

BÖLÜM 12

COVID-19 TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLARA BAĞLI GELİŞEN İSTENMEYEN İLAÇ REAKSİYONLARI

Eray YILDIZ¹

GİRİŞ

Koronavirüsler (CoV), kendini sınırlayan hafif enfeksiyonlardan, MERS (Middle East Respiratory Syndrome) ve SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) gibi daha ciddi enfeksiyon tablolarına neden olabilen büyük bir virüs ailesindedir(1).

SARS-CoV, 2003 yılında uluslararası sağlık acil durumu olarak, daha önceden bilinmeyen bir virüs şeklinde ortaya çıkmıştır. Yine koronavirüs ailesinden MERS-CoV, 2012 yılında ilk olarak Suudi Arabistan'da tanımlanmıştır(2).

2020 yılındaki salgın ise, ilk olarak Çin'in Wuhan şehrinde, etyolojisi bilinmeyen pnömoni şeklinde görülmüştür(3). 7 Ocak 2020'de etken daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs (2019-nCoV) olarak tanımlanmıştır. Daha sonra 2019-nCoV hastalığının adı COVID-19 olarak kabul edilerek, SARS-CoV'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir(4).

GENEL BİLGİLER

Koronavirüs

CoV, tek zincirli, zarflı RNA virüsleridir. CoV, Coronaviridae, Arteriviridae, Mesoniviridae ve Roniviridae ailelerini içeren Nidovirales takımına ait en büyük virüs grubudur(5).

Epidemiyoloji

Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan Şehrinde, 31 Aralık 2019'da etyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirilmiştir. Pnömoni vakalarının olduğu hasta grubunun, Wuhan'ın güneyindeki canlı hayvan satan deniz ürünleri pazarında çalıştığı ya da bu pazarı ziyaret ettikleri belirlenmiştir(6).

Ülkemizde ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020 de saptanmıştır.

Bulaşma

İlk vakalar, muhtemelen, Çin, Wuhan'daki deniz ürünleri pazarında enfekte hayvanlara doğrudan maruz kalma ile bağlantılıydı. Ancak, salgın

¹ Uzm. Dr. Eray Yıldız, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Alerji İmmünoloji, drerayyldz@gmail.com



nun, in vitro olarak MERS-CoV ve SARS-CoV'yi inhibe ettiği gösterilmiştir(48). Bu nedenle önceki klinik deneyimlerin mevcut salgın için rehberlik sağlayabileceği düşünülmüştür.

İlaç Kullanımında Dikkat Edilmesi Gerekenler

Hamilelerde ve emzirenlerde kullanılmamalıdır. Ribavirin, önemli teratojenik ve mutajenik etkiye sahiptir. Tedavi edilen hem erkeklerde hem de kadınlarda kontraseptif önlemler alınmalıdır(47).

Yan Etkiler

En önemli yan etkisi hemolitik anemidir. Diğer önemli yan etkiler arasında bradikardi, serum transaminazlarında artış ve teratojenik potansiyel bulunmaktadır(49).

İnterferon ile kombine kullanıldığında depresif belirtiler, grip benzeri belirtiler ve gastrointestinal sistem belirtileri daha belirgin hale gelmektedir(48).

Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

Ürtiker, generalize makülopapüler döküntü, fiks ilaç erüpsiyonu bildirilmiştir. İlaça karşı aşırı duyarlılık geliştiğinde eğer alternatif tedavi yoksa desensitizasyon düşünülmelidir. Literatürde başarılı desensitizasyon protokolleri bildirilmiştir(50-52).

Tosilizumab

Tosilizumab, IL-6 reseptörlerini antagonize eden, rekombinant human monoklonal antikordur(53).

COVID-19 hastalarında, patojenik T hücrelerinin ve inflamatuvar monositlerin, büyük miktarlarda IL-6 ile inflamatuvar fırtınayı tetiklediği saptanmıştır. Bu nedenle IL-6 yollarını bloke eden monoklonal antikordların potansiyel olarak inflamatuvar fırtınayı engelleyebileceği düşünülmüştür(53).

İlaç Kullanımında Dikkat Edilmesi Gerekenler^{53, 54}

AST veya ALT seviyesi normalin üst sınırının 1.5 katından fazla ise kullanılmamalıdır. AST ve

ALT seviyeleri tedavinin ilk 6 ayında aylık takip edilmelidir.

Nötrofil sayısı <5000/mm³ ise kullanılmamalıdır.

Yan Etkiler^{53, 54}

Üst solunum yolu enfeksiyonu ve nazofarenjit en sık görülen yan etkilerdir.

Bulantı, karın ağrısı, gastrit ve ağız ülserleri yapabilir. Gastrointestinal kanama ve perforasyon nadiren bildirilmiştir. Tocilizumab kullanımı sırasında hepatotoksisite bildirilmiştir. Karaciğer yetmezliği gelişimi nadirdir.

Diğer yan etkiler arasında; nötropeni, trombositopeni, total ve LDL kolesterol düzeylerinde yükseklik, lokal infüzyon yeri reaksiyonları bulunur.

İntravenöz infüzyon sırasında veya ilk 24 saat içerisinde hipertansiyon ve baş ağrısı bildirilmiştir. İlk 6 infüzyonda dikkatli takip edilmelidir.

Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

İnfüzyon sonrası generalize eritem, ürtiker, anjiyoödem ve anafilaksi tablosu bildirilmiştir(55, 56).

Pankreatit, SJS ve ilaç ilişkili karaciğer hasarı bildirilmiş vakalar bulunmaktadır (57-59).

Aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişen hastalarda bildirilmiş başarılı desensitizasyon protokolleri bulunmaktadır(56, 60-62).

KAYNAKLAR

1. To KK, Hung IF, Chan JF, et al. From SARS coronavirus to novel animal and human coronaviruses. J Thorac Dis. 2013;5 Suppl 2:S103-8.
2. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet. 2020;395(10224):565-74.
3. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. J Med Virol. 2020;92(4):418-23.
4. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). StatPearls. Treasure Island (FL)2020.
5. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. Methods Mol Biol.



- 2015;1282:1-23.
6. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199-207.
 7. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
 8. Donado CD, Diez EM. Successful desensitization for hydroxychloroquine anaphylaxis. *J Rheumatol.* 2010;37(9):1975-6.
 9. Yao X, Ye F, Zhang M, 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.
 10. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virol J.* 2005;2:69.
 11. Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, et al. Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012;42(2):145-53.
 12. Yusuf IH, Sharma S, Luqmani R, et al. Hydroxychloroquine retinopathy. *Eye (Lond).* 2017;31(6):828-45.
 13. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Results of two metaanalyses. *Arthritis Rheum.* 1990;33(10):1449-61.
 14. Giner Galvan V, Oltra MR, Rueda D, et al. Severe acute hepatitis related to hydroxychloroquine in a woman with mixed connective tissue disease. *Clin Rheumatol.* 2007;26(6):971-2.
 15. Mates M, Zevin S, Breuer GS, et al. Desensitization to hydroxychloroquine—experience of 4 patients. *J Rheumatol.* 2006;33(4):814-6.
 16. Bahloul E, Jallouli M, Garbaa S, et al. Hydroxychloroquine-induced hyperpigmentation in systemic diseases: prevalence, clinical features and risk factors: a cross-sectional study of 41 cases. *Lupus.* 2017;26(12):1304-8.
 17. Scherbel AL, Harrison JW, Atdjian M. Further observations on the use of 4-aminoquinoline compounds in patients with rheumatoid arthritis or related diseases. *Cleve Clin Q.* 1958;25(2):95-111.
 18. Casado E, Gratacos J, Tolosa C, et al. Antimalarial myopathy: an underdiagnosed complication? Prospective longitudinal study of 119 patients. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(3):385-90.
 19. Piette JC, Guillemin L, Chapelon C, et al. Chloroquine cardiotoxicity. *N Engl J Med.* 1987;317(11):710-1.
 20. Page RL, 2nd, O'Bryant CL, Cheng D, et al. Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134(6):e32-69.
 21. McGhie TK, Harvey P, Su J, et al. Electrocardiogram abnormalities related to anti-malarials in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36(4):545-51.
 22. Perez-Sanchez N, Esponda-Juarez K, Cimarra Alvarez M, et al. Short desensitization in an adolescent with hydroxychloroquine anaphylaxis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(8):819-21.
 23. Barailler H, Milpied B, Chauvel A, et al. Delayed hypersensitivity skin reaction to hydroxychloroquine: Successful short desensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(1):307-8.
 24. Lateef A, Tan KB, Lau TC. Acute generalized exanthematous pustulosis and toxic epidermal necrolysis induced by hydroxychloroquine. *Clin Rheumatol.* 2009;28(12):1449-52.
 25. Duman H, Topal IO, Kocaturk E, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by hydroxychloroquine: a case with atypical clinical presentation. *An Bras Dermatol.* 2017;92(3):404-6.
 26. Tal Y, Maoz Segal R, Langevitz P, et al. Hydroxychloroquine desensitization, an effective method to overcome hypersensitivity—a multicenter experience. *Lupus.* 2018;27(5):703-7.
 27. Rowane M, Schend J, Patel J, et al. Rapid desensitization of hydroxychloroquine. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(1):97-8.
 28. Perez-Ezquerria PR, de Barrio Fernandez M, de Castro Martinez FJ, et al. Delayed hypersensitivity to hydroxychloroquine manifested by two different types of cutaneous eruptions in the same patient. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2006;34(4):174-5.
 29. Perez-Ezquerria PR, de Barrio Fernandez M, de Castro Martinez FJ, et al. Delayed hypersensitivity to hydroxychloroquine manifested by two different types of cutaneous eruptions in the same patient. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2006;34(4):174-5.
 30. AİD(2020).<https://www.aid.org.tr/covid-19-tedavisinde-kullanilan-ilaclara-gelisen-istenmeyen-ilac-reaksiyonlari/>
 31. Zuckerman JM. Macrolides and ketolides: azithromycin, clarithromycin, telithromycin. *Infect Dis Clin North Am.* 2004;18(3):621-49, xi-.
 32. Martinez MA, Vuppalananchi R, Fontana RJ, Stolz A, Kleiner DE, Hayashi PH, et al. Clinical and histologic features of azithromycin-induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(2):369-76 e3.
 33. Ray WA, Murray KT, Meredith S, et al. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med.* 2004;351(11):1089-96.
 34. Schwartz PJ, Woosley RL. Predicting the Unpredictable: Drug-Induced QT Prolongation and Torsades de Pointes. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(13):1639-50.
 35. Shaeer KM, Chahine EB, Varghese Gupta S, et al. Macrolide Allergic Reactions. *Pharmacy (Basel).* 2019;7(3).
 36. Unal D, Demir S, Gelincik A, et al. Diagnostic Value of Oral Challenge Testing in the Diagnosis of Macrolide Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(2):521-7.
 37. 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.
38. Simsek Yavuz S, Unal S. Antiviral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci.* 2020;50(SI-1):611-9.
 39. Zhao Y, Harmatz JS, Epstein CR, et al. Favipiravir inhibits acetaminophen sulfate formation but minimally affects systemic pharmacokinetics of acetaminophen. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(5):1076-85.
 40. KHGM(2020).<https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/37071,favipiravir-200-mg-tabletpdf.pdf?0>. 14.04.2020
 41. 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.
 42. Singh AK, Singh A, Singh R, et al. Remdesivir in COVID-19: A critical review of pharmacology, pre-clinical and clinical studies. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):641-8.
 43. KHGM(2020).<https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/37072,lopinavir-200-mg-ritonavir-50-mg-film-tabletpdf.pdf?0>. 14.04.2020
 44. 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.
 45. Jean SS, Lee PI, Hsueh PR. Treatment options for COVID-19: The reality and challenges. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020.
 46. Ghosn J, Duvivier C, Tubiana R, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by HIV postexposure prophylaxis with lopinavir-ritonavir. *Clin Infect Dis.* 2005;41(9):1360-1.
 47. Knowles SR, Phillips EJ, Dresser L, et al. Common adverse events associated with the use of ribavirin for severe acute respiratory syndrome in Canada. *Clin Infect Dis.* 2003;37(8):1139-42.
 48. Gul MH, Htun ZM, Shaukat N, et al. Potential specific therapies in COVID-19. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14:1753466620926853.
 49. Lai ST. Treatment of severe acute respiratory syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24(9):583-91.
 50. Toker O, Tal Y, Daher S, et al. Ribavirin Desensitization in Chronic Hepatitis C. *Isr Med Assoc J.* 2015;17(9):583-4.
 51. Ladd AM, Martel-Laferriere V, Dieterich D. Successful desensitization to ribavirin in a patient with chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(8):716-7.
 52. Barreira P, Cadinha S, Malheiro D, et al. Delayed hypersensitivity to ribavirin confirmed by provocation test. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014;24(6):441-2.
 53. Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med.* 2020;18(1):164.
 54. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, et al. Pharmacologic treatments for Coronavirus disease 2019 (COVID-19). A review. *JAMA* April 13.
 55. Park EH, Lee EY, Shin K, et al. Tocilizumab-induced anaphylaxis in patients with adult-onset Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis: a case-based review. *Rheumatol Int.* 2020;40(5):791-8.
 56. Cansever M, Sahin N, Dursun I, et al. Successful Slow Desensitization to Tocilizumab in a 15-Year-Old Patient. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2018;28(6):436-8.
 57. Venkateswaran N, Khianey R, Generoso A. Stevens Johnson Syndrome in a Patient with Giant Cell Arteritis During Short Term Tocilizumab Therapy. *Cureus.* 2020;12(4):e7662.
 58. Flaig T, Douros A, Bronder E, et al. Tocilizumab-induced pancreatitis: case report and review of data from the FDA Adverse Event Reporting System. *J Clin Pharm Ther.* 2016;41(6):718-21.
 59. Drepper M, Rubbia-Brandt L, Spahr L. Tocilizumab-Induced Acute Liver Injury in Adult Onset Still's Disease. *Case Reports Hepatol.* 2013;2013:964828.
 60. Cortellini G, Mascella F, Simoncelli M, et al. Effective Desensitization to Tocilizumab in Delayed Hypersensitivity Reaction. *Pharmacology.* 2018;102(1-2):114-6.
 61. Erdogan T, Yasar Bilge NS, Kasifoglu T. Successful slow tocilizumab desensitization in a patient with adult onset Still disease. *Biologicals.* 2018;55:17-8.
 62. Ye W, Fifield MC, Mayhew A, et al. Successful tocilizumab desensitization in an adult with juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2016;45(1):75-6