

# Erişkin Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) Yatan Hasta Yönetimi: Avrupa Solunum Derneği'nin Dinamik Rehberi

**Çeviren-Hazırlayan:** Dr. Sezgi Şahin, Doç. Dr. Sertaç Arslan, Uzm. Dr. Ayşegül Erinç, Uzm. Dr. Pınar Mutlu

## ÖZET:

**Giriş:** SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonucu koronavirüs hastalığı 19 (COVID-19) ile hastanede yatan hastalarda ölüm oranı yüksektir ve sıklıkla non-invaziv veya invaziv solunum desteği gerekir. Kanıta dayalı rehberler bu hastaların yönetimini optimize etmek ve standartlaştırmak yoluyla bakım kalitesini ve dolayısıyla hasta sonuçlarını iyileştirebilir.

**Yöntem:** Çin Toraks Derneği tarafından onaylanan Avrupa Solunum Derneği (ERS) kökenli bir kurul bu "dinamik (living) rehberin" ilk versiyonu için PICO (popülasyon, müdahale, karşılaştırmacı, sonuç) yöntemini kullanarak öncelikli müdahaleleri (farmakolojik ve farmakolojik olmayan) belirledi. Kanıtların kalitesini ve gücünü değerlendirmek için GRADE yaklaşımı kullanıldı. Sistematik literatür incelemeleri gerçekleştirildi ve veriler mümkün oldukça meta-analizler ile havuzlandı. Kanıt tabloları sunuldu ve önerileri oluşturmak için karar çerçevelerine ilişkin kanıtlar (*Evidence to Decision framework*) kullanıldı.

**Bulgular:** Rehberin hazırlandığı zamanki mevcut kanıtlara göre (20 Şubat 2021) kurul ek oksijen veya ventilasyon desteğine ihtiyaç duyan hastalarda sistemik kortikosteroidlerin kullanılması ve hastanede yatan hastalarda antikoagülasyon kullanımı için güçlü bir tavsiyede bulunmaktadır. Kurul, hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda IL-6 reseptör antagonisti, monoklonal antikor tedavisi ve yüksek akışlı nazal oksijen veya sürekli pozitif hava yolu basıncı için şartlı bir tavsiyede bulunmaktadır. Kurul, hidroksiklorokin ve lopinavir-ritonavir tedavilerinin kullanılmaması yönünde güçlü bir öneride bulunmaktadır. Son durumda özellikle invaziv mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda azitromisin, hidroksiklorokin ve azitromisin, kolşisin ve remdesivir kullanımına koşullu önerilerde bulunulmuştur. Oksijen desteği gereken hastalarda remdesivir kullanımı için öneride bulunulmamıştır. İleri araştırmalar için öneriler sunulmuştur.

**Sonuç:** COVID-19 yönetimi için kanıtlar artık belirli müdahalelerin lehinde ve aleyhinde güçlü önerileri desteklemektedir. Bu rehberler, daha sonra yeni kanıtlar ortaya çıktıkça düzenli olarak güncellenecektir.

## **GİRİŞ**

COVID-19 (Koronavirüs Hastalığı 2019), SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu enfeksiyondan kaynaklanan bir hastalıktır. İlk olarak Kasım 2019'da Çin'in Wuhan kentinde tespit edilen hastalık büyük bir hızla, Kasım 2020 sonu itibariyle 62,2 milyondan fazla enfeksiyon ve 1,4 milyondan fazla ölümün kaydedildiği global bir salgına dönüştü.<sup>1-3</sup> Semptomlar sıklıkla ateş, kesintisiz öksürük, dispne, anozmi, tat kaybı ve yorgunluk şeklinde ilk enfeksiyondan yaklaşık 3-5 gün sonra ortaya çıkar.<sup>3-5</sup> Pre-semptomatik dönemdeki geçiş virüsün hızlı yayılmasına neden olan özelliklerinden biri olarak görülmektedir.<sup>1,6</sup> Hastalık,

gerçek asemptomatik veya hafif semptomatik enfeksiyondan ölümcül akut solunum sıkıntısı sendromuna uzanan geniş bir spekturuma sahiptir. COVID-19'un vaka ölüm oranı tartışmalıdır ancak hastaneye yatış gerektiren semptomların tahminen %5'ten az olması ile MERS ve SARS'tan daha düşük olduğu düşünülebilir. Hastanede yatış gerektirenlerde ölüm oranı % 5-25 arasında değişmektedir.<sup>2,10,11</sup> Hastaneye yatış ve mortalite için risk faktörleri tanımlanmıştır.<sup>12-15</sup> Hastanede yatan hastalarda ISARIC, risk tahmin aracı ile, artan yaş, erkek cinsiyet, komorbiditelerin sayısı, solunum hızı, oksijen saturasyonu, Glasgow koma ölçeği, üre ve C-reaktif protein düzeyi mortalite için risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir.<sup>12</sup> Hospitalizasyon ve mortalite için en önemli risk faktörü ileri yaştır ve bu nedenle SARS-CoV-2 enfeksiyonu çocuklarda nadiren hastaneye yatış veya ölümle sonuçlanır.<sup>16</sup>

COVID-19 genellikle farklı aşamaları olan iki fazlı bir hastalık olarak tanımlanır.<sup>17</sup> Enfeksiyonun ilk aşaması ateş, öksürük ve diğer semptomlarla birlikte, hastalığın ilk yedi gününde zirveye ulaşan yüksek viral yük ile ilişkilidir.<sup>18</sup> Canlı virüs solunum yolunda 9 güne kadar tespit edilebilir ve bireylerin çoğunda semptomlar, ilk haftadan sonra düzelmeye başlar.<sup>18</sup> Bununla birlikte, hastaların bir kısmında disfonksiyonel inflamatuvar yanıt ile karakterize ikinci bir faz ile akciğer iltihabı ve akciğer hasarının geliştiği görülür.<sup>19-23</sup> Orta ve şiddetli COVID-19'daki inflamatuvar yanıt, proinflamatuvar sitokin fırtınası veya gizli immünosupresyonun bir tezahürü olarak farklı şekillerde tanımlanmıştır.<sup>22-24</sup> Yine de, birçok olası mekanizma arasından IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$  gibi sistemik inflamatuvar belirteçlerin artışı, pıhtılaşma yollarının D-dimer gibi belirteçlerin artışı ile aktivasyonu, intraselüler ve ekstraselüler tuzak alanlarda nötrofil tutulumu, bazı hastalarda IFN- $\alpha$  ve - $\beta$  gibi antiviral savunma mediatörlerinin yetersiz üretimi, otoimmünite ve T-hücresi aktivasyonu ile ilgili net kanıtlar mevcuttur.<sup>4,19,25-28</sup> Hem viral yükün hem de konakçı inflamatuvar yanıtının hastalığın gelişimindeki rolü göz önüne alındığında, COVID-19'da yeni tedavilerin konumlandırılması ve geliştirilmesinde öncelikle anti-viral, immünsüpresif ve immünomodülatör tedaviler üzerine odaklanılmıştır.<sup>18,29-32</sup> Bu süreçte spesifik tedaviler için kanıt oluşturmak adına randomize klinik araştırmalar benzeri görülmemiş bir hızda yürütülmüştür.<sup>33</sup> Özellikle pandeminin erken evreleri esnasında, hidroksiklorokin, lopinavir-ritonavir, remdesivir ve monoklonal antikorlar gibi antiviral ve anti-inflamatuvar ilaçların ampirik kullanımı resmi kılavuzların veya randomize çalışma kanıtlarının yokluğunda küresel olarak yaygınlaşmıştır.<sup>34-37</sup> Bu nedenle hem başarılı müdahaleler lehine tavsiyeler için hem de fayda-risk dengesini sağlayamayan belirli tedavilerden kaçınmak için kanıtların olması önemlidir.<sup>34</sup>

### **Rehberin kapsam ve hedefleri**

Bu rehberlerin amacı, öncelikle COVID-19 ile hastanede yatan yetişkinlerin yönetimi ile ilgili kanıta dayalı tavsiyeler sunmaktır. Bu kılavuzda, elde edilen kanıtların çoğu hastanede yatan hastalar ile ilgili olduğu için toplumda COVID-19 yönetimi ile ilgili konulardan bahsedilmemektedir. Ek olarak, çocuklardaki yaklaşımlardan da bahsedilmemiştir. Bir rehberin herhangi bir hastalığın tüm bileşenlerini açıklaması mümkün olmadığından tüm öneriler klinik koşullar ve hastaların algıları, değerleri ve tercihleri göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir. COVID-19'un yönetimine dair kanıtlar her gün yayınlanan yeni çalışmalarla benzeri görülmemiş bir hızla birikmektedir. Resmi literatür

taraması, kanıt sentezleme süreci ve yayınlanmadaki gecikmeler düşünüldüğünde tüm rehberler yayınlandığı anda "güncelliğini kaybetmiş" olacaktır. Sonuç olarak, bu belge Avrupa Solunum Derneği'nin bu konudaki ilk rehberini temsil etmektedir ve bu nedenle başlangıç noktasıdır. "Dinamik rehber" olarak yeni kanıtlar yayınlandıkça hızlı literatür taraması, yeni öneriler ve derecelendirmeler ile sürekli güncellenmesi ve spesifik konularla ilgili hızlı güncellemeler şeklinde ERS dergilerinde yayınlanması planlanmaktadır. Bu kılavuzun hedef kitlesi, hastanede COVID-19 hastalarının bakımı ile ilgilenen tüm personeli kapsamaktadır. Buna COVID-19'un yaygınlığı nedeniyle göğüs hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları, genel dahiliye ve diğer birçok dahili ve cerrahi uzmanlık alanı, eczacılar ve hemşireler dahil tüm yardımcı sağlık personeli; yönetim, ilaç firmaları, politikacılar, hastalar ve aileleri dahildi.

**Tablo1:** Bu belgede sunulan önerileri yorumlamak için gereken bakış açısını sunar.

Hedef grup	#Güçlü Öneriler	Koşullu(zayıf) Öneriler
<b>Hastalar</b>	Bilgilendirilmiş kişilerin tamamı ya da büyük çoğunluğu önerilen müdahaleyi red ya da kabul etmek istemektedir.	Bilgilendirilmiş kişilerin çoğunluğu önerilen müdahaleyi kabul etse de önemli bir kısmı red etmek istemektedir.
<b>Klinisyenler</b>	Hastaların büyük çoğunluğu önerilen tedaviyi almalıdır.	Farklı tercihlerin farklı hastalar için uygun olacağını düşünür. Klinisyenler ve diğer sağlık bakım personeli bilgilendirilmiş seçeneklerin bireysel değerler ve tercihleri yansıttığından emin olmak adına ortak karara ait süreçleri anlamak için daha çok zaman harcamalıdır; karar vermeye yardımcı olan unsurlar ve ortak karar verme özellikle faydalıdır.
<b>Politikacılar</b>	Öneri birçok durumda bir politika olarak uyarlanabilir.	Politika oluşturma, önemli tartışmalar ve birçok paydaşın katılımı gerektirecektir.

#:güçlü öneriler yüksek kaliteli kanıtlara dayalıdır. Bu öneriler çoğu hasta için geçerli olacaktır ancak her koşulda tüm hastalar için geçerli olmayabilir; Hiçbir öneri, hastaların ve klinik durumların farklı özelliklerinin ayrı ayrı değerlendirilmesinin yerine geçemez.<sup>38,39</sup>

## YÖNTEM

### Rehberin gelişmi

Bu kılavuz, J.D. Chalmers (İngiltere) ve N. Roche (Fransa)'nin başkanlık ettiği Avrupa Solunum Derneği COVID-19 çalışma grubu tarafından GRADE metodolojisi kullanılarak geliştirilmiştir.<sup>38</sup> Çalışma grubu göğüs hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları, rehber metodolojisi uzmanları, bir yardımcı bir sağlık personeli ve hasta temsilcisinden oluşmaktaydı. Çalışma grubu tavsiyeleri, Çin Toraks Derneği (ÇTD) tarafından onaylandı ve 3 ÇTD üyesi tam zamanlı olarak çalışma grubu panellerine katıldı.Öncelikli konuların belirlenmesi için 26 Haziran 2020'de yapılan ilk toplantı ile birlikte COVID-19 salgını nedeniyle, tüm panel toplantıları telekonferans ve e-posta yoluyla çevrimiçi yapıldı. Bu toplantıdan sonra ana grup anti-viraller, anti-inflamatuvarlar, antikoagülanlar ve ventilasyon stratejilerine odaklanan çalışma gruplarına ayrıldı. Hasta temsilcisi, nihai önerilere katkı sağlamak üzere rehber için yapılan tüm tartışmalara katıldı ve bu rehberin halk versiyonunun geliştirilmesi süreçlerine de katılacaktır.<sup>40</sup> PICO (popülasyon, müdahale, karşılaştırmacı, sonuç) yöntemini kullanarak toplam 11 klinik soru belirlendi ve bu soruları cevaplamak için sistemik literatür taramaları yapıldı. Önemli çalışmaları belirlemek için Kasım 2020'de ve yine Şubat 2021'de yapılan güncellemelerle birlikte literatür taramalarının son tarihi 31 Ekim 2020 idi. Literatür tarama sürecine ait diğer ayrıntılar aşağıda açıklanmaktadır.

### Potansiyel çıkar çatışması açıklaması

Komite üyeleri ERS yönetmeliklerine uygun olarak tüm çıkar çatışmalarını beyan ettiler. Çıkar çatışması olan üyelere tartışmalarda çekimser kalmaları ve potansiyel çıkar çatışması içinde buldukları düşünülen önerileri oylamamaları istendi. Çıkar çatışması politikasına uyum yöneticiler tarafından izlendi. Metodologlar, panelin oy hakkı olmayan üyeleri idi.

### Sistemik literatür taramaları

KU Leuven kütüphanelerinden (Belçika) iki deneyimli dış kütüphaneci her klinik soru için arama stratejiler tasarladı ve metodoloji çalışma grubu (PCG, MLC, JDC, TT) ile işbirliği içerisinde MeSH terimlerini ve anahtar kelimelerini kullanarak bu taramaları gerçekleştirdi. Tarama stratejisinin daha fazla detayı ek dosyada gösterilmektedir. Tarama, hastaneye yatırılan ya da ayakatan tedavi gören ve çalışılan müdahalenin etkinliğinin ve güvenilirliğinin belirlenebildiği kontrol ve çalışma gruplarını içeren kesin ya da yüksek şüpheli COVID-19 hastalarının dahil edildiği çalışmaları belirlemeye odaklandı. Taramada 14.851 makaleye ulaşıldı; tekrarlayanların kaldırılmasından ve dahil etme kriterlerini karşılamayan alıntılarının dışlanmasından sonra ilk kanıt özetlerine toplam 44 referans dahil edildi.

ERS'nin metodolojik yaklaşımı, yüksek bir metodolojik standarda göre yürütüldüğünden, mevcut sistematik inceleme ve meta analizlerin sonuçlarının kanıt sentezi ve derecelendirmesi için kullanılmasına olanak sağlar. Eğer sistematik inceleme (review) yazıları mevcut değilse, o zaman randomize kontrollü çalışmalar belirlenir ve çevrimiçi (online) ekli dosyada

açıklandığı şekilde veriler çıkarılır. Gözlemsel çalışmaların sadece randomize kontrollü çalışmaların yokluğunda kanıt tablolarına dahil edilmesi düşünülür. Randomize çalışmaların ve gözlemsel çalışmaların sonuçları birlikte havuzlanmaz; ayrı ayrı değerlendirilir.

### Kanıt düzeyinin belirlenmesi ve önerilerin derecelendirilmesi

Panel, her klinik soru için ilgili sonuçları, yetişkin COVID-19 hastalarına göre önemine ve klinik karar verme yöntemlerine (ekli dosya) dayanarak seçti. Sonuçların önemi, 9 puanlık bir ölçekte derecelendirildi ("önemli değil" ile "kritik" arasında değişen) ve yalnızca klinik karar verme için önemli veya kritik olarak derecelendirilen sonuçlar kanıt tablolarına dahil edildi. Kanıt (kalite) ve önerilerin derecelendirilmesinde tutarlılığı sağlamak için GRADE yaklaşımını izledik. Bias riskinin çalışma seviyesinde belirtilen şekilde değerlendirilmesiyle birlikte tüm kanıtların puanlanması çalışma seviyesinden ziyade sonuç seviyesinde GRADE metodolojisi kullanılarak yapıldı.<sup>41</sup> Bir öneri (ventilatör desteği ile ilgili) homojen literatür eksikliği nedeniyle hikaye anlatım formatı kullanılarak yazıldı. Öneriler kanıt kalitesi, karşılaştırılan yönetimin istenen ve istenmeyen sonuçlarının dengesi, sonuçların göreceli önemi hakkındaki varsayımlar, kaynakların kullanımıyla ilgili çıkarımlar, uygulamanın kabul edilebilirliği ve fizibilitesi göz önünde bulundurularak güçlü veya koşullu (şartlı) olarak sınıflandırıldı. Kanıt kalitesi GRADE metodolojisine göre 4 seviyede (yüksek, orta, düşük veya çok düşük) derecelendirildi.<sup>39</sup> Tüm kritik sonuçlar için kanıtların aynı alternatifi desteklediği ve klinik kararın anahtarı olarak kabul edilen sonuçlar için kanıt kalitesinin öncelik kazandığı durumlar dışında kanıtların genel kalitesi kritik sonuçların en düşüğü olarak derecelendirildi.<sup>42</sup> Her klinik soru için bulguların kanıt özeti tablosu ve karar çerçevesine ait kanıtlar yapılandırıldı (ekli dosya). Bu formatlara dayanarak, panel klinik önerileri oluşturdu ve önerilerin güçlerini oybirliği ile veya gerekirse oylama yoluyla belirledi. GRADE yaklaşımıyla uyumlu olarak, güçlü öneriler "öneriyoruz" olarak ifade edilirken, koşullu öneriler "teklif ediyoruz" olarak ifade edilir.<sup>4</sup>

### **Rehber**

Tablo 2, rehber içinde yapılan 14 resmi, derecelendirilmiş öneriyi özetlemektedir. Aşağıdaki bölümlerin her birinde, altta yatan kanıtların bir tartışmasını ve önerilen yöntemin rasyonelini açıkladık. Diğer ayrıntılar, kanıt tablolarında ve çevrimiçi karar çerçevelerinde sunulmaktadır.

**Tablo 2. Bu rehberdeki önerilerin özeti. Bu belgede yüksek akımlı nazal oksijen (HFNC) tedavisi “noninvaziv ventilasyon desteği” terimine dahil edilmiştir.**

Tedavi	Öneriler	Öneri	Kant kalitesi
<b>Kortikosteroidler</b>	1-Panel kortikosteroidlerin oksijen, non-invaziv ventilasyon veya invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olan COVID-19 hastalarında kullanılmasını önerir.	Güçlü	Orta
	2-Panel hospitalize edilen ancak ek oksijen tedavisi veya ventilasyon desteğine ihtiyacı olmayan COVID-19 hastalarında kortikosteroidlerin KULLANILMAMASINI önerir.	Güçlü	Orta
<b>IL-6 reseptör antagonisti monoklonal antikoru</b>	3-Panel, IL-6 reseptör antagonisti monoklonal antikorunun oksijen veya ventilasyon desteği gereken hospitalize COVID-19 hastalarında kullanılmasını teklif eder.	Şartlı	Düşük
	4-Panel, ek oksijen ihtiyacı olmayan hastalarda IL-6 reseptör antagonisti monoklonal antikorunun KULLANILMAMASINI teklif eder.	Şartlı	Düşük
<b>Hidroksiklorokin</b>	5-Panel hospitalize edilen ya da ayaktan tedavi gören hiçbir COVID-19 hastasına hidroksiklorokin VERİLMEMESİNİ önerir.	Güçlü	Orta
<b>Azitromisin</b>	6-Panel bakteriyel enfeksiyon yok ise COVID-19 hastalarına azitromisin VERİLMEMESİNİ teklif eder.	Şartlı	Çok düşük

<b>Azitromisin ve hidroksiklorokin</b>	7-Panel COVID-19 hastalarına azitromisin ve hidroksiklorokin kombinasyonunun VERİLMEMESİNİ teklif eder.	Şartlı	Orta
<b>Kolşisin</b>	8-Panel hospitalize edilen COVID-19 hastalarına kolşisin VERİLMEMESİNİ teklif eder	Şartlı	Çok düşük
<b>Lopinavir-ritonavir</b>	9-Panel hospitalize edilen COVID-19 hastalarına lopinavir-ritonavir VERİLMEMESİNİ önerir.	Güçlü	Düşük
<b>Remdesivir</b>	10-İnvaziv mekanik ventilasyon gerektirmeyen hospitalize COVID-19 hastalarında remdesivir kullanımı ile ilgili öneride bulunulmadı.  11-Panel invaziv mekanik ventilasyon gerektiren hospitalize COVID-19 hastalarında remdesivirin KULLANILMAMASINI teklif eder.	Yok  Şartlı	Orta  Orta
<b>İnterferon beta</b>	12- Panel hospitalize edilen COVID-19 hastalarına interferon beta VERİLMEMESİNİ teklif eder.	Şartlı	Çok düşük
<b>Antikoagülasyon</b>	13- Panel hospitalize edilen COVID-19 hastalarına bir çeşit antikoagülasyon tedavisi verilmesini önerir.	Güçlü	Çok düşük
<b>Non-invaziv ventiasyon desteği</b>	14-Hipoksik akut solunum yetmezliği olan ve acil invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayan COVID-19 hastaları için yüksek akımlı nazal oksijen (HFNC) ya da tam yüz maskesi veya helmet ile noninvaziv CPAP uygulanmasını öneriyoruz.	Şartlı	Çok düşük

**PICO 1: COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda, olağan bakıma (plasebo ya da genel destek tedavisi) kıyasla sistemik kortikosteroidler kullanılmalı mı?**

#### **Öneriler:**

Panel; oksijen, non-invaziv ventilasyon veya invaziv mekanik ventilasyon gereken COVID-19 hastaların kortikosteroidlerle tedavi EDİLMESİNİ önermektedir (güçlü öneri, orta kanıt derecesi)

Panel, hastaneye yatış gereken ancak ek oksijen veya ventilasyon desteği gerektirmeyen COVID-19 hastalarının kortikosteroidlerle tedavi EDİLMEMESİNİ önermektedir (güçlü öneri, orta kanıt derecesi).

**Kanıtların Özeti:** Açıktır ki, aşırı inflamasyon ve düzensiz bir bağışıklık yanıtı şiddetli COVID-19'un ilerlemesinde önemli bir rol oynar ve bu nedenle en ağır hastalıkta anti-inflamatuvar tedavilerin kullanımı konusunda güçlü bir bilimsel gerekçe mevcuttur.<sup>20,21,44,45</sup> Altı randomize çalışma ve bir meta analiz verileri gözden geçirilmiştir.<sup>31,46-49</sup> Kortikosteroid kullanımını destekleyen kanıtların çoğu İngiltere RECOVERY (pragmatik, kör olmayan kontrollü bir çalışma) çalışmasından gelmekte olup, bu çalışmada 2104 hasta günde 6 mg deksametazon grubuna, 4321 hasta standart destek tedavisi grubuna randomize edilmiştir.<sup>47</sup> Sonuçlar, randomizasyon sırasında invazif mekanik ventilasyon alan hastalarda kortikosteroid tedavisi ile mortalitede istatistiksel olarak anlamlı azalma (sırasıyla %41.4 karşı %29.3, standart tedaviye karşı deksametazon) ve oksijen ihtiyacı olanlarda daha az olmakla birlikte yine de istatistiksel olarak anlamlı bir ölüm oranı avantajı (sırasıyla %26.2 karşı %23.3, standart tedaviye karşı deksametazon) ortaya koymuştur.<sup>47</sup> Oksijen ihtiyacı olmayan hastalarda mortalitede belirgin yarar gösterilememiştir (sırasıyla %14.0 karşı %17.8, standart tedaviye karşı deksametazon).<sup>47</sup> Tüm hasta alt gruplarının dahil edildiği kanıt tablosundaki birleştirilmiş odds oranı, mortalite için 0.70 (% 95 CI 0.48-1.01) saptanmıştır. Yedi çalışmayı kapsayan bir meta-analizde kortikosteroidlerin COVID-19'a bağlı kritik hastalarda mortalite avantajı sağladığı doğrulanmış olup; hidrokortizon ve metilprednizolon verileri de dahil edilerek, mortalite avantajı steroidler için bir sınıf etkisi olarak değerlendirilmiştir (odds ratio 0.70 %95 CI 0.48-1.01, p=0.053 in random effects meta-analysis).<sup>48</sup> Eldeki verilerle, advers olaylar hakkında sınırlı kanıt ortaya konulabilmiştir. RECOVERY çalışması, müdahale güvenliği açısından detaylı bilgi ortaya koymamıştır.<sup>47</sup> Dört ayrı çalışmadan elde edilen veriler advers olaylarda anlamlı artış göstermemiştir (OR 1.09 %95 CI 0.37-3.18).<sup>31,46,49,50</sup> Bununla birlikte, kortikosteroidlerin advers olay profili iyi bilinmektedir ve bu çalışmalar bugüne kadar önemli güvenlik sinyalleri vermemiştir. Advers olaylar dışında tüm sonuçlar için kanıt düzeyi orta ya da yüksek olarak belirlenmiştir.

**Önerinin gerekçesi:** Kortikosteroidler için fayda - genel risk dengesi fayda tarafında ağır basmaktadır. Kortikosteroidlerin mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı büyük ölçekli randomize bir çalışmada gösterilmiş ve diğer çalışmalardan elde edilen sonuçların tutarlı oluşu, bu sonucun genelleştirilebilmesini sağlamıştır. Sonuçlar, oksijen veya mekanik ventilasyon gereksinimine göre alt gruplar arasında önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Oksijen ihtiyacı bulunmayan hastalarda yarar gösterilememiştir; buna göre farklı alt gruplar için farklı öneriler gerekmektedir.

**Araştırma Önerileri:** On gün boyunca günde 6 mg deksametazon, RECOVERY çalışmasında standart olarak kullanılan tedavi rejimiydi.<sup>47</sup> Kortikosteroidlerle ilgili yanıtlanmamış sorular arasında uygun molekül, uygun zamanlama, doz ve tedavi şeması ile birlikte, optimal tedavi süresi, uzun süreli yan etkiler ve diğer alt grupların (örn. oksijen ihtiyacı bulunmayan ama artmış sistemik inflamasyon bulguları veya radyografik değişiklikler bulunan) fayda görüp görmeyeceği sayılabilir.



## PICO 2: COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda, olağan bakıma (plasebo ya da genel destek tedavisi) karşı IL-6 reseptör antagonisti monoklonal antikolar kullanılmalı mı?

### Öneri:

Panel; hastaneye yatırılmış, oksijen ihtiyacı olan COVID-19 hastalarına IL-6 reseptör antagonisti monoklonal antikor tedavisi UYGULANMASINI önermektedir (koşullu öneri, düşük kanıt derecesi) Panel, oksijen desteği gerektirmeyen COVID-19 hastalarına IL-6 reseptör antagonisti monoklonal antikor tedavisi UYGULANMAMASINI önermektedir (koşullu öneri, düşük kanıt derecesi).

### Notlar:

- IL-6 reseptör antagonisti monoklonal antikor tedavisi için uygun olan tüm hastalar, kontrendike değilse, kortikosteroid tedavisini halihazırda almış ya da almaya devam ediyor olmalıdır.
- Tedaviden en çok fayda görmesi beklenen hastalar şunlardır:
  - Non-inaziv ya da invaziv ventilatör desteği başladıktan sonraki ilk 24 saatte
  - Oksijen desteği alan ve kortikosteroid tedavisine rağmen progresif seyreden ya da ileride ventilatör desteğine ihtiyacı açısından yüksek riskli olarak değerlendirilen hastalar.

**Kanıtların özeti:** Ağır COVID-19'da gözlemsel çalışmalara göre artmış IL-6 seviyeleri artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur.<sup>20,25,51</sup> Anti IL-6 reseptör monoklonal antikor tedavisinin yararlı olduğunu savunan pek çok çalışma (kontrol grubu olmayan) mevcuttur, bunlar arasında en çok çalışılan ajan tocilizumab olmuştur. Bu çalışmalar tocilizumab tedavisinin hastalık ağırlığında ve inflamatuvar belirteçlerin düzelmesinde iyileşme sağladığını belirtmektedir.<sup>52-54</sup>

Panel, IL-6 reseptör antagonisti monoklonal antikor tedavisi (toplam 3309 hasta) ile olağan tedavinin (3038 hasta) karşılaştırıldığı 8 randomize kontrollü çalışmayı değerlendirmeye almıştır.<sup>55-62</sup> Çalışmaların çoğunda tocilizumab değerlendirilmiştir, ancak sarilumab da çalışılan ajanlar arasındadır.<sup>62</sup> Hasta popülasyonları çeşitlilik göstermekle birlikte, çoğunluğu oksijen ihtiyacı mevcut olup ventilatör desteği gerekmeyen hastaneye yatırılmış, artmış inflamatuvar belirteçleri saptanmış ağır COVID-19 hastaları ya da ventilatör ihtiyacı olan hastalardır.

Meta-analizde anti-IL-6 reseptör monoklonal antikor tedavisinin mortalite üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır (820/2209 - %24.8 aktif tedavi, karşısında 893/3038 - %29.4 olağan tedavi, odds oranı 0.90 %95 CI 0.73 – 1.12, 8 çalışmadan kısıtlı heterojenite  $I^2$ =%28).<sup>55-62</sup> En büyük iki çalışmada, RECOVERY ve REMAP-CAP, mortalitede anlamlı azalma saptanmıştır.<sup>61,62</sup> RECOVERY çalışmasına oksijen ihtiyacı ile hastaneye başvuran ve C-reaktif protein seviyeleri 75mg/L'den yüksek olan COVID-19 hastaları dahil edilmiştir. REMAP-CAP çalışmasına non-invaziv ya da invaziv ventilatör desteği gereksiniminin ilk 24 saatinde olan hastalar dahil edilmiştir. Mekanik ventilasyon ihtiyacı anlamlı olarak %25 azalmıştır (280/2161 - %13 karşın 322/2038 - %15.8, OR 0.75 %95 CI 0.63 – 0.90, dört çalışmadan elde edilen sonuçlar). Birleştirilmiş sonuçlarda, mekanik ventilasyon ihtiyacı ya da ölüm oranları azalmış bulunmuştur (OR 0.74 %95 CI 0.72-0.88, altı çalışmadan elde edilen sonuçlar). Advers olaylar ve ağır advers olaylar artmamıştır.

**Önerinin gerekçesi:** Anti-IL-6 reseptör monoklonal antikor tedavisi hastanede yatan COVID-19 hastalarında mekanik ventilasyon veya ölüm riskini azaltmaktadır. Belirgin tedavi güvenliği kaygısı saptanmamıştır. Panel, bu tedaviden fayda görecektir hasta popülasyonunu saptamanın zor olduğunu değerlendirmekle birlikte, RECOVERY çalışmasında kortikosteroid tedavisine eklenmesinin yararlarını dikkate almaktadır. Kortikosteroidler oksijen ve ventilatuar destek ihtiyacı olan hastalara önerildiğinden, anti-IL-6 reseptör monoklonal antikor tedavisinin de kortikosteroid tedavisi almakta olan hemen tüm hastalarda kullanılması beklenmektedir. Anti-IL-6 reseptör tedavisi göreceli olarak pahalı; ancak maliyetine göre faydasının ağır basması beklenen bir tedavidir. REMAP-CAP çalışmasının dahil edilme kriterlerine uyan hasta popülasyonları bu tedaviden en yüksek fayda görmesi beklenenlerdir (non-invaziv ya da invaziv ventilasyon desteğinin ilk 24 saatinde) ve oksijen ihtiyacı ile hastaneye yatırılan ve ileride mekanik ventilasyon ihtiyacı olacağı yüksek riskle öngörülen ya da kortikosteroid tedavisine rağmen progresif seyreden hastalar; ki bunlar da RECOVERY çalışmasına ve analizimizde değerlendirilen diğer çalışmalara dahil edilen hasta popülasyonları ile örtüşmektedir.

**Araştırma önerileri:** IL-6 reseptör monoklonal antikor tedavisi için optimal hasta popülasyonunu belirlemede, tedavi yanıtını belirlemeye yardımcı inflamasyon belirteçlerini de kapsayacak ileri çalışmalara gereksinim vardır.

**PICO 3: COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda standart tedavi (tedavisiz takip, plasebo ya da yerel pratiğe göre destek tedavi) yerine hidrosiklorokin (HQ) kullanılmalı mı?**

**Öneri:** Panel, COVID-19 nedeniyle hastanede yatan ve ayakta tedavi gören hastalara hidrosiklorokin VERİLMEMESİNİ önermektedir.

**Kanıtların özeti:** Klorokin ve hidrosiklorokin, 4-aminokinolin ilaçları olup başlıca sıtma tedavisinde kullanılır. Bu ajanların immünomodülatör özellikleri vardır ve ayrıca SARS-CoV-2 dahil çeşitli virüslere karşı in vitro aktivitesi mevcuttur.<sup>63</sup> Erken gözlemsel çalışmalar, COVID-19 hastalığında bu amaçla kullanılan ilaçlar (tek başına veya azitromisin ile kombinasyon halinde) ile ilgili farklı sonuçlar ortaya koymuştur.<sup>34</sup> Bunların erken çalışmalar olduğu bilinmesine rağmen, bildirilen sonuçlar, bu tedavinin faydası konusunda kafa karışıklığına yol açmış ve dünyanın bazı yerlerinde yaygın ampirik kullanıma yol açmıştır.<sup>37</sup> Gerçekleştirilen büyük randomize kontrollü çalışmalar COVID-19'lu hasta gruplarında çeşitli ağırlık düzeylerinde önemli sonuçların sağlam analizine izin vermiştir. Analizlerde 11 randomize çalışma incelenmiştir.<sup>10,30,72,64-71</sup> Sonuçlar ağırlıklı olarak iki büyük çalışmadan etkilenmiştir; İngiltere'den RECOVERY ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) SOLIDARITY çalışmaları.<sup>10,30</sup> RECOVERY çalışmasında genel destek tedavi grubuna göre hidrosiklorokin alan grupta 28. günde mortalite insidansı daha düşük bulunmadı.<sup>10</sup> Bu sonuçlar WHO SOLIDARITY çalışmasının sonuçlarını doğrular nitelikte olup, hastalık ağırlığından bağımsız olarak hidrosiklorokin mortalite üzerinde etkisi bulunmamıştır.<sup>30</sup> Dokuz çalışmanın birleştirilmiş verilerinden elde edilen mortalite beklentisi 1.08 %95 CI 0.97 – 1.19 saptanmış olup, anlamlı bir fayda beklentisini ekarte etmektedir. Sağlık faydası sağlamamasının yanı sıra, mevcut kanıtlara göre klinik göstergelerde de anlamlı pozitif değişiklik ortaya koymamaktadır (klinik iyileşme, kötüleşme, hastaneye yatış, yoğun bakım ihtiyacı, non-invaziv ya da invaziv ventilasyon). Ayrıca, hidrosiklorokin erken COVID-19 ayaktan hastalarda semptom ağırlığını da azaltmamaktadır. İlaç güvenliği açısından gastrointestinal,

oküler, karaciğer ve kardiyak toksisite advers olay riski hidroklorokinle artar. Birleştirilmiş verilerin analizinde advers olay beklentisi (OR 4.23 %95 CI 3.30 – 5.42) randomize kontrollere göre artmış bulunmuştur. Hafif – orta COVID-19 nedeniyle hospitalize edilmiş Brezilyalı hastalarda QT uzaması hidroklorokin alan hastalarda daha sık saptanmıştır.<sup>64</sup> RECOVERY çalışmasında nadir olaylara bağlı kardiyak mortalitede çok küçük bir artış olduğu belirtilmiştir.<sup>10</sup>

**Önerilerin gerekçesi:** Hidroklorokinle ilişkili herhangi bir klinik faydaya dair kanıt yoktur; bununla birlikte artmış advers olay riski mevcuttur. Fayda yokken potansiyel zarara dair kanıt olması nedeniyle ilacın kullanılmamasına dair güçlü öneri gerektirilmemiştir.

**Gelecek araştırmalar:** Panel, COVID-19 hastalarında hidroklorokin kullanılmamasını önermek için yeterli sayıda çalışma olduğunu değerlendirmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) de dahil olmak üzere pek çok kurum hastanede yatmakta olan hastalarda HQ kullanımına dair çalışmaları etkinlik saptanmadığından sonlandırmıştır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) hidroklorokin ve klorokin için yayınladığı erken kullanım onayını iptal etmiştir. Bu ajanlar ile bu konuda ileri çalışma yapılması önerilmemektedir. Komite, iyi dizayn edilmiş çalışmalarla diğer antiviral ajanların ya da SARS-CoV2 spesifik ilaçların çalışılmasını önermektedir.

**PICO 4: COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda standart tedavi (tedavisiz takip, plasebo ya da yerel pratiğe göre destek tedavi) yerine azitromisin kullanılmalı mıdır?**

**Öneriler:** Panel, COVID-19 hastalarında bakteriyel enfeksiyon olmadıkça azitromisin KULLANILMAMASINI önermektedir (koşullu öneri, çok düşük kanıt düzeyi).

**Kanıtların özeti:** Azitromisin, antiviral ve immunomodulator aktivitesi bilinen makrolid grubu bir antibiyotiktir. Astım ve bronşektaziye de içeren kronik akciğer hastalıklarında alevlenme oranları üzerinde iyi bilinen etkileri mevcuttur.<sup>73,74</sup> Dünya çapında akut solunum enfeksiyonlarında ayakta ve yatan hastalarda yaygın olarak kullanılan en popüler antibiyotiklerden biridir.<sup>75</sup> Azitromisin kolay bulunabilen ve güvenlik profili iyi belirlenmiş bir ilaçtır.

Literatür taramasında azitromisini araştıran 3 randomize çalışmaya rastlanmıştır. Çalışmalardan biri Brezilya'dan COALITION 1, azitromisin + hidroklorokin ile yalnızca hidroklorokin tedavisini karşılaştırmıştır.<sup>64</sup> Hidroklorokinin pandeminin erken dönemlerinde dünyada yaygın olarak kullanılması ve süreç içinde tedavide yararlı olmadığına ortaya konulması nedeniyle, panel tarafından, bu verinin azitromisinin etkinliğini değerlendirmede kullanılabileceği değerlendirilmiştir. Diğer iki çalışma, hastanede yatan hastalarda azitromisin etkinliğini değerlendiren Brezilya'dan COALITION 2 çalışması<sup>76</sup> ve Sekhevari ve ark.<sup>77</sup> tarafından yürütülen açık etiketli çalışmadır. Bu çalışmalardan ve birleştirilmiş verilerden elde edilen bulgulara göre mortalite odds oranı 1.02 (0.69 – 1.49), hastanede kalış süresi, klinik durum ve klinik kötüleşme açısından fark saptanmamıştır.

**Önerilerin gerekçesi:** COVID-19 hastalarında bakteriyel koenfeksiyon nadiren rapor edilmiştir. Bir sistematik derlemede, hastaların < %10'unda bakteriyel patojen izole edilebilmiştir.<sup>78</sup> Ancak yine de bakteriyel koenfeksiyon açısından yüksek riskli ya da kanıtlanmış hastalarda, tedavide antibiyotiklerin rolü olabilir. Yazarlar COVID-19'da rutin antibiyotik kullanımını önermemekle birlikte, bu rehberin amacı dışında kalan diğer

endikasyonlarla antibiyotik kullanım gereksiniminin gözden kaçmamasını önermektedir. Bu 3 çalışmada da azitromisin kullanımına bağlı yan etkilerden bahsedilmemekle birlikte, yaygın azitromisin kullanımına bağlı uzun vadede direnç sorunları ile karşılaşılması temel endişelerden biridir.<sup>75</sup>

**Gelecek araştırmalar:** Panel, yazım sırasında RECOVERY çalışmasının sonuçları azitromisin tedavi kolunun COVID-19’da fayda sağlamadığı yönünde açıklanmış olmasından haberdar olmakla birlikte, meta-analizimizde bu veriler kullanılmamıştır, ancak önerilerimizi desteklemektedir.

Panel, COVID-19 hastalarında moleküler teknikler ve biyobelirteçler kullanılarak bakteriyel koenfeksiyon sıklığının belirlenmesine yönelik çalışmaların gerçekleştirilmesini önermektedir.

**PICO 5: COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda standart tedavi (tedavisiz takip, plasebo ya da yerel pratiğe göre destek tedavi) yerine kombine hidrosiklorokin ve azitromisin tedavisi uygulanmalı mıdır?**

**Öneri:** Panel, hastanede yatan COVID-19 hastalarında kombine hidrosiklorokin ve azitromisin kullanılmasını ÖNERMEMEKTEDİR (koşullu öneri, orta kanıt düzeyi).

**Kanıtların özeti:** Azitromisin ve hidrosiklorokin’in potansiyel antiviral ve anti-inflamatuvar etkileri yukarıda tartışılmıştır. Hastanede yatmakta olan ve maksimum 4 lt/dk oksijen kullanan hastalarda azitromisin ve hidrosiklorokin kombine kullanımı çok merkezli, randomize, açık etiketli, kontrollü Brezilya çalışmasında değerlendirilmiştir.<sup>64</sup> Bu popülasyonda azitromisin + hidrosiklorokin kombine kullanımı 15. günde klinik durumda fark yaratmamıştır. Bu tedaviyi alan hastalarda advers olay sıklığında artış (%39.3 azitromisin + hidrosiklorokin, %33.7 sadece hidrosiklorokin, %22.6 standart tedavi) saptanmıştır.<sup>64</sup>

**Önerilerin gerekçesi:** Azitromisin ile hidrosiklorokin kombine edilen bir tek çalışmada bile klinik yarar gösterilmemiştir. Panel, azitromisinin iyi bilinen güvenli bir ilaç olduğunu belirtmekle birlikte uygunsuz antibiyotik kullanımının direnç sorunlarına yol açabileceğini değerlendirmektedir. Sınırlı veriye rağmen klinik olarak belirgin yarar olmayışı bu kombinasyon tedavisi aleyhine görüş oluşturmaktadır.

**Gelecek araştırmalar:** Kombinasyon tedavisi için sınırlı veri olmasına rağmen, tek başına hidrosiklorokinin yararının olmadığı gösterilmiş olması ve hidrosiklorokine bağlı ciddi kardiyak yan etkilerin ve diğer yan etkilerin artış göstermesi nedeniyle kombinasyon tedavisiyle ilgili ileri çalışma önerilmemektedir<sup>80</sup>. Komite diğer antiviral seçeneklerin SARS-CoV-2’ye karşı iyi planlanmış çalışmalarla değerlendirilmesini önermektedir.

**PICO 6: COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda standart tedavi (plasebo ya da destek tedavisi) yerine kolşisin kullanılmalı mıdır?**

**Öneri:** Panel, hastanede yatan COVID-19 hastalarında kolşisin kullanılmasını ÖNERMEMEKTEDİR (koşullu öneri, çok düşük kanıt düzeyi).

**Kanıtların özeti:** SARS-CoV-2 enfeksiyonunu takiben yoğun inflamatuvar yanıt gerçekleşmesi, kortikosteroidlerle ya da diğer nonsteroidal anti-inflamatuvar tedavilerdekine benzer yan etkiler ortaya çıkarmayan olası diğer anti-inflamatuvar tedavi arayışlarına yol açmıştır. Kolşisinin, hiper-inflamatuvar sendromlarda IL-1 ve IL-6 hedefleyerek ve in-vitro

ortamda koagülasyon yollarını bloke etmek suretiyle anti-inflamatuvar özellikleri olduğu düşünülmektedir.<sup>81-83</sup> COVID-19’da bir vaka kontrol çalışmasında, standart tedaviye karşı kolşisinle tedavi edilen hastalarda sağ kalımda iyileşme olduğu iddia edilmiştir (%84.2 karşın %63.6).<sup>84</sup> Literatür taramasında iki randomize kontrollü çalışma tespit edilmiştir. Otuzsekiz hastalık küçük bir randomize çalışmada Lopes ve ark, kolşisin grubunda oksijen desteği açısından daha iyi bir seyir bildirilmiş olup (medyan: 7’ye karşın 3; p=0.02) hastanede kalış süresinde anlamlı azalma saptanmıştır (medyan: 8.5’e karşın 6.0; p=0.03).<sup>85</sup> Bu bulgular daha önce yayınlanan ve 100 randomize hastanın dahil edildiği başka bir çalışma ile uyumsuzdur. Deftereos ve ark.<sup>86</sup> hastanede yatış süresinde farklılık saptanmamış (medyan: 12’ye karşın 13; p=0.91), ancak klinik kötüleşmeye kadar geçen sürede kolşisin tedavisiyle düzelme saptamışlardır (kümülatif olaysız 10 gün sağ kalım, kontrol grubunda %83, kolşisin grubunda %93; p=0.03). Hasta sayılarının az olmasına bağlı olarak tahmin edilen bu etkilerde güven aralıkları geniştir.<sup>86</sup>

Kolşisin tedavisinin yararı, her iki çalışmada da örneklem sayısının düşük olması nedeniyle belirsizdir. Bu tedavinin hastanede kalış süreleri üzerine etkisinde tutarlılık yoktur. GRECCO-19 çalışmasında kolşisin etkisiyle klinik kötüleşme riskinin azalmış bulunması, benzer şekilde az sayıda klinik olay mevcut olmasından kaynaklanmaktadır. Yoğun bakım ihtiyacı (OR 1.06 %95 CI 0.06 – 18.45) ve mortalite (OR 0.21 %95 CI 0.02 – 1.97) gibi diğer önemli sonlanım noktalarında kolşisin tedavisiyle anlamlı düşüş saptanmamıştır. Ayrıca, kolşisin tedavisi ile advers olaylarda anlamlı bir artış (en sık diare) bildirilmiştir (OR 3.96 %95 CI 1.72 9.12).

**Önerilerin gerekçesi:** Net faydanın olmaması ve advers olaylarda artış olması, daha çok veri ortaya çıkana kadar kolşisin kullanımını aleyhinde önerilerde bulunulmasına yol açmıştır.

**Araştırma önerileri:** Kolşisin geniş randomize kontrollü çalışmalarda değerlendirilmelidir, ve yazım sırasında geniş pragmatik RECOVERY çalışmasına eklenmiştir.

**PICO 7: COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda standart tedavi (tedavisiz takip, plasebo ya da yerel pratiğe göre destek tedavi) yerine Lopinavir-ritonavir kullanılmalı mıdır?**

**Öneri:** Panel, hastanede yatan COVID-19 hastalarında Lopinavir-ritonavir kullanılmasını ÖNERMEMEKTEDİR (güçlü öneri, düşük kanıt düzeyi).

**Kanıtların özeti:** Lopinavir bir insan immün yetmezlik virus (HIV) tip 1 aspartaz proteaz inhibitörüdür; ve genellikle sitokrom P450 inhibisyonu ile plazma yarı ömrünün uzaması için ritonavir ile kombine edilerek kullanılır.<sup>87</sup> HIV tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Bu ilaç kombinasyonunun SARS hastalarında viral yükü ve kötü klinik gidiş riskini azalttığı gösterilmiştir.<sup>88</sup> Üç randomize çalışma derleme çalışmamızda gözden geçirilmiştir; bunlar, RECOVERY, SOLIDARITY ve Cao ve ark. gerçekleştirdiği Çin çalışmasıdır.<sup>30,89,90</sup> Mortalite üzerinde etki saptanmamıştır (OR 1.02 %95 CI 0.90 – 1.15). Klinik iyileşme, viral yük, viral klirens, 28 gün içinde hastaneden taburcu olma ve invaziv mekanik ventilasyon dahil hiç bir sonlanım noktasında fayda gösterilememiştir. Advers olaylar ve ciddi advers olaylarda artış gözlenmemiştir.

**Önerilerin gerekçesi:** Lopinavir – ritonavir bilinen bir advers olay profiline sahiptir ve belirgin ilaç – ilaç etkileşimi ile hastaya zarar verme potansiyeline sahiptir.<sup>91,92</sup> Bu nedenle kullanımını önermek için kesin etkinlik kanıtları gereklidir. Literatür incelemesinde, 3 randomize kontrollü çalışmada tedavinin faydalı olduğuna dair kanıt gösterilememiştir. İlaç

etkin bulunmadığından ve teorik olarak zararlı olabileceğinden, düşük kanıt düzeyine rağmen bu tedavinin kullanılmaması yönünde güçlü bir öneri ortaya çıkmaktadır.

**Gelecek araştırmalar:** İki çok geniş çalışmada tedavi faydası gösterilememiş olup, lopinavir - ritonavir'in bu populasyonda ileri çalışmaları gerekli bulunmamaktadır.

**PICO 8: COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda standart tedaviye (tedavisiz takip, plasebo ya da yerel pratiğe göre destek tedavi) karşı remdesivir kullanılmalı mıdır?**

**Öneri:** Panel, COVID-19 ile hastaneye yatırılan invaziv mekanik ventilasyon gerekmeyen hastalarda remdesivir kullanımına ilişkin herhangi bir öneride bulunmaz (öneri yok, orta düzeyde kanıt) Panel, invaziv mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalara remdesivir önermemektedir (şartlı öneri, orta düzeyde kanıt kalitesi)

**Kanıt özeti:** Remdesivir, viral RNA'ya bağımlı RNA polimerazının bir inhibitörüdür. SARS-CoV-1, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 'ye karşı in vitro olarak etkili olduğu kanıtlanmıştır.<sup>93,94</sup> Bir çalışmada remdesivir için iyileşme süresinde ve hastanede kalış süresinde azalma gösterilmiştir (ACTT1)<sup>95</sup>. Bu çalışma 1062 hastayı incelemiştir (541 remdesivir ve 521 plasebo kullanan)<sup>(95)</sup>. Primer sonlanım noktası olarak iyileşme süresi 15 günden 10 güne azalmıştır (iyileşme oran oranı 1.29 95% GA 1.12-1.48,p<0.001).Hastanede kalış süresi ortalama 17 günden 12 güne düşürülmüş ve diğer ikincil sonlanım noktaları olumlu faydalar göstermiştir.<sup>95</sup> Buna karşılık, mortalite üzerine fayda kanıtı bulamayan büyük SOLIDARITY derlemesi dahil olmak üzere diğer çalışmalarda hiçbir klinik fayda gösterilmemiştir. Mortalite etkilenmemiştir (oran oranı 0.95, %95 GA 0.81-1.11, p = 0.50).<sup>30</sup> SOLIDARITY grubu mevcut çalışmaların güncel meta-analizine ACTT1, SOLIDARITY ve diğer 2:1 randomize çalışmaları ekleyerek, remdesivir ile mortalite yararının olmadığını göstermiştir (RR 0.91% 95 GA 0.79-1.05). (30). İncelememizde, mortalite için olasılık oranı (0.92 %95 GA 0.79-1.07) ve advers olaylarda (OR 1.05, %95 GA 0.71-1.55, 3 çalışma için) çok benzer sonuçlar tespit edilmiştir.

ACTT1'de, hâlihazırda mekanik ventilasyon veya ekstrakorporeal membran oksijenasyonu altındayken remdesivire başlayan hastalarda birincil sonuç olarak klinik iyileşme üzerinde herhangi bir fayda gözlenmemiştir (iyileşme oranı 0.98, %95 GA 0.70-1.36)<sup>95</sup> Remdesivir verilecekse, bunun en az 10 günlük uygulama kadar etkili olduğuna dair kanıtlara dayalı olarak 5 gün süre ile verilmesi önerilir.<sup>96</sup> Remdesivir tedavisi başlamadan ve tedavi sırasında karaciğer fonksiyon testleri kontrol edilmeli şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (GFR <30 ml / dak) remdesivir reçete edilmemelidir.

**Önerinin gerekçesi:** Panel, remdesivirin mortalite yararı yoksa iyileşme süresi, hastanede kalış süresi ve hastanın klinik bulgularına bakılarak karar verilmesi gerektiğini düşünmektedir. Bununla birlikte, bu faydalar yalnızca bir randomize çalışmada gösterilmiştir. Rapor edilen faydalar panel tarafından orta dereceli olarak kabul edilmiştir. Remdesivirin belirgin yan etkilerinin olmaması, yarar-risk dengesi göz önünde tutularak, panelin bazı üyeleri tarafından kullanılması yönünde oylanmıştır. Panel, bu konuyu kapsamlı bir şekilde tartışıp oylamış, sonuçta çoğunluk remdesivir kullanımına veya kullanılmamasına yönelik bir öneri sunmamıştır. Bu nedenle panel, invaziv mekanik ventilasyon gerekmeyen hastalarda remdesivir ile ilgili herhangi bir tavsiyede bulunmamıştır. GRADE metodolojisinde bu, remdesivir VEYA alternatif tedavi için bir koşul önerisi olarak adlandırılır. Bu öneri, klinisyenlerin remdesivir'i rutin olarak kullanmaları gerektiğini veya klinisyenlerin her durumda remdesivir kullanımından kaçınmaları gerektiğini göstermez. Daha ziyade, risk-fayda dengesinin belirsiz olduğunu ve hastalar tarafından kullanımının ideal olarak randomize

bir klinik çalışmada veya hastaların risk-fayda konusunda tam olarak bilgilendirildiği durumlarda kullanılması gerektiğini belirtir.

İnvaziv mekanik ventilasyon veya ekstrakorporeal membran oksijenasyonuna ihtiyaç duyan hastalarda primer sonlanım noktası üzerinde hiçbir fayda olmaksızın alt grup etkileri gözlenmiştir. Bu sonuç remdesivir kullanımını destekleyen ana sonuç olduğu için panel remdesivir kullanımına karşı subgrup önerilerinin yapılması gerektiğini düşünmektedir. Kullanılabilirlik ve maliyet, bazı sağlık hizmetleri sistemleri için önemli hususlardır.

**Gelecekteki araştırmalar:** Remdesivirin yararı açık olmadığından, ACTT1 sonuçlarını doğrulamak için klinik iyileşme, klinik kötüleşme ve hastanede kalış süresi gibi son noktaları içeren daha büyük çalışmalar yapılmalıdır. Uygulamanın zamanlamasına ve oksijen ihtiyacına bağlı olarak, fayda gören hasta alt gruplarının belirlenmesi bir öncelik olmalıdır. Artık COVID-19 için standart tedavi olarak kabul edilen sistemik kortikosteroidlere ek olarak remdesivir yararının belirlenmesi gerekmektedir. Anti-viral tedavilerin erken dönemde verildiğinde daha etkili olacağına gösteren güçlü teorik bilgiler mevcuttur ve erken uygulamanın yararlarını dikkate alan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kılavuz hazırlanırken, Janus Kinase inhibitörü baricitinib'in remdesivir ile kombinasyonunun iyileşme süresini kısalttığını gösteren bir çalışma (ACTT2) ve yayınlanan veriler mevcuttur.<sup>97</sup> Klinik yararın kesin olarak gösterilmesi için ek tedavilerle beraber remdesivir ile ilgili daha fazla veri gerekmektedir.

#### **PICO 9: Hastanede yatan COVID-19 hastalarında, standart tedaviye karşı (tedavisiz takip, plasebo ya da yerel pratiğe göre destek tedavi) interferon-6 kullanılmalı mıdır?**

**Öneri:** Panel, hastanede yatan COVID-19 hastalarına Interferon-β önermemektedir (şartlı öneri, çok düşük kanıt kalitesi).

**Kanıtların özeti:** İnterferonlar, viral enfeksiyonlara yanıt olarak doğal bağışıklık sisteminin bir bileşeni olarak konakçı hücreler tarafından salınan sinyal proteinleridir.<sup>7,98</sup> Tip 1 interferonlar koronavirüslere karşı in-vitro aktiviteye sahiptir<sup>99</sup> ve tek başına lopinavir-ritonavir ile karşılaştırıldığında, lopinavir-ritonavir ve ribavirin içeren üçlü tedavi rejiminin bir parçası olarak semptomları ve viral klirensi artırmıştır.<sup>100</sup> SARS-CoV-2'nin interferon salınımını baskıladığı ve bunun hastalığın ciddiyetiyle bağlantılı olduğuna dair kanıtlar vardır.<sup>98</sup> Tüm bunlar İnterferonu COVID-19'un tedavisinde değerlendirmek için sağlam bir kanıt sağlar.

Literatür taramamızda üç deneme belirlendi.<sup>30,101,102</sup> İki küçük derleme<sup>101,102</sup> mortalite azalması da dahil olmak üzere büyük faydalar göstermiş, ancak çok daha büyük bir çalışmada (WHO SOLIDARITY derlemesi) fayda ve potansiyel zarar kanıtı gösterilmemiştir (oran oranı 1.16% 95 GA 0.96-1.39, p = 0.11). Bu üç denemeye ilişkin birleştirilmiş tahminimiz istatistiksel olarak anlamlı bir mortalite yararı veya klinik iyileşme görülmediği yönündedir. Kanıt kalitesi çok düşük olarak derecelendirilmiştir.

**Önerinin gerekçesi:** Sistemik interferon tedavisi için klinik fayda açıkça gösterilmemiştir. Bu ilaçla yapılan en büyük derleme, mortalite oranında hiçbir etkisi olmadığını göstermiştir. Tüm derlemelerde güvenlik verileri eksik rapor edilmiştir. Açıkça bir fayda görülmediğinde veya güvenlik eksikliğinde, kullanım için bir tavsiyede bulunulamaz. Koşullu tavsiye, çok düşük kalitede kanıta dayanmaktadır.

**Gelecek araştırmalar:** Sistematik araştırma tamamlandıktan sonra yayınlanan yeni bir çalışmada, İngiltere’de 101 hastada derlenen inhale interferon B-1a’nın önemli bir faydasını göstermiştir.<sup>103</sup> Küçük çalışmaların dikkatli bir şekilde incelenmesi gerekmele birlikte, bu bulgu inhalasyon yoluyla verilen interferonun sistemik iletimden farklı etkisi olabileceğine işaret etmektedir. İn hale interferon betanın etkinliğini araştırmak için daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

#### **PICO 10: Hastanede yatan COVID-19 hastalarında antikoagülan kullanılmalı mı, kullanılmamalı mı?**

**Öneri:** Panel, hastanede yatan COVID-19 hastaları için bir tür antikoagüstasyon önermektedir (Güçlü öneri, çok düşük kanıt kalitesi). Bu öneriye eşlik eden notlar: Panel, antikoagüstasyon dozu (profilaktik, yüksek doz profilaktik veya terapötik) veya tercih edilen antikoagülan ilaç türü ile ilgili bir öneride bulunamaz.

**Kanıtların özeti:** SARS-CoV-2 enfeksiyonu, artmış venöz tromboembolizm riski ile ilişkilendirilmiştir.<sup>4,104</sup> VTE insidansı çalışmalarda % 0 ile % 85 arasında oldukça yüksek değişkenlik göstermektedir. Bu değişkenlik muhtemelen popüstasyonların özelliklerindeki (özellikle hastalığın şiddeti, yaş, komorbiditeler, koşullar) ve teşhis prosedürlerindeki farklılıklarla ilgilidir. 48 çalışmanın sistematik bir incelemesinde yakın zamanda bildirilen toplu insidans tahminleri VTE için % 17.0, pulmoner emboli için %7.1 ve derin ven trombozu için %12.1’dir.<sup>105</sup> Bu yüksek insidans, artan D-dimer seviyeleri ile karakterize pro-trombotik bir durumla, konağın SARS-Cov’a karşı immün yanıtı tarafından tetiklenen hiper-inflamatuvar durum ile ilişkilidir.<sup>106</sup>

Bugüne kadar, clinicaltrials.gov ve benzer kayıtlarda bu tür birkaç çalışma devam etmesine rağmen, randomize kontrollü çalışmalardan hiçbir sonuç yayınlanmamıştır. Bu nedenle, mevcut kanıtlar gözlemsel çalışmalardan elde edilen verilerle sınırlıdır.<sup>107</sup> 16 retrospektif kohort ve 3 prospektif kohort olmak üzere toplam 19 çalışma analiz edilmiş bunlardan 8’i yanlılık değerlendirmesinin ardından iyi veya orta kalitede kabul edilmiştir. Kullanılan antikoagülanlar, düşük moleküler ağırlıklı heparin, fraksiyone olmayan heparin ve oral antikoagülanlardır. 5 çalışmada düzeltilmiş ölüm oranı antikoagülan alan ve almayan gruplar arasında 0.56 saptanmış olup %95 güven aralığında 0,36-0,92, p=0.0218 olarak belirlenmiştir.<sup>107</sup> Aykırı değerlerin ortadan kaldırılması ve iyi kalitede çalışmalarla kısıtlanmasının ardından sonuçlar stabil kalmıştır. Hem profilaktik hem de terapötik antikoagüstasyon tedavisi ile risk azalması gösterilmiştir fakat bu seçenekler, sadece 3 çalışmada düzeltilmiş tahminlerle verilmiştir, bu tahminlerin sonucu her ne kadar teröpatik dozlar lehine olsada bu sonuçlar, potansiyel zararlar (örn: kanama olayları) yönünden ağırlandırılarak yeniden analiz edilmelidir.<sup>107</sup>

Panel, COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda yüksek pulmoner emboli sıklığı ve VTE tanısı, antikoagüstasyon dozu ve süresini etkileyeceğinden, şiddetli hastalığı veya oksijenasyonunda kötüleşmesi olan hastalarda inceleme (örneğin BT anjiyogram ile) için eşliğin düşük tutulması gerektiği görüşündedir.

**Önerinin gerekçesi:** Kanıt kalitesi çok düşük olmasına rağmen, profilaktik antikoagüstasyon, birçok ülkede hastanelerde tromboembolik komplikasyon riski taşıyan yatan hastalar için rutin bir uygulamadır ve mevcut kanıtlar, bu tedaviyi şiddetle savunulabilecek bir müdahale haline getirmektedir. Panel, profilaktik doz veya teröpatik doz antikoagüstasyona karşı fayda-



risk dengesini gösteremediği veya farklı fayda-risk oranlarına sahip alt grupları belirleyemediğinden, öneri için, klinik yeni randomize klinik çalışmalar beklemektedir.

**Gelecek araştırmalar:** Panel, çeşitli profilaktik, profilaktik-yüksek ve terapötik antikoagülasyon modalitelerini karşılaştıran randomize kontrollü çalışmaların gerekli olduğunu düşünmektedir. Antikoagülan dozuna ek olarak, ele alınacak sorular ajanın süresi ve türüdür. İnflamasyon ve / veya pıhtılaşmanın ciddiyetine ve biyobelirteçlere dayalı olarak alt grupları değerlendirmek çok önemlidir.

**PICO 11: Covid-19 ile hataneye yatan hastalarda sürekli pozitif havayolu basıncı veya yüksek akım oksijen tedavisi prone pozisyon gibi destekleyici tedaviler ile beraber veya tek başına standart tedaviye (bu müdahalelerin veya invazif mekanik ventilasyonun olmaması olarak tanımlanan) karşı kullanılmalı mı?**

**Öneri:** COVID-19 ve hipoksemik akut solunum yetmezliği olan hastalar için acil invaziv mekanik ventilasyon endikasyonunun olmadığı durumlarda helmet veya yüz maskesi yoluyla verilen yüksek akışlı nazal kanül oksijeni (HFNC) veya non-invaziv sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) önerilir (şartlı öneri, çok düşük kanıt kalitesi). Bu tavsiyeye eşlik eden notlar: HFNC ve non-invaziv CPAP, aerosol üreten tedaviler olarak sınıflandırılır ve bu nedenle, uygun kişisel koruyucu ekipman giyen personel ile güvenli bir ortamda yapılmalıdır. Tedaviye yanıt vermeyen hastalarda HFNC ve non-invaziv CPAP mekanik ventilasyonu geciktirmemelidir. Prone pozisyon, akut hipoksemik solunum yetmezliği olan entübe olmayan hastalarda oksijenasyonu iyileştirebilir ve COVID-19'lu entübe hastalarda yaygın olarak kullanılır.

**Kanıt özeti:** Bu soru, meta-analiz için havuza alınamayan heterojen gözlemsel çalışmaların tanımlanması nedeniyle anlatı biçiminde ele alınmıştır.

COVID-19 pnömonisine bağlı hipoksemik akut solunum yetmezliği (HARF) olan hastalarda, yüksek akışlı nazal kanül tedavisi ve non-invaziv sürekli pozitif hava yolu basıncı kullanılmıştır.<sup>108-111</sup> HFNC, nazal bir arayüz aracılığıyla kontrollü bir oksijen konsantrasyonu 30-60 l/dk'da yüksek nemlendirilmiş ısıtılmış bir gaz akışı sağlar. Standart oksijen tedavisi ile karşılaştırıldığında, HFNC tedavisi, COVID-19 dışı nedenlere bağlı olarak gelişen HARF'de 90 günlük mortaliteyi azaltmış ve ventilatörsüz gün sayısını artırmıştır.<sup>112</sup> Küçük vaka serileri, HFNC'nin COVID-19 hastalarında entübasyon ihtiyacını standart oksijen tedavisine göre daha etkili bir şekilde azaltabileceğini göstermektedir ve YBÜ dışındaki geniş kontrolsüz vaka serileri, HFNC ve CPAP'ın benzer etkinliğe sahip olduğunu göstermiş, ancak bu sonuçlar doğrulanmamış ve hasta grupları kıyaslanamamıştır.<sup>108,109,113,114</sup>

Ağırlıklı olarak helmet veya yüz maskesi yoluyla verilen CPAP'ın rolü, yine YBÜ dışında, COVID-19 pnömonisine bağlı ARF / ARDS'li 1100'den fazla hastada araştırılmıştır.<sup>108,109,122,111,115-121</sup> Çalışmaların çoğu ya vaka serisi ya da geriye dönük, tek merkezli gözlemsel çalışmalardır. Yalnızca üç çalışma ileriye dönük olarak tasarlanmıştır ve yalnızca ikisi çok merkezlidir.<sup>109,123,124</sup> Kayıtlı hasta sayısı [medyan (IQR): 31 (17-71)], hasta seçimi (PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> oranı 100'den az ile 211 arasında değişen), CPAP jeneratörleri, kullanılan arayüz, başlangıç PEEP basıncı ve FiO<sub>2</sub> değerleri açısından büyük bir heterojenlik mevcuttur. Bazı makaleler ayrıca prone pozisyonu ek bir müdahale olarak değerlendirmiştir.<sup>121,123,125,126</sup> CPAP uygulananlar için entübasyon oranı % 4 ile % 51 arasında değişmektedir [medyan

(1QR):% 22 (% 20 -% 38)] ve ölüm oranı % 0 ile % 52 arasındadır [medyan (1QR):% 20 (% 5 -% 34)].

COVID-19 pnömonisine bağlı olarak HARF gelişen entübe edilmemiş hastaların yüzüstü pozisyonlandırılması (PP), son zamanlarda acil servisler, hastane koşulları veya oksijen tedavilerine ek olarak YBÜ dahil olmak üzere farklı ortamlarda test edilmiştir.<sup>118,120,131,121,123,125-130</sup> Bu deneyimler arasında büyük bir heterojenlik vardır. Hastaların seçimi, kullanılan oksijen tedavisi desteği ve ayarı, zamanlaması ve süresi açısından farklılık mevcuttur ve bu nedenle değişken sonuçlar görülür. Bu heterojenliğe rağmen, raporlar yüzüstü pozisyonlandırma sonrası oksijenasyon ve solunum hızında önemli bir iyileşme olduğunu belgelemiştir ve çoğu hasta uygulamayı tolere edebilmiştir.

COVID-19 kaynaklı akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) heterojen bir durumdur ve fizyolojik ve biyokimyasal belirteçlerle tanımlanan spesifik fenotiplerin varlığı tartışılmaktadır.<sup>7,132-135</sup> COVID-19 ile indüklenen ARDS'de entübasyon zamanlaması üzerine randomize kontrollü çalışma yoktur. İnvaziv ventilasyon stratejilerinin gözden geçirilmesi, bu kılavuzun kapsamı dışındadır. Kontrendike olmadıkça düşük tidal hacimli ventilasyon, prone pozisyon ve kortikosteroid tedavisi, invaziv ventilasyon alan hastalarda mortaliteyi azaltır.<sup>49,136,137</sup>

Venöz-venöz ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO), optimal ventilasyon ve yardımcı müdahalelere rağmen refrakter hipoksemili hastalarda kullanılır.<sup>138</sup> Vaka serileri cesaret verici sonuçlar göstermektedir ancak randomize kontrollü çalışma yoktur. ECMO hem personel hem de yoğun kaynak gerektiren bir tedavidir.

**Önerinin gerekçesi:** Henüz HFNC veya CPAP veya NIV ile standart oksijen tedavisini veya HRF'li COVID-19 hastalarında bu üç müdahaleyi karşılaştıran tamamlanmış bir RKC yoktur. Bununla birlikte, invaziv ventilasyon ihtiyacını ve YBÜ üzerindeki baskıyı azaltmak son derece avantajlı olacaktır. Non-invaziv yaklaşıma yanıt vermeyen hastalarda CPAP ve HFNC uygulaması entübasyonu ve mekanik ventilasyonu geciktirmemelidir. CPAP ve HFNC tedavisi, aerosol üreten prosedürler olarak sınıflandırılır ve sağlık uzmanları ile tam kişisel koruyucu ekipman (KKE) içinde kullanılmalıdır.<sup>113,139</sup> CPAP ve HFNC uygulanırken meydana çıkan aerosol ve dağılımı, bir dizi görüntüleme, partikül boyutlandırma ve virüs örnekleme çalışmaları kullanılarak araştırılmıştır ve heterojen sonuçlar elde edilmiştir.<sup>110,140-142</sup> CPAP ve HFNC'nin faydaları risklere karşı dengelenmelidir.

**Araştırma önerileri:** Akut hipoksemik solunum yetmezliği ve COVID-19 hastalarında optimal ventilasyon modunu ele alan randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. COVID-19 hastalarında standart oksijen tedavisini CPAP ve HFNC ile karşılaştıran Recovery – RS RCT (ISRCTN16912075) çalışması devam etmektedir. Bu çalışmaya, %40 veya üzerinde FiO2 değerinde, arteriyel oksijen saturasyonu %94 altında olan hastalar dahil edilmiş ve birincil bileşik sonlanım noktası 30 günde entübasyon veya ölüm olarak belirlenmiştir.

### Özet ve değerlendirme

Kılavuz önerileri şekil 2'de özetlenmiştir. COVID-19'lu hastanede yatan hastaların yönetiminin genel amacı, mortaliteyi azaltmak ve yoğun bakıma yatış ve hastanede kalış süresinin uzaması gibi komplikasyonları önlemektir. Bu kılavuz, kortikosteroidler ve IL-6 reseptör antagonistleri haricinde, başka herhangi bir antiviral veya anti-inflamatuvar tedavinin bu hedeflere ulaşabildiğini gösteren sınırlı kanıt olduğunu düşünmektedir. Bu durumda daha

Uluslararası Rehberler

fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Amaca yönelik tedavilerin çoğu, mortaliteyi azaltmada veya diğer klinik sonuçları iyileştirmede başarısız olmuştur, bu da doğrudan SARS-CoV-2'yi ve ilişkili inflamatuvar yanıtı hedefleyen spesifik tedaviler geliştirme ihtiyacını vurgulamaktadır.

Bu kılavuzdaki öneriler, sistematik bir literatür taraması ve standartlaştırılmış GRADE metodolojisinden türetilmiştir. Bu kılavuz sistematik literatür incelemesi olmadan anket yanıtlayıcıları arasında bir konuda % 70 fikirbirliği gerektiren CORE prosedürünü kullanan yakın tarihli bir Amerikan Toraks Derneği / Avrupa Solunum Derneği rehberinden farklıdır.<sup>143</sup> Önceki kılavuz ile mevcut kılavuz arasında, özellikle kortikosteroid kullanımı önerisi arasında benzerlikler vardır. Bununla birlikte ATS kılavuzunun oksijen desteği gereken ve mekanik ventilasyondaki hastalara remdesivir kullanımını önermesi ile güncel kılavuzun bu gruptaki hastalarda remdesivir kullanımına karşı olması en büyük farklılıklardır.<sup>143</sup> ATS kılavuzunun önceki versiyonunda hidrosiklorokin kullanımı da önerilmişti.(<http://www.thoracic.org/covid/COVID-19-guidance.pdf>).

Bu durum, kılavuz metodolojisindeki farklılıkların değişik sonuçlara yol açabileceğini ve yeni çalışmalarla dayalı olarak önerilerin sürekli güncelleme ihtiyacını göstermektedir. Bununla birlikte, birçok ilacın klinik uygulamada kullanılmaması gerektiğini göstermek, özellikle dünya çapında klinisyenlerin pandeminin erken aşamalarında birçok kanıtlanmamış tedaviyi kullandığı COVID-19 tedavisi açısından önemlidir. Kılavuzların amacı, hastaların aldığı bakımın kalitesini artırmak ve farklı sağlık bakımı ortamları ve sistemleri arasında standartlaşmış uygulamalara ulaşmaktır. Bu kılavuz, ek verilerle değiştirilmesi gereken tedavi algoritmaları için bir başlangıç noktası olarak kullanılmalıdır. Bu kılavuz, yeni kanıtlar ortaya çıktıkça sürekli olarak gözden geçiren panel ile yaşayan bir kılavuzdur. Konvelesan plazma, SARS-CoV-2'ye yönelik monoklonal antikorlar ve diğer tedaviler gibi bu kılavuzda ele alınmayan ek tedaviler için öneriler, yeni veriler geldikçe güncellemeler ile birlikte gelecekteki sürümlere eklenecektir.

### **ERS Kılavuz beyanı**

Avrupa Solunum Derneği (ERS) tarafından yayınlanan kılavuzlar, o sırada mevcut olan en son çalışmaların kapsamlı ve sistematik bir literatür taramasından elde edilen verileri içermektedir. Sağlık çalışanlarının, klinik uygulamalarında kılavuzları dikkate almaları teşvik edilmektedir. Bununla birlikte, bu kılavuz tarafından yayınlanan tavsiyeler her durumda kullanıma uygun olmayabilir. Diğer bilgi kaynaklarına danışmak, her hastanın sağlık durumunu göz önünde bulundurarak ve uygun ve / veya gerekli olduğunda hasta veya yakınından onam alınarak, doğru kararlar vermek ve uygulamak sağlık profesyonellerinin kişisel sorumluluğundadır.