve aşısız olan, 65 yaşın üzerinde ve en az bir risk faktörü bulunan hastalar için belirlemiştir. HIV veya AIDS, ağır karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, maligniteler, son 12 ay içinde kemoterapi, son 6 ay içinde radyoterapi, immünosupresif tedavi altında olmak ve organ transplantasyonu yanında, otoimmün veya inflamatuvar hastalıklar, multiple skleroz, motor nöron hastalıkları, Huntington hastalığı, myastenia gravis gibi nörolojik hastalıklar, Down sendromu, orak hücreli anemi ilacın kullanılması için önerilen risk gruplarıdır.

COVID-19 Tedavisinde Molnupiravir İle İlgili Klinik Çalışmalar

SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve semptom süresi <7 gün olan aşılanmamış 202 kişide, molnupiravirin güvenliği ve antiviral etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmaya 200-400-800 mg molnupiravir ve plasebo alacak şekilde hastalar dahil

edilmiştir. Tedavinin 3. gününde 800 mg molnupiravir grubunun %1,9'unda ve plasebo grubunun %16,7'sinde nazofarengial sürüntülerde enfeksiyöz virüs (SARS-CoV-2) saptanmıştır. Tedavinin 5. gününde, plasebo alanların %11,1'inde nazofarengial sürüntülerde virüs (SARS-CoV-2) saptanmış olup, 400 ve 800 mg molnupiravir alan hastalarda virüs (SARS-CoV-2) izole edilmemiştir. Katılımcılarda 28. günde yapılan tetkiklerde antikor düzeyine bakılmış ve SARS-CoV-2'ye özgü immünoglobulinler IgA, IgM ve IgG için, molnupiravir ile tedavi edilen hastaların %99,2'si, plasebo uygulananların ise %96,5'i SARS-CoV-2'ye karşı antikor geliştirmiştir. Dörtten fazla katılımcı tarafından bildirilen yan etkiler açısından baş ağrısı, uykusuzluk ve alanin aminotransferaz enzim artışı görülmüş ve bu yan etkiler arasında plasebo ve molnupiravir dozuna göre anlamlı bir fark bulunmamıştır. Molnupiravirin tüm dozlarda iyi tolere edildiği görülmüştür (44).

Evde oral tedavi gören hastalarda molnupiravirin etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, ≤ 5 gün semptomları olan ve şiddetli COVID-19 açısından en az bir risk faktörü bulunduran, aşılanmamış 1433 katılımcı, plasebo (n=717) ve molnupiravir (n=716) almak üzere randomize edilmiştir. Çalışma 29 günlük takip sırasında herhangi bir nedenle hastaneye yatış veya ölüm oranını değerlendirmiştir. Plasebo kullanan 699 kişinin %9,7'sine karşılık, molnupiravir kullanan 709 kişiden %6,8'i hastaneye kaldırılmıştır. Plasebo grubundaki 9 hastaya kıyasla molnupiravir grubunda bir kişi ölmüştür. Molnupiravir grubunda 216 (%30,4); plasebo grubunda ise 231 (%33,0) advers olay bildirilmiştir. Bu çalışma sonuçlarına göre erken başlanan molnupiravir tedavisi, COVID-19'lu risk altındaki, yetişkin hastalarda hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmıştır. Advers etkilerde plasebo ve molnupiravir grubu arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (45).

Wen ve ark. (46) yaptığı antiviral tedavilerin etkinliği ve güvenliğinin değerlendirildiği bir meta-analizde, molnupiravir ve ritonavir/nirmatrelvirin, kötü prognoz riski altında olan hafif-orta şiddette COVID-19 hastalığı tanısı almış ve hastaneye yatırılmamış erişkinlerde, plasebo grubundaki hastalara göre hastaneye yatış oranını ve mortaliteyi azalttığı görülmüş; kullanımının advers olayların oluşumunu artırmadığı ve dolayısıyla iyi bir genel güvenlik sergilediği gösterilmiştir.

Klinik çalışmalarda, molnupiravirin hastalığın erken evresinde hastaneye yatış veya ölüm sıklığını azalttığı görülmüştür. Molnupiravir için herhangi bir ilaç-ilaç etkileşimi tanımlanmasa da, ilaç-ilaç etkileşimlerini netleştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Teratojenik etki potansiyeli nedeniyle, daha ileri çalışmalar olana kadar gebelikte kullanılması uygun görülmemiştir. Molnupiravirin her ne kadar SARS-CoV üzerinde etkili olduğuna dair sonuçlar

bildirilse de, bu ilacın SARS-CoV-2 tedavisindeki etkinliği ile ilgili klinik araştırmalar sürmektedir; etkililiği ve güvenliği ile ilgili veriler yeni çalışmaların sonuçlarına göre güncellenmektedir.

Ritonavir ile Güçlendirilmiş Nirmatrelvir

Ritonavir ile güçlendirilmiş nirmatrelvir, Pfizer tarafından geliştirilen antiviral kombine bir ilaçtır. Tedavi, yeni geliştirilen antiviral ilaç nirmatrelvir ve çeşitli ilaç sınıflarını metabolize eden sitokrom P450-3A4 (CYP3A4) enziminin güçlü bir inhibitörü olan ritonaviri içerir. Nirmatrelvir, viral poliproteini parçalayarak viral replikasyonda önemli bir rol oynayan bir viral proteaz olan M PRO'ya (main-ana proteaz) karşı aktif olan, oral olarak kullanılan bir proteaz inhibitörüdür (47).

COVID-19 tedavisinde, hafif ila orta dereceli ve hastalık ilerlemesi açısından yüksek risk altında olan COVID-19 hastalarında, tedaviye en kısa sürede geçilmesi ve semptomların ortaya çıkmasından itibaren 5 gün içinde kullanımı önerilmektedir. Hastaneye yatırılmayan yetişkinlerde ve ≥ 12 yaş ve ≥ 40 kg ağırlığındaki pediyatrik hastalarda 5 gün süresince günde 2x1 100 mg ritonavir ile 300 mg nirmatrelvir kullanılması önerilmektedir. Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), COVID-19 tedavisi için 22 Aralık 2021'de ritonavir destekli nirmatrelvir için Acil Kullanım İzni (EUA) yayınlamıştır (38).

Ritonavir başlangıçta HIV-1 enfeksiyonlarını tedavi etmek için geliştirilmiş bir proteaz inhibitörüdür. Kombinasyonda, nirmatrelvirin karaciğerde parçalanmasını engeller, böylece nirmatrelvir daha yüksek ilaç konsantrasyonlarına ulaşır ve daha yavaş elimine edilir (47). COVID-19 için intravenöz infüzyon gerektiren diğer bazı ilaçların aksine molnupiravirde olduğu gibi, ağızdan verilif yolu evde almayı kolaylaştırır. Yaşlılarda, hafif böbrek yetmezliği veya hafif-orta derecede karaciğer bozukluğu olanlar için doz azaltılması gerekmez. Orta düzeyde böbrek bozukluğu olan hastalarda, dozu beş gün boyunca günde iki kez 100 mg ritonavir ile 150 mg nirmatrelvir'e düşürülmelidir. Ritonavir/Nirmatrelvir, şiddetli böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilmez (48).

Ritonavirin CYP450 enzimleri üzerindeki etkisi, hastalar bu enzim ile metabolize olan başka ilaçlar alıyorsa sorun olabilir. COVID-19 için ritonavir destekli nirmatrelvirin tedavi süresi 5 gündür. CYP3A4 inhibisyonu, ritonavir alındıktan sonra hızla meydana gelir ve maksimum inhibisyon 48 saat içinde görülür. Ritonavir kesildikten 5 gün sonra, CYP3A4 inhibisyonunun %80'den fazlası düzelir (49,50).

Ritonavir/Nirmatrelvir, güçlü CYP3A4 indükleyicisi sarı kantaron, rifampin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ve enzalutamid uygulandıktan sonraki 2 hafta içinde verilmemelidir. Ritonavir ile güçlendirilmiş nirmatrelvir bu

durumda kontrendikedir; çünkü enzim indüksiyonu, nirmatrelvir ve ritonavir konsantrasyonlarını azaltabilir ve bu da tedaviyi SARS-CoV-2'ye karşı etkisiz hale getirebilir (51).

Ritonavir ile güçlendirilmiş nirmatrelvir kullanımında, CYP3A4 ile metabolize olan antikoagülanlar, antikonvülsanlar, kortikosteroidler, petidin, amiodaron, flekainid, kolşisin, klozapin, lovastatin, simvastatin, sildenafil ve midazolam gibi ilaçların kan konsantrasyonları yükselir ve güvenli doz aralığının dışına çıkarsa toksitesi artar (47).

Owen ve ark. (52) yaptığı bir çalışmada, nirmatrelvirin etkisi in vitro ve in vivo olarak değerlendirilmiştir. Nirmatrelvir in vitro (alveolar bazal epitel ve bronşiyal epitel hücreleri) çalışmalara göre virüsü inhibe etmesi beklenen konsantrasyonlara ulaşmıştır. Nirmatrelvirin in vivo antiviral aktivitesi ise farelerde değerlendirilmiş ve ağızdan alındığında fareleri SARS-CoV-2'ye karşı korumuştur.

COVID-19 Tedavisinde Ritonavir ile Güçlendirilmiş Nirmatrelvir İle İlgili Klinik Çalışmalar

Ritonavir/Nirmatrelvirin etkinliğinin araştırıldığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmaya, laboratuvarda COVID-19 tanısı doğrulanan, hastanede yatmayan semptomlu yetişkinler dahil edilmiştir. Çalışma, 1120 hasta beş gün boyunca günde iki kez 300 mg nirmatrelvir/100 mg ritonavir ve 1126 hasta da plasebo alacak şekilde planlanmıştır. Çalışma 28 günlük takip sırasında COVID-19 nedeni ile hastaneye kaldırılan veya herhangi bir neden ile ölen kişilerin oranını değerlendirmiştir. Plasebo alan hastaların %6,32'sine karşılık, Ritonavir/Nirmatrelvir alan hastaların %0,77'si, bu süre içerisinde hastaneye kaldırılmış veya ölmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ritonavir/Nirmatrelvir, COVID-19 nedeniyle hastane yatışlarını veya herhangi bir nedenden ölümlerin oranını %89 kadar düşürmüştür. Tedavi sırasında ortaya çıkan advers olaylar genelde iki grupta benzer bulunmuştur. Nirmatrelvir grubunda tat alma bozukluğu (%5,6'ya karşı %0,3) ve diyarenin (%3,1'e karşı %1,6) plaseboya kıyasla daha sık meydana geldiği görülmüştür (53).

Klinik çalışmada, nirmatrelvir/ritonavir'in hastaneye yatış veya ölüm sıklığını büyük oranda azalttığı bildirilmiştir. Ritonavir, CYP450 enzimleri üzerindeki etkisinden dolayı ilaç-ilaç etkileşimlerine oldukça duyarlıdır. Ritonavir/Nirmatrelvir'in COVID-19 tedavisindeki güvenliği ve etkinliği konusundaki araştırmalar sürmektedir.

Favipiravir (FVP)

Favipiravir (T-705; 6-fluoro-3-hidroksi-2-piranzinkarboksamid) bir pürin nükleik asit analogu ve piranzinkarboksamid türevidir. Antiviral olarak İnfluenza

ve Ebola virüs enfeksiyonlarında kullanımı onaylanmıştır. Favipiravir potent bir RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp)'ın inhibitörüdür. RdRp virüs replikasyonu için gereklidir (54). Favipiravirin metabolizması karaciğerde aldehid oksidaz aracılığıyla olur ve oluşan inaktif metaboliti (T-705M1) böbrekler yoluyla elimine edilmektedir (55). Oral yolla kullanıldığında biyoyararlanımı %95 civarındadır. Karaciğerde CYP2C8 enzimini inhibe eder bu nedenle bu enzim aracılığıyla metabolize olan ilaçların serum düzeyinde artışa yol açabilir. Bununla birlikte, karaciğer ve böbrek yetmezliği olan olgularda doz ayarlaması önerilmemiştir. İki kez 1600 mg yükleme dozunu izleyen 12 saatte bir 600 mg şeklinde kullanılmaktadır (26).

Shannon ve ark. (56) yaptığı bir çalışma favipiravirin antiviral etkisinin RNA zincirinin terminasyonu, RNA sentezinin yavaşlatılması ve letal mutageneze bağlı olduğunu göstermiştir. Söz konusu araştırma, favipiravirli ortamda virüslerdeki mutasyonun 3 kat daha fazla olduğunu ve favipiravirin infekte hücredeki C-U (Sitozin-Urasil) ve A-G (Adenin – Guanin) değişikliklerini indüklediğini ortaya koymuştur. Bu indüklenme fazla antiviral kullanımının zararlı mutasyonlar bakımından da sakıncalı olabileceğini düşündürmektedir. Başka bir in vitro çalışma favipiravirin SARS-CoV-2'yi, Vero E6 hücrelerinde 61.88 μMol EC_{50} ile inhibe ettiğini göstermiştir (57).

Favipiravir, kısa süreli kullanımda güvenli ve aynı zamanda tolere edilebilir bir ilaç olarak kabul edilmektedir; ancak uzun süreli uygulamada hiperürisemi, QT uzaması ve potansiyel teratojenik etki görülebilmektedir. Bu nedenle favipiravir tedavisi uygulanacak hastanın mutlaka kardiyak, böbrek fonksiyonları ve gebelik durumu dikkate alınmalıdır (58).

Favipiravirin önemli ilaç etkileşimleri kişinin metabolizma ve klirensine bağlıdır. Favipiravir CYP2C8 enzimini inhibe eder ve bu enzim aracılığıyla metabolize olan ilaç kullanırken (raloksifen, tamoksifen) dikkatli olunmalıdır. Favipiravir kullanırken günlük parasetamol dozu 3 g'ı geçmemelidir. Favipiravir serum pirazinamid konsantrasyonlarını artırmaz, ancak birlikte kullanım ürik asit konsantrasyonlarını arttırmaktadır (59).

COVID-19 Tedavisinde Favipiravir İle İlgili Klinik Çalışmalar

Favipiravirin, COVID-19 hastalarında klinik etkinliği ve güvenliği randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinde araştırılmış; genel olarak, 14 gün sonra yapılan değerlendirmede klinik iyileşme oranı, favipiravir grubunda kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur (OR, 1.83; %95 GA, 1.12-2.98). 28 gün sonra yapılan değerlendirmede virolojik eradikasyon oranının kontrol grubuyla kıyaslandığında favipiravir grubunda anlamlı derecede yüksek

olduğu bildirilmiştir (OR, 2.09; %95 GA, 1.15-3.78). Çalışma ve kontrol grupları arasında invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi, yoğun bakım ünitesine kabul, mortalite ve advers olay riski oranlarında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. 14 gün içinde klinik iyileşme oranı ve 28 gün içinde virolojik eradikasyon oranı dışında, favipiravir bazlı tedavinin COVID-19 hastalarına önemli ölçüde ek fayda sağlamadığı görülmüştür (60).

Rahman ve ark. (61) yaptığı bir çalışmaya, hastalıklarının erken evrelerinde hastaneye kaldırılan 57 COVID-19 hastası dahil edilmiştir. Bunlardan 29 hasta favipiravir ve kalan 28 hasta bakım standardı kapsamında plasebo almıştır. Favipiravir ile tedavi edilen grup, plasebo ile tedavi edilen gruba kıyasla hızlandırılmış viral klirens göstermiştir. Akciğerin radyolojik değerlendirmesinde bulgular, favipiravirle tedavi edilen grupta, plasebo alan gruba kıyasla dikkate değer bir iyileşme göstermiştir. Lökosit sayısı, nötrofil ve lenfosit sayıları gibi hematolojik parametrelerde anlamlı farklılık olmamış, karaciğer transaminaz seviyeleri de favipiravir ile tedavi edilen grupta stabil devam etmiştir. Bu çalışma Favipiravirin COVID-19 enfeksiyonunun erken evrelerinde kullanılmasının, hastalarının klinik durumları ve iyileşmelerinde yararlı olduğunu göstermiştir.

Favipiravir ile ilişkili yan etkileri belirlemek için yapılan retrospektif bir çalışmaya favipiravir tedavisini tamamlayan 357 hasta dahil edilmiştir. Hastalar, ilaç yan etkisi yaşayanlar ve yaşamayanlar olarak ayrılmıştır. En sık görülen ilaca bağlı yan etki olan yüksek transaminaz seviyeleri 26 hastada (%7.28, 26/357) meydana gelmiş; hiç bir vakada bu durum tedavinin kesilmesini gerektirmemiş ve destekleyici tedavi ile çözülmüştür. Diğer yan etkiler diyare (%1.4), bulantı (%0.84), karın ağrısı (%0.28) ve trombositopeni (%0.28) olarak bulunmuştur. Bu çalışmada yan etkilerinin genellikle iyi tolere edildiği ve ciddi olmadığı göz önüne alındığında, favipiravirin COVID-19 pnömonisinin tedavisinde bir alternatif oluşturabileceği düşünülmüştür (62).

Deng ve ark. (63) favipiravirin COVID-19 tedavisinde kesin klinik etkinlik ve güvenliliğe sahip olup olmadığını değerlendirmek amaçlı yaptığı çalışmaya 1430 hasta dahil edilmiştir. Favipiravir ile tedavi edilen hafif ila orta şiddette hastalığı olan hastaların, tedavi başlangıcından 10 ve 14 gün sonra kontrol grubundakilere göre önemli ölçüde daha yüksek viral klirens oranına sahip olduğu görülmüştür. Favipiravirin hafif ila orta şiddette COVID-19 hastalarında hastanede kalış süresi üzerinde olumlu bir etkisi olduğu, bunun da hastaların ciddi hastalığa ilerleme riskini azaltmak için önemli olduğu sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte, bu çalışma ağır hastalarda favipiravirin yararlı olmadığını göstermiştir.

Favipiravirin ayaktan tedavi gören hafif-orta COVID-19 hastalarındaki etkinliğini araştıran Appili Therapeutics sponsorluğunda gerçekleştirilen randomize,

çift kör, plasebo kontrollü PRESECO çalışmasının sonuçları açıklanmıştır. Favipiravirin, bu çalışmaya katılan 1231 hastada klinik iyileşme süresi açısından anlamlı bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (64).

Favipiravir için yapılan klinik çalışmaların sonuçları farklılık arz etmektedir. Favipiravir tedavisinin bir yandan ayaktan tedavi gören hastaların hastane yatışı ve COVID-19'a bağlı mortaliteyi azaltma açısından standart tedaviye karşı bir üstünlüğünün olmadığını ortaya koyan çalışmaların yanı sıra, diğer bazı klinik araştırmalarda favipiravirin erken dönemde semptomlu süreleri kısaltarak klinik iyileşmeyi hızlandırdığı ve güvenli yan etki profilinin olduğu bildirilmiştir.

Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)

HIV (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü) tedavisinde kullanılan bir proteaz inhibitörüdür, ayrıca COVID-19 tedavisinde potansiyel bir antiviral tedavi olarak yeniden kullanılmıştır. Lopinavir/Ritonavir 'in COVID-19 tedavisinde etkili olabileceğini düşündüren nedenler sitotoksiteyi önlemesi, in vitro viral yükü azaltma yeteneğini ve ayrıca Lopinavir/Ritonavir 'nin şiddetli akut solunum sendromuna karşı etkili olabileceğini gösteren in vivo çalışmaların olmasından kaynaklanmıştır (65). Lopinavir, SARS-CoV – 2'nin ana proteazını inhibe ederek ve viral replikasyonu durdurarak, ritonavir ise sitokrom P450 3A4 enzimlerini inhibe ederek lopinavirin plazma konsantrasyonlarını artıran farmakokinetik bir güçlendirici olarak tedaviye katkı sağlamaktadır. Lopinavir/Ritonavir'in sitokrom P450 3A4'ü güçlü bir şekilde inhibe etmesi nedeniyle, bu enzim tarafından metabolize edilen ilaçlarla birlikte uygulanması, bu ilaçların konsantrasyonlarını artırarak konsantrasyonla ilişkili ilaç-ilaç etkileşimlerine neden olabilir (66). Lopinavir/Ritonavir kullanımında en sık gastrointestinal ve hepatotoksik yan etkiler görülmektedir (67).

COVID-19 Tedavisinde Lopinavir/Ritonavir İle İlgili Klinik Çalışmalar

COVID-19 tanısı almış, hastaneye yatışı kabul edilen hastalarda lopinavir/ritonavir etkinliğini değerlendirmek amaçlı yapılan randomize, kontrollü bir çalışmaya 1616 hasta lopinavir-ritonavir ve 3424 hasta standart bakım alacak şekilde dahil edilmiştir. Lopinavir/Ritonavir tedavisine ayrılan hastalar, 10 gün boyunca her 12 saatte bir ağızdan lopinavir 400 mg + ritonavir 100 mg almıştır. 28 günlük ölüm Lopinavir/Ritonavir grubunda 374 (%23) iken standart bakımda ise 767 (%22) olarak kaydedilmiştir. Mortalite açısından, 28 gün içinde hastaneden taburcu olan hastaların oranının gruplar arasında farklılık göstermediği bulunmuştur (68).

Cao ve ark. (69) oksijen saturasyonu %94 ve altı olan, hastanede yatan yetişkin hastaları içeren bir çalışmada lopinavir/ritonavir etkinliği değerlendirilmiştir. Laboratuvar onaylı SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan toplam 199 hastanın 99'u

lopinavir-ritonavir grubuna ve 100'ü standart bakım grubuna dahil edilmiştir. Lopinavir/Ritonavir tedavisine ayrılan hastalara 14 gün boyunca günde iki kez lopinavir-ritonavir (400/100mg) ağızdan verilmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde Lopinavir/Ritonavir alan hastaların, tek başına standart bakım alan hastalardan farklı bir klinik iyileşme süresinin olmadığı görülmüştür. Yoğun bakım ünitesinde ise, Lopinavir/Ritonavir grubundaki hastaların, standart bakım grubundakilere göre kalış süreleri daha kısa olmuştur.

Schoergenhofer ve ark. (66) 'COVID-19 ile Hastaneye Yatan Hastalarda Lopinavir ve Ritonavir Farmakokinetiği' isimli çalışması sonucunda COVID-19 hastalarına, HIV hastalarına kıyasla yaklaşık 2 kat daha yüksek lopinavir verilmesine rağmen, varsayılan EC50'ye ulaşmak için 60 ila 120 kat daha yüksek konsantrasyonların gerekli olduğu görülmüştür. Lopinavirin plazma proteinleri tarafından neredeyse tamamen bağlanması ve sadece %1 ila %2'sinin serbest ve aktif olması nedeniyle, lopinavirin bağlanmamış ilaç konsantrasyonları, HIV-1'i inhibe etmek için açıkça yeterli olsa da, SARS-CoV-2' de gereken EC50'ye ulaşmamaktadır.

Lopinavir/ritonavir tedavisinin hastanede yatan COVID-19 hastalarında yapılan randomize kontrollü çalışmalarda mortalite açısından etkinlik göstermemesi ve SARS-CoV-2 için etkili olacak EC50 değerlerine ulaşması için çok daha yüksek konsantrasyonlar gerekli olmasından dolayı kullanılması önerilmemektedir.

COVID-19 GÜNCEL ANTİVİRAL TEDAVİ ÖNERİLERİ

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tanımlandığı 2020 yılından itibaren, COVID-19 için etkili ve güvenli antiviral ilaçların ve tedavi protokollerinin ortaya konması için araştırmalar devam etmektedir. Bununla birlikte, antiviral tedaviler içinde henüz bu anlamda kesin kanıtlarla etkinliği ve güvenliliği ortaya konmuş tedavi rejimleri bulunmuş değildir. Genel olarak viral enfeksiyonlarda tedavi başarısı antiviral ilaçların erken dönemde başlanmasıyla korele olduğundan, COVID-19 için de antiviral tedavilerin olabildiğince erken dönemde uygulanması önerilmektedir. Tablo 2'de COVID-19 için güncel antiviral tedavi önerileri ve ilaçların onay durumları özet olarak verilmiştir.

Remdesivir, Gıda ve İlaç Dairesi (FDA)'nin COVID-19 tedavisinde onayladığı tek ilaçtır. Remdesivirin iyileşme süresini kısaltmada etkili olduğu bildirilse de, çalışmalarda mortaliteye etkisi konusunda çelişkili sonuçlar alınmıştır. Oral formunun geliştirilmesi ile ilgili çalışmalar sürmektedir.

Pandemi sürecinde, ritonavir destekli nirmatrelvir, molnupiravir, hidoksiklorokin FDA'dan Acil Kullanım İzinleri almasına rağmen, randomize kontrollü çalışmalar sonuçlandıkça tedavi önerilerinde değişimler olmuştur. Molnupiravir ve ritonavir destekli nirmatrelvir, şu ana kadar yapılmış klinik çalışmalar sonucu, hastaneye yatış veya ölüm sıklığını büyük oranda azalttığı bildirilmiş olan ilaçlardır. Molnupiravir için ABD'de FDA onayı beklenmektedir; İngiltere'de ise resmen onay almıştır. Ritonavir destekli nirmatrelvir FDA onayı almak için başvuru sırasındadır. Hidoksiklorokine ilişkin çalışmalarda hastaneye yatan COVID-19 olgularının mortalitesini standart tedavi rejimleri ile kıyaslandığında çok az azalttığı veya hiç azaltmadığının gösterilmesi nedeniyle FDA'dan Acil Kullanım İzni iptal edilmiştir.

Tablo 2: COVID-19 güncel antiviral tedavi önerileri

Tedavi	Öneri	Veriliş yolu ve süresi	Ticari İsimleri	Onay Durumu
Molnupiravir	Yetişkinlerde semptomların başlamasından sonraki 5 gün içinde başlanmalıdır	Ağız yolu ile günde 2 kez 800 mg olacak şekilde toplam 5 gündür.	Covinavir 200 mg Lagevrio 200 mg	EUA
Remdesivir	Yetişkinlerde ve çocuklarda semptomların başlamasından sonraki 7 gün içinde başlanmalıdır	İntravenöz yoldan 1. Gün 200 mg, devamında 100 mg/gün; Hastanede yatmayan hastalar: 3 gün Hastanede yatan hastalar: 5 gün veya taburcu olana kadar devam edilir.	Veklury 100 mg	FDA
Ritonavir/ Nirmatrelvir	Yetişkinler, 12 yaş ve üstü çocuklarda semptomların başlamasından sonraki 5 gün içinde başlanmalıdır	Ağız yolu ile günde iki kez 100 mg ritonavir ile 300 mg nirmatrelvirin 5 gün boyunca kullanılması önerilmektedir.	Paxlovid 150 mg+100 mg	EUA
Favipiravir	Standart tedavide önerilmez, sadece hekimin uygun görmesi halinde-klinik çalışmalarda kullanılabilir	Ağız yolu ile onaylı dozu 1 gün boyunca günde iki kez 1600 mg, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 600 mg'dır.	Convodyn 200 mg Favimol 200 mg Raviran 200 mg	Yerel onay

EUA: Acil kullanım izni; FDA: Gıda ve İlaç Dairesi

Dünya Sağlık Örgütü, 4 Temmuz 2020'de lopinavir/ ritonavirin çalışma sonuçlarına göre, standart tedavi protokolleriyle karşılaştırıldığında hastaneye yatırılan hastaların mortalitesinde azalmanın çok az olduğunu veya hiç azalma görülmediğini duyurmuş olup COVID - 19 tedavisi için kullanımını önermemektedir.

Favipiravirin bazı klinik araştırmalara göre hastalık semptomlarının süresini kısaltabileceği rapor edildiğinden ve erken dönemde kullanıldığında viral yükte önemli bir azalma sağladığı için bu ilacın T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberinde hasta değerlendirilerek, hekimin uygun görmesi halinde kullanılabilirliği yer almaktadır. Favipiravir Dünya Sağlık Örgütü'nün COVID-19 tedavi algoritmasından ise çıkarılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Tanriverdi ES, Yakupoğulları Y, Otlu B. COVID-19 etkeninin özellikleri. In: Çiçek C (ed.) *Mikrobiyoloji ve COVID-19*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.7-14.
2. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Haque S, Sah R, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview. *Infez Med*. 2020;28(2):174-184.
3. World Health Organization. (30/01/2023 tarihinde <https://www.who.int/> adresinden ulaşılmıştır)
4. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr*. 2020 Apr;87(4):281-286. doi: 10.1007/s12098-020-03263-6.
5. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1177-1179. doi: 10.1056/NEJMc2001737.
6. Tanaka H, Ogata T, Morisada K, et al. [Transmission of SARS-CoV-2 through contact with a SARS-CoV-2-infected individual in the presymptomatic or asymptomatic state in Japan: A case series]. *Nihon Koshu Eisei Zasshi*. 2021 Aug 11;68(8):550-558. Japanese. doi: 10.11236/jph.20-145.
7. Alp Ş, Ünal S. Yeni Koronavirüs (SARS-CoV-2) Kaynaklı Pandemi: Gelişmeler ve Güncel Durum. *Flora*. 2020;25(2):111-120.
8. Carfi A, Bernabei R, Landi F, et al. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603-605. doi: 10.1001/jama.2020.12603. PMID: 32644129; PMCID: PMC7349096.
9. Memikoğlu O, Genç V. *COVID-19*. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi; 2020.
10. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi (12/01/2022 tarihinde, <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66926/eriskin-hasta-tedavisi.html> adresinden ulaşılmıştır)
11. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu Antisitokin Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi (7/11/2021 tarihinde <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66341/antisitokin-antiinflamatuvar-tedaviler-koagulopati-yonetimi.html> adresinden ulaşılmıştır)
12. Beheshtirouy S, Khani E, Khiali S, et al. Investigational antiviral drugs for the treatment of COVID-19 patients. *Arch Virol*. 2022;167(3):751-805. doi: 10.1007/s00705-022-05368-z
13. Dhama K, Khan S, Tiwari R, et al. Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(4):e00028-20. doi: 10.1128/CMR.00028-20.
14. Zhang Y, Geng X, Tan Y, et al. New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system. *Biomed Pharmacother*. 2020;127:110195. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110195.
15. Tokgün PE, Dedeoğlu S, Tomatır AG. Yeni koronavirüs (covid-19) salgınıyla mücadelede moleküler biyoloji ve genetik çalışmaları. *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi*. 2022;5:41-49.

16. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1564-1567. doi: 10.1056/NEJMc2004973.
17. Ulasli M, Verheije MH, de Haan CA, et al. Qualitative and quantitative ultrastructural analysis of the membrane rearrangements induced by coronavirus. *Cell Microbiol.* 2010;12(6):844-61. doi: 10.1111/j.1462-5822.2010.01437.x.
18. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect.* 2021 Apr;54(2):159-163. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.022. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32265180; PMCID: PMC7138183.
19. Demirci, M, Ünlü Ö, Yiğın A, et al. SARS-CoV-2 Patogenezi ve Covid-19'da İmmun Yanıt. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2020;50(4):183-91.
20. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, et al. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res.* 2020;24:91-98. doi: 10.1016/j.jare.2020.03.005.
21. Mengist HM, Kombe Kombe AJ, Mekonnen D, et al. Mutations of SARS-CoV-2 spike protein: Implications on immune evasion and vaccine-induced immunity. *Semin Immunol.* 2021 Jun;55:101533. doi: 10.1016/j.smim.2021.101533.
22. Fidan O, Mujwar S, Kciuk M. Discovery of adapalene and dihydrotachysterol as antiviral agents for the Omicron variant of SARS-CoV-2 through computational drug repurposing. *Mol Divers.* 2023;27(1):463-475. doi: 10.1007/s11030-022-10440-6.
23. World Health Organization (18/01/2023 tarihinde, <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance> adresinden ulaşılmıştır)
24. NIH (26/01/2023 tarihinde, <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> adresinden ulaşılmıştır)
25. Yılmaz G. COVID-19: Antiviral Tedavi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi.* 2021; 28(COVID-19 ÖZEL SAYI):79-85.
26. Yurdakök Dikmen B, Pat Y, Dilekoz E, et al. Covid-19 Farmakoterapisi. *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni.* 2020; 11(2):80-114.
27. Ng TI, Correia I, Seagal J, et al. Antiviral Drug Discovery for the Treatment of COVID-19 Infections. *Viruses.* 2022;14(5):961. doi: 10.3390/v14050961.
28. 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(1):222. doi: 10.1038/s41467-019-13940-6.
29. Pruijssers AJ, George AS, Schäfer A, et al. Remdesivir Inhibits SARS-CoV-2 in Human Lung Cells and Chimeric SARS-CoV Expressing the SARS-CoV-2 RNA Polymerase in Mice. *Cell Rep.* 2020;32(3):107940. doi: 10.1016/j.celrep.2020.107940
30. Abd-Elsalam S, Salama M, Soliman S, et al. Remdesivir Efficacy in COVID-19 Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Am J Trop Med Hyg.* 2021;106(3):886-890. doi: 10.4269/ajtmh.21-0606.
31. Zampino R, Mele F, Florio LL, et al. Liver injury in remdesivir-treated COVID-19 patients. *Hepato Int.* 2020;14(5):881-883. doi: 10.1007/s12072-020-10077-3.
32. WHO Solidarity Trial Consortium; Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2021;384(6):497-511. doi: 10.1056/NEJMoa2023184.
33. 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):1569-1578. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
34. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med.* 2022;386(4):305-315. doi: 10.1056/NEJMoa2116846.
35. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
36. Mahfouz MEM, Alharthi AA, Alsalmi NM, et al. Comparison of Different Antiviral Regimens in the Treatment of Patients with Severe COVID-19: A Retrospective Cohort. *Medicina.*

- 2023;59(2):260.
37. Kırbaş G. COVID-19 Tedavisinde Terapötikler. *Dicle Tıp Dergisi*. 2021; 48:187-197.
 38. FDA. (03/06/2022 tarihinde, <https://www.fda.gov/> adresinden ulaşılmıştır)
 39. Syed YY. Molnupiravir: First Approval. *Drugs*. 2022;82(4):455-460. doi: 10.1007/s40265-022-01684-5.
 40. Pourkarim F, Pourtaghi-Anvarian S, Rezaee H. Molnupiravir: A new candidate for COVID-19 treatment. *Pharmacol Res Perspect*. 2022;10(1):e00909. doi: 10.1002/prp2.909.
 41. Sheahan, TP,Sims, AC, Zhou, S, et al. (). An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. *Science translational medicine*. 2020;12(541), eabb5883.
 42. (12/06/2022 tarihinde, <https://virological.org/t/mutagenic-antivirals-the-evolutionary-risk-of-low-doses/768> adresinden ulaşılmıştır)
 43. Menéndez-Arias L. Decoding molnupiravir-induced mutagenesis in SARS-CoV-2. *J Biol Chem*. 2021 Jul;297(1):100867. doi: 10.1016/j.jbc.2021.100867.
 44. Fischer WA 2nd, Eron JJ Jr, Holman W, et al. A phase 2a clinical trial of molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus. *Sci Transl Med*. 2022;14(628):eabl7430. doi:10.1126/scitranslmed.abl7430.
 45. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*. 2022;386(6):509-520. doi: 10.1056/NEJ-Moa2116044.
 46. Wen W, Chen C, Tang J, et al. Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19'a meta-analysis. *Ann Med*. 2022;54(1):516-523. doi: 10.1080/07853890.2022.2034936.
 47. Extance A. Covid-19: What is the evidence for the antiviral Paxlovid? *BMJ*. 2022;377:o1037. doi: 10.1136/bmj.o1037. PMID: 35477536.
 48. Chaplin S. Paxlovid: antiviral combination for the treatment of COVID-19. *Prescriber*. 2022;33:31-33.
 49. Stader F, Khoo S, Stoeckle M, et al. Stopping lopinavir/ritonavir in COVID-19 patients: duration of the drug interacting effect. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(10):3084-3086. doi: 10.1093/jac/dkaa253.
 50. Katzenmaier S, Markert C, Riedel KD, et al. Determining the time course of CYP3A inhibition by potent reversible and irreversible CYP3A inhibitors using A limited sampling strategy. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 Nov;90(5):666-73. doi: 10.1038/clpt.2011.164.
 51. (7/07/2022 tarihinde, https://covid19-druginteractions.org/prescribing_resources adresinden ulaşılmıştır)
 52. Owen DR, Allerton CMN, Anderson AS, et al. An oral SARS-CoV-2 M^{pro} inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. *Science*. 2021;374(6575):1586-1593. doi: 10.1126/science.abl4784.
 53. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;386(15):1397-1408. doi: 10.1056/NEJ-Moa2118542.
 54. Covid-19 Tedavisinde Antiviraller. (12/01/2023 tarihinde, https://www.ttb.org.tr/userfiles/files/18ay_tedavi.pdf adresinden ulaşılmıştır)
 55. 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. doi: 10.1007/s40262-015-0364-1.
 56. 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. doi: 10.1101/2020.05.15.098731.
 57. Lu CC, Chen MY, Lee WS, Chang YL. Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far. *J Chin Med Assoc*. 2020;83(6):534-536.
 58. Pilkington V, Pepperrell T, Hill A. A review of the safety of favipiravir – a potential treatment in the COVID-19 pandemic? *J Virus Erad*. 2020;6(2):45-51. doi: 10.1016/S2055-6640(20)30016-9.

59. Anti-Viral Tedavisinde Güncel Durum. (16/01/2023 tarihinde https://www.ttb.org.tr/kutuphane/covid19-rapor_6/covid19-rapor_6_Part23.pdf adresinden ulaşılmıştır)
60. Lan SH, Lai CC, Chang SP et al. Favipiravir-based treatment for outcomes of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2022;15(6):759-766. doi: 10.1080/17512433.2022.2078701.
61. Rahman SMA, Kabir A, Abdullah ABM, et al. Safety and efficacy of favipiravir for the management of COVID-19 patients: A preliminary randomized control trial. *Clin Infect Pract.* 2022;15:100145. doi: 10.1016/j.clinpr.2022.100145.
62. Ergür FÖ, Yıldız M, Şener MU, et al. Adverse effects associated with favipiravir in patients with COVID-19 pneumonia: a retrospective study. *Sao Paulo Med J.* 2022;140(3):372-377. doi: 10.1590/1516-3180.2021.0489.R1.13082021
63. Deng W, Yang C, Yang S, et al. Evaluation of favipiravir in the treatment of COVID-19 based on the real-world. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2022;20(4):555-565. doi: 10.1080/14787210.2022.2012155.
64. (10/06/2022 tarihinde, <https://financialpost.com/pmn/press-releases-pmn/business-wire-news-releases-pmn/appili-therapeutics-provides-update-on-phase-3-preseco-clinical-trial-evaluating-avigan-reeqonus> adresinden ulaşılmıştır)
65. Deng J, Zhou F, Hou W, Heybati K, et al. Efficacy of lopinavir-ritonavir combination therapy for the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a meta-analysis. *Future Virol.* 2021;10.2217/fvl-2021-0066. doi: 10.2217/fvl-2021-0066.
66. Schoergenhofer C, Jilma B, Stimpfl T, et al. Pharmacokinetics of Lopinavir and Ritonavir in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Ann Intern Med.* 2020;173(8):670-672. doi: 10.7326/M20-1550.
67. Eroğlu E, Tarakçı A, Çölkesen F, et al. COVID-19 Hastalarında Lopinavir/Ritonavir ve Favipiravir Deneyimi. *J Contemp Med.* 2020; 10(4):642-646.
68. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2020;396(10259):1345-1352. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32013-4.
69. 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):1787-1799. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.