

COVID-19 TEDAVİ STRATEJİLERİ

Ertuğrul GÜÇLÜ¹

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi, Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyo-lojisi bilinmeyen pnömoni vakalarını 31 Aralık 2019 yılında bildirdikten yaklaşık bir hafta sonra enfeksiyona neden olan patojenin daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs olduğu bildirilmiştir. Enfeksiyona neden olan virüs, 2003 yılında salgına neden olan Ağır Akut Solunum Sendromu- coronavirusa (SARS-CoV) benzediği için SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiş ve neden olduğu hastalığa koronavirüs hastalığı 19 (COVID-19) ismi verilmiştir[1]. Bu bölümde COVID-19 tedavisi tartışılacaktır. Öncelikle belirtmek isterim ki burada paylaşılan bilgiler bu bölümün yazıldığı tarihe ait olan güncel literatür ve rehberler ışığında derlenmiş olup, tedavide kullanılan ilaçlar ve tedavi stratejileri ile ilgili rehberler sürekli güncellendiği için güncel literatür ve rehberler yakından takip edilmelidir.

Dünya'da yayılımı henüz kontrol altına alınmayan SARS-CoV-2 ile 05 Ocak 2021 tarihi itibarıyla 86,453,154 kişi enfekte olmuş ve 1,867,986 hasta hayatını kaybetmiştir. Enfeksiyona bağlı ölüm hızı rapor edilen yayınlarda değişmekle beraber % 0 – 1.54 arasındadır[2,3]. solunum yetmezliği, septik şok ve çoklu organ yetmezliği gibi şiddetli enfeksiyon ile hastaneye başvuran hastalar, toplam hasta sayının yaklaşık %5'i olup, bu grupta olgu ölüm oranı %50'lere çıkmaktadır[3]. Pandeminin ilk günlerinden itibaren COVID-19'a etkili olabilecek antiviraller araştırılmaya başlanılmış ve SARS-CoV ve Orta Doğu Solunum Sendromu koronavirüs (MERS-CoV) tedavisinde etkili olduğu yapılan invitro ve invivo çalışmalarda gösterilen antiviraller kullanılmaya başlanılmıştır. Ancak ne yazık ki bu tedavilerle tam bir başarı elde edilemediği için COVID-19'a etkili yeni antivirallere acil ihtiyaç vardır[4].

¹ Prof. Dr., Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik mikrobiyoloji AD e-mail: eguculu@sakarya.edu.tr

Sonuç

COVID-19 tedavisinde etkinliği kesin olarak gösterilen antiviral tedavi maalesef yoktur. Ancak bazı rehberler antiviral tedavi vermemekten-se, özellikle hastanede takip edilme ihtiyacı olan hastalara RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitör-lerinin (favipiravir, remdesivir) başlanılmasını önermektedir. Tedavinin temelini destek teda-visi ve antienflamatuar tedavi oluşturmaktadır. Antienflamatuar tedavinin başlama zamanı çok önemlidir. Özellikle semptomların başlamasın-dan sonra ki 6.-8. günler arasında ihtiyaç duyulup duyulmadığı yakın takip ile değerlendirilmelidir. Antienflamatuar tedaviler arasında deksameta-zon oksijen desteği ihtiyacı olan hastalarda ölüm oranlarını düşürmesiyle dikkat çekmektedir.

Akılda kalması gerekenler

- COVID-19'da hastalığın ilerlemesini ve ağır-laşmasını kesin olarak önleyen antiviral henüz yoktur.
- SARS-CoV-2'yi inhibe edebileceği düşünülen antiviraller hastalık başlangıcının ilk günlerin-de verildiğinde maksimum etki elde edilebilir.
- Konvalesan plazma tedavisi semptomlar baş-ladıktan sonraki ilk günlerde, enflamasyon fazı henüz başlamadan verilirse hastalığın ağırlaşmasını, yoğun bakım ünitesi ihtiyacını ve ölüm oranlarını azaltabilir.
- Hastalığın ilk günlerinde immun baskılayıcı (steroid gibi) tedaviden kaçınılmalıdır.
- Deksametazon şu ana kadar oksijen desteği olan hastalarda mortaliteyi azalttığı gösteri-len en önemli silah olup, oksijen desteğine ihtiyacı olmayanlarda kullanılmamalıdır.

KAYNAKÇA

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (2020). Bilimsel Danışma kurulu çalışması. CO-VID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Genel bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı (2020). Güncelleme Tarihi: 27 Kasım 2020 (05.01.2021 tarihinde <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid19rehberigenelbilgiler epidemiyolojivetanipdf.pdf> adresinden ulaşılmıştır).
2. Worldometer (2020). Coronavirus (COVID-19) Mortality Rate (2020). (06.01.2021 tarihinde <https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-death-rate/> adresinden ulaşılmıştır).
3. Ioannidis J. Infection fatality rate of COVID-19 inferred from seroprevalence data. *Bulletin of the World Health Organization* 2021;99:19-33F.
4. Trivedi N, Verma A, Kumar D. Possible treatment and strategies for COVID-19: review and assessment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 12593-12608.
5. 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.
6. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, et al. Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clin Microbiol Rev*. 2020; 33(4): e00028-20.
7. Cron RQ, Chatham W. The Rheumatologist's Role in Covid-19. *J Rheumatol* 2020;47(5):639-642.
8. Fantini J, Di Scala C, Chahinian H, Yahia N. Structural and molecular modelling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55: 105960.
9. Osadchy A, Ratnapalan T, Koren G. Ocular toxicity in children exposed in utero to antimalarial drugs: review of the literature. *J Rheumatol* 2011; 38: 2504-2508.
10. Gao, J., Tian, Z. & Yang, X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020;14, 72-73.
11. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial, *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020;56 (1):105949
12. Lenzer, J. Covid-19: US gives emergency approval to hydroxychloroquine despite lack of evidence. *BMJ* 2020;369:m1335
13. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripscak G, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N*

- Engl J Med* 2020; 382: 2411-8. DOI: 10.1056/NEJMoa2012410
14. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, 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):2493-2502.
 15. FDA (2020). Frequently Asked Questions on the Emergency Use Authorization (EUA) for Chloroquine Phosphate and Hydroxychloroquine Sulfate for Certain Hospitalized COVID-19 Patients (2020). (07.01.2021 tarihinde <https://www.fda.gov/media/136784/download> adresinden ulaşılmıştır).
 16. Chu CM, Cheng VC, Hung IFN, Wong MML, Chan KH, Chan KS et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004;59:252-6. doi: 10.1136/thorax.2003.012658.
 17. Tirmıkcıoğlu Z. COVID-19 Enfeksiyonu Olan Geberlerde İlaç Kullanımı. *Anadolu Kliniđi Tıp Bilimleri Dergisi* 2020;25 (Özel Sayı 1):51-58.
 18. Lim J, Jeon S, Shin HY, Kim MJ, Seong YM, Lee WJ et al. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci* 2020;35(6):e79. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e79
 19. Wen CY, Xie ZW, Li YP, Deng XL, Chen XT, Cao Y, et al. [Real-world efficacy and safety of lopinavir/ritonavir and arbidol in treating with COVID-19 : an observational cohort study]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2020 May 9;59(0):E012.
 20. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 1787-1799.
 21. 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):1345–52. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32013-4.
 22. Hoofnagle JH, Seeff LB. Peginterferon and Ribavirin for Chronic Hepatitis C. *N Engl J Med* 2006;355:2444-51.
 23. Wang, M., Cao, R., Zhang, L. Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30:269–271.
 24. Martinez MA. Compounds with Therapeutic Potential against Novel Respiratory 2019 Coronavirus. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64(5):e00399-20. DOI: 10.1128/AAC.00399-20
 25. Joshi S, Parkar J, Ansari A, Vora A, Talwar D, Tiwaskar M, et al. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *Int J Infect Dis* 2021;102:501-508. doi: 10.1016/j.ijid.2020.10.069.
 26. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing)* 2020;6(10):1192-1198. doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007.
 27. Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *medRxiv* 2020.03.17.20037432. doi: 10.1101/2020.03.17.20037432.
 28. Udwardia ZF, Singh P, Barkate H, Patil S, RangWala S, Pendse A et al. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. *Int J Infect Dis* 2020;103:62-71. Doi:10.1016/j.ijid.2020.11.142
 29. FUJIFILM (2020). Anti-influenza drug Avigan® Tablet Meets Primary Endpoint in Phase III Clinical Trial in Japan for COVID-19 patients (2020). (10.01.2021 tarihinde <https://www.fujifilm.com/sg/en/news/hq/5451> adresinden ulaşılmıştır).
 30. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat Rev Drug Discov* 2020; 19: 149-150. doi: 10.1038/d41573-020-00016-0.
 31. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020 May 16;395(10236):1569-1578. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
 32. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020 Nov 5;383(19):1827. DOI: 10.1056/NEJMoa2015301
 33. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, 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. doi:10.1001/jama.2020.16349
 34. US Food and Drug Administration (2020). FDA Approves First Treatment for COVID-19 (2020). (11.01.2021 tarihinde <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19> adresinden ulaşılmıştır).
 35. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med* 2020 Dec 2:NEJMoa2023184. doi: 10.1056/NEJMoa2023184.

36. Marano G, Vaglio S, Pupella S, Facco G, Catalano L, Liumbruno GM et al. Convalescent plasma: new evidence for an old therapeutic tool?. *Blood Transfus* 2016;14(2):152-157. doi:10.2450/2015.0131-15
37. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, et al. Convalescent Plasma Study Group. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis* 2015;211:80–90. doi: 10.1093/infdis/jiu396.
38. 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;324(5):460–470. doi: 10.1001/jama.2020.10044.
39. Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, Mills JR, Johnson PW, Theel ES, et al. Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three-Month Experience. *medRxiv* 2020;2020.08.12.20169359. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.12.20169359>
40. FDA (2020). Investigational COVID-19 convalescent plasma—emergency (2020). (12.01.2021 tarihinde <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/investigational-covid-19-convalescent-plasma-emergency-inds> adresinden ulaşılmıştır).
41. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, Kunze KL, Johnson PW, Lesser ER, et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc* 2020 Sep;95(9):1888-1897. Doi: 10.1016/j.mayocp.2020.06.028
42. Bass J, Singh A, Williams R Lindner DH. Procalcitonin and COVID-19: A Reliable Clinical Tool, PREPRINT (Version 1) 15.01.2021 tarihinde <https://www.researchsquare.com/article/rs-43706/v1> adresinden ulaşılmıştır). DOI: 10.21203/rs.3.rs-43706/v1
43. Manson JJ, Crooks C, Naja M, Ledlie A, Goulden B, Liddle T, et al. COVID-19-associated hyperinflammation and escalation of patient care: a retrospective longitudinal cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020;2(10):e594-e602. Doi: 10.1016/S2665-9913(20)30275-7.
44. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, Beane A, et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(13):1317-1329. doi: 10.1001/jama.2020.17022.
45. Dequin PF, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voriot G, Badié J, et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;324(13):1298-1306. doi: 10.1001/jama.2020.16761.
46. Monreal E, Sainz de la Maza S, Natera-Villalba E, Beltrán-Corbellini Á, Rodríguez-Jorge F, Fernández-Velasco JI, et al. High versus standard doses of corticosteroids in severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020:1–9. doi: 10.1007/s10096-020-04078-1.
47. Liu J, Zhang S, Dong X, Li Z, Xu Q, Feng H, et al. Corticosteroid treatment in severe COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. 2020;130(12):6417-6428. doi: 10.1172/JCI140617
48. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020:NEJMoa2021436. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
49. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020;324(13):1330-1341. doi: 10.1001/jama.2020.17023.
50. Atalay S, Ersan G. COVID-19 Tedavisi. Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Dergisi 2020;30(Ek sayı):126-34.
51. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, Golob JL, Gandhi TN, Wang L, et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa954. doi: 10.1093/cid/ciaa954.
52. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(24):2333-2344. doi: 10.1056/NEJMoa2028836.
53. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(1):20-30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340.
54. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouvesshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(7):e393-e400. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30164-8.
55. Langer-Gould A, Smith JB, Gonzales EG, Castillo RD, Figueroa JG, Ramanathan A, et al. Early identification of COVID-19 cytokine storm and treat-

- ment with anakinra or tocilizumab. *Int J Infect Dis.* 2020;99:291-297. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.081.
56. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA.* 2020;324(8):799-801. doi: 10.1001/jama.2020.13372.
57. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bilimsel Danışma Kurulu çalışması (2020). COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) Erişkin hasta tedavisi (2020). (14.01.2021 tarihinde <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39061/0/covid-19rehberieriskinhastatedavisipdf.pdf> adresinden ulaşılmıştır).
58. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bilimsel Danışma Kurulu çalışması (2020). COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) Antisito-kin-antiinflamatuvar tedaviler, koagülopati yönetimi (2020). (14.01.2021 tarihinde <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39296/0/covid-19rehberiantisitokin-antiinflamatuvar tedavilerkoagulopatiyonetimipdf.pdf> adresinden ulaşılmıştır).
59. NIH (2010). COVID-19 Treatment Guidelines (2020). (17.01.2021 tarihinde <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf> adresinden ulaşılmıştır).
60. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Version 3.6.0. 17.01.2021 tarihinde <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> adresinden ulaşılmıştır).