



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

COVID-19
(SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU)

ERİŞKİN HASTA
TEDAVİSİ

Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması

T.C. Sağlık Bakanlığı
20 Aralık 2021, Ankara



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

COVID-19
(SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU)

ERİŞKİN HASTA
TEDAVİSİ

Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
20 Aralık 2021

İÇİNDEKİLER

1. AYAKTAN BAŞVURAN HASTALAR İÇİN KAPI TRİYAJI.....	4
2. COVID-19 POLİKLİNİĞİNDE ERİŞKİN HASTA YÖNETİMİ.....	4
2.1. Komplike olmamış hasta yönetimi.....	6
2.2. Pnömonili hasta yönetimi.....	7
2.2.1. Hafif-orta seyirli pnömoni.....	7
2.2.2. Ağır pnömoni	9
2.3. Yoğun Bakım İhtiyacı Açısından Değerlendirilmesi Gereken Hastalar	10
3. COVID-19 ERİŞKİN HASTA TEDAVİSİ.....	11
3.1. COVID-19 Hastalarında SARS-CoV-2'ye Yönelik Tedavi.....	13
KAYNAKLAR	15

1. AYAKTAN BAŞVURAN HASTALAR İÇİN KAPI TRIYAJI

COVID-19 olası vaka tanımına uymayan ve diğer nedenlerle başvurup, sağlık kuruluşlarında değerlendirilen hastalara uygulanacak olan standart protokollerin, Sağlık Bakanlığının önerdiği standart önlemler alınarak rutin şekilde yürütülmesi gerekmektedir. Bu hastalara uygulanacak olan tanı ve tedavi girişimleri öncesinde acil servisler başta olmak üzere tüm kliniklerde ve yataklı servislerde, COVID-19 olmadığına dair konsültasyon notu veya toraks bilgisayarlı tomografisi talep edilmesi uygun değildir. Hem asemptomatik taşıyıcılarda hemde hastalarda PCR testinin negatif olabileceği dikkate alındığında, bir kişinin COVID-19 ile enfekte olmadığı kesin olarak söylenebilmesi mümkün değildir. Bu nedenle hasta olmasa bile herkesin COVID-19 bulaştırıcı olabileceği öngörülmelidir. Kişisel Koruyucu Ekipman Uygun Kullanım Önerileri ve COVID-19 Acil Anestezi Yönetimi rehberleri doğrultusunda önlük, tıbbi maske, gözlük/yüz koruyucu ve eldiven gibi kişisel koruyucu ekipmanlar standart ve bulaş yoluna yönelik önlemler kurallarına uygun olarak kullanılmalı, endikasyonu olan her türlü tıbbi bakım ve müdahale bu hastalara yapılmalıdır.

2. COVID-19 POLİKLİNİĞİNDE ERİŞKİN HASTA YÖNETİMİ

COVID-19 polikliniğine **tıbbi maske takılı olarak**, triyaj/yönlendirme alanından gelen hastaların COVID-19 olgu tanımı açısından değerlendirmesi yapılır.

Bu değerlendirme kapsamında;

- » COVID-19 olgu tanımına uyanlar, belirlenen alana alınır.
- » Sağlık personeli, uygun kişisel koruyucu ekipman (önlük, tıbbi maske, gözlük/yüz koruyucu, eldiven) giyerek hastanın bulunduğu alana girer.
- » Hastanın anamnezi alınır,
- » Muayenesi yapılır:
 - » Vital bulgularına bakılır (kalp hızı, ritmi, solunum sayısı, kan basıncı, vücut sıcaklığı ve şartlar uygun ise oksijen saturasyonu kontrol edilir),
 - » Genel durumu stabil olmayan hastanın; solunum desteği, dolaşım desteği sağlanarak ilgili servise yatırılır,
 - » Durumu stabil olan hastanın muayenesi yapılır.
- » Tetkikleri istenir;
 - » Kan tetkikleri: Tam kan sayımı, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, AST, ALT, total bilirubin, LDH, CPK, D-dimer, ferritin, troponin, C-reaktif protein değerleri istenir.

- » Görüntüleme: Akciğer grafisi çekilir ve değerlendirilerek, aşağıdaki tanımlanmış durumlarda uygun teknikle Akciğer BT çekilir.
- » Akciğer grafisi normal ve hastada aşağıda belirtilen ve ağır hastalık gösteren 4 kriterden biri yoksa BT çekilmesine gerek yoktur;
 1. Solunum sıkıntısı
 2. Oksijen saturasyonunun düşük olması ($SpO_2 < \% 93$)
 3. Solunum dakika sayısının ≥ 24 olması
 4. Solunum sistemi muayenesinde diğer patolojik bulguların varlığı.
- » Akciğer grafisi normal olup yukarıdaki 4 kriterden birisini taşıyanlara BT çekilebilir.
- » Akciğer grafisinde COVID-19 pnömonisi ile uyumlu bilateral periferik konsolidasyon varsa BT çekilmesi gerekmeyebilir. Akciğer grafisi ile takip yapılabilir.
- » Akciğer grafisinde belirsiz veya viral pnömoni açısından tipik olmayan bulgular varsa BT gerekip gerekmediğine klinik-radyolojik uzlaşılı ile karar verilmelidir.
- » COVID-19 kuşkusu taşıyan gebelerde BT için kesin bir kontrendikasyon olmamakla beraber BT'den mümkün olduğunca kaçınılması önerilir. BT'nin zorunlu olduğu durumlarda ise hastadan aydınlatılmış onam alınarak, mümkün olan en düşük radyasyon dozu ile ve gerekli fetüs koruma önlemleri uygulanarak çekim yapılmalıdır. BT çekilemeyecek olan gebe hastalarda öykü ve muayene bulgularına göre klinik olarak karar verilir
- » Toraks BT:
 - » BT çekiminde kullanılan cihazın teknolojik alt yapısı ve hastanın fiziksel özellikleri elverdiği ölçüde radyasyon dozunun tanınal kaliteyi etkilemeyecek biçimde azaltılması önerilir. Bu, radyasyona daha duyarlı olan çocuklarda genç hastalarda ve özellikle önemlidir. 50 yaşından genç hastalarda BT olabildiğince düşük radyasyon dozuyla çekilmelidir.
 - » COVID-19 pnömonisi için çekilen BT'lerde genellikle intravenöz kontrast madde gerekmez.
 - » Özellikle pulmoner emboli şüphesi gibi intravenöz opak madde kullanılmasını gerektiren bir endikasyon var ise intravenöz kontrast madde verilir.

- » 20 yaş altındaki bireylerde BT çekilmesinden kaçınılmalıdır.
- » Çapraz bulaşı önlemek için her hastadan sonra BT cihazı uygun şekilde temizlenmelidir. Detaylı bilgi için COVID-19 Tomografi Üniteleri dokümanına bakınız.

Yukarıda açıklandığı üzere ilk değerlendirme sonucunda;

2.1. Komplike olmamış hasta yönetimi

- a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup solunum sıkıntısı olmayan (dakika solunum sayısı <24, SpO₂> %93 oda havasında) VE
- b. Akciğer filmi ve/veya akciğer tomografisi normal olan hastalar

Komplike olmamış hastalık tablosu olarak değerlendirilir ve;

- » Görevli personel, solunum yolu örneği alınması sırasında COVID-19 enfeksiyonundan korunmak için önerilen kişisel koruyucu ekipmanları (önlük, Ng5 maske, gözlük/yüz koruyucu, eldiven) kullanarak PCR testi için solunum yolu örneğini alır.
- » Olası vaka hastane dışında izolasyon önerisi ile; eve veya ilgili izolasyon alanlarına gönderilir (ilgili izolasyon alanı, gerektiğinde, İl/İlçe Sağlık Müdürlüğü tarafından belirlenir).
 - » Muayene ve görüntüleme ile pnömoniyi destekler bulgusu olmayan ve hafif hastalık tablosu olan bu hasta grubunda antibiyotik tedavisi önerilmez.
- » Ayaktan hasta takiplerinin yapılması için belirlenen sağlık ekipleri tarafından telefon ile bu kişilerin semptom sorguları ve klinik durumları sorgusu yapılır. Gereken veya şüpheli durumlarda yerinde değerlendirme yapılır.
- » Hastanın genel durumunu izlemesi ve bulgularında kötüleşme olması durumunda tekrar hastaneye tıbbi maske takarak gelmesi hakkında bilgilendirilerek hastane dışında izleme alınır.
- » Test sonucu pozitif saptananlardan
 - » Semptom ve bulguları düzelenler önerilen süre boyunca izole edilir.
 - » Semptom ve bulguları devam eden veya klinik durumu kötüleşen hastalar izlem gereksinimi açısından değerlendirmek üzere hastaneye alınır, klinik durumuna göre evde izleme devam edileceğine veya hastaneye yatırılacağına karar verilir.

- » Test sonucu negatif saptananlardan
 - » Semptom ve bulguları devam eden, ateşi olmayıp ateşi çıkanlar, öksürük bulgusunda artış olanlar veya nefes darlığı gelişenler, tıbbi maske takarak, ikinci örnek alınma, yatış veya olası diğer nedenler açısından değerlendirmek üzere hastaneye alınır.

NOT: Ayaktan izlem kararı verilirken (evde veya ilgili izolasyon alanlarında) hastanın klinik tablosu ile birlikte destek tedavisi gereksinimi, hastanın kendini evde izole edip edemeyeceği, hastanın ve yakınlarının iş birliğine uyup uyamayacağı gibi faktörler de göz önünde bulundurulmalı ve bu hastaların hastanede izlenmesi gerekebileceği unutulmamalıdır.

- » Komplike olmamış hastalık tablosu olup ilgili hekimin uygun bulması nedeniyle hastaneye yatırılarak izlenecek hastalara klinik bulguları doğrultusunda uygun tedaviler başlanır.

2.2. Pnömonili hasta yönetimi

2.2.1. Hafif-orta seyirli pnömoni

- a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup, solunum sayısı <30/dakika olan, oda havasında SpO₂>90 üzerinde olan, VE
- b. Akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif-orta pnömoni bulgusu olan hastalar

Hafif seyirli pnömoni (ağır pnömoni bulgusu olmayan) olarak değerlendirilir ve

- » Görevli personel, solunum yolu örneği alınması sırasında COVID-19 enfeksiyonundan korunmak için önerilen kişisel koruyucu ekipmanları (önlük, N95 maske, gözlük/yüz koruyucu, eldiven) kullanarak PCR testi için solunum yolu örneğini alır.
- » Hafif seyirli pnömoni olarak değerlendirilen ve şu ölçütleri taşıyan olası vaka;
 - » Başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı <800/μl veya CRP > 10mg/L x Normal değer üst sınırı veya ferritin >500ng/ml veya D-Dimer >1000 ng/ml, vb) bulunmayan VE
 - » Solunum sayısı < 24/dakika olan, oda havasında SpO₂ düzeyi > %93 olan hastalar

VE

» Akciğer görüntülemesinde bilateral yaygın (>%50) tutulumu olmayanlar **hastane dışında izolasyon önerisi ile;** eve veya ilgili izolasyon alanlarına gönderilebilir (ilgili izolasyon alanı, gerektiğinde, İl/İlçe Sağlık Müdürlüğü tarafından belirlenir).

(Yukarıdaki ölçütleri uymayan ve özellikle solunum sayısı ≥ 24 /dakika olan, oda havasında SpO2 düzeyi \leq %93 olan hastaların yatırılarak izlenmesi tercih edilmelidir.)

» Ayaktan hasta takiplerinin yapılması için belirlenen sağlık ekipleri tarafından telefon ile bu kişilerin semptom ve klinik durum sorguları yapılır. Gereken veya şüpheli durumlarda yerinde değerlendirme yapılır. Evde izlem kararı alınan hafif-orta seyirli pnömoni olgularından ≥ 65 yaş olanlar, bağışıklığı baskılanmışlar (HIV'le enfekte olanlar, solid organ transplantasyonu, kemik iliği transplantasyonu olanlar, sistemik kortikosteroidler dahil immunosupresif ilaç kullananlar, bağışıklığı baskılanmış diğer konaklar), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve diğer kronik akciğer hastalıkları, kanser, kronik böbrek yetersizliği, kronik karaciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, diabetes mellitus, demans, Alzheimer hastalığı, Down sendromu, orak hücreli anemi, talasemi, serebrovasküler hastalık, mental sağlık sorunları (şizofreni vb) gibi komorbiditesi olanlar, obez, sigara içicisi, madde bağımlılığı ve gebe* olanlarda hastalığın daha ağır seyredebilme riski yüksektir. Bu nedenle hastaların bu konuda bilgilendirilmesi ve evde takiplerinin daha yakından yapılması önerilir.

» Bu hastalara, genel durumlarında kötüleşme olması durumunda hastaneye tekrar gelmeleri gerektiği söylenerek hastane dışında izleme alınır.

» Test sonucu pozitif saptananlar

» Semptom ve bulguları düzelenler önerilen süre boyunca izole edilir.

» Semptom ve bulgularında düzelme olmayan veya klinik durumu kötüleşen hastalar hastaneye yatırılarak izlenir, klinik durumu düzelen hastalar evde izleme alınır veya hastanede takibine devam edilebilir.

*Salgının ilk dönemlerinde yapılmış çalışmalarda gebe olmanın ağır seyirli COVID-19 için fazladan risk yaratmadığı bildirilmiş olmakla birlikte, son dönemde yapılmış bazı çalışmalarda gebelerde enfeksiyonun daha ağır seyredebileceği görülmüştür.

- » Test sonucu negatif saptananlardan
 - » Belirti ve bulguları devam eden, önceden ateşi olmayıp ateşi çıkanlar, öksürüğünde artış olanlar veya nefes darlığı gelişenler, kişisel koruyucu önlemler alınarak, ikinci örnek alınır, yatış veya olası diğer hastalıklar açısından değerlendirmek üzere hastaneye alınır.

NOT: Ayaktan izlem kararı verilirken (evde veya ilgili izolasyon alanlarında) hastanın klinik tablosu ile birlikte destek tedavisi gereksinimi, hastanın kendini evde izole edip edemeyeceği, hastanın ve yakınlarının iş birliğine uyum sağlayıp sağlamayacağı gibi faktörler göz önünde bulundurulmalı ve gerektiğinde bu hastalar hastanede izlenmelidir.

- » Hafif-orta pnömoni olup ilgili hekimin uygun bulması nedeniyle **hastaneye yatırılarak izlenecek hastalara klinik bulguları doğrultusunda uygun tedaviler başlanır.**

2.2.2. Ağır pnömoni

- a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi belirtileri olup, takipnesi mevcut (≥ 30 /dakika) ve oda havasında SpO₂ düzeyi ≤ 90 'ın altında olan ve
- b. Akciğer grafisi veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan hastalar

Aşağıda belirtilen kriterler doğrultusunda yoğun bakım ünitesine yatış açısından değerlendirilmek üzere yoğun bakım konsültasyonu istenir. *Hastaların yoğun bakıma yatışına yoğun bakım sorumlu hekimi ile birlikte karar verilir.

- » Görevli personel, solunum yolu örneği alınması sırasında SARS CoV-2 bulaşından korunmak için önerilen kişisel koruyucu ekipmanları (önlük, N95 maske, gözlük ya da yüz koruyucu, eldiven) kullanarak PCR testi için solunum yolu örneğini alır.
- » Standart temas ve damlacık izolasyon şartlarına uygun olarak hasta izole edilir.
- » Test sonucu pozitif saptananlardan
 - » Belirti ve bulguları düzelen ve taburculuğuna karar verilen hastalar, taburcu olduktan sonra önerilen süre boyunca izole edilir..
 - » Belirti ve bulguları devam eden veya klinik durumu kötüleşen hastalar

klirik durumuna göre, diğer tedavi seçenekleri açısından değerlendirilir.

- » Test sonucu negatif saptananlardan
 - » 24 saat sonra tekrar PCR rneęi alınır,
 - » İkinci PCR testi negatif saptananlar ayırıcı tanı yönünden değerlendirilir.
 - » İkinci PCR testi pozitif saptananlar COVID-19 olarak takip edilir.

Ağır pnomonili hastalar hastanede yatırılarak tedavi edilir.

2.3. Yoğun Bakım İhtiyacı Açısından Değerlendirilmesi Gereken Hastalar

- » Dispne ve solunum distresi olan
- » Solunum sayısı ≥ 30 /dk
- » $PaO_2/FiO_2 < 300$ olan
- » İzlemede oksijen ihtiyacı artış gösteren
- » 5 L/dk oksijen tedavisine rağmen $SpO_2 < \% 90$ veya $PaO_2 < 70$ mmHg olan
- » Hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mmHg ve olağan SKB dan 40 mmHg dan fazla düşüş ve ortalama arter basıncı < 65 mmHg, taşikardi > 100 / dk
- » Akut böbrek hasarı, akut karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, konfüzyon, akut kanama diyatezi gibi akut organ disfonksiyonu gelişimi ve immünsüpresyonu olan hastalar
- » Troponin yükseklięi ve aritmi
- » Laktat > 2 mmol
- » Kapiller geri dönüş bozukluğu ve cutis marmoratus gibi cilt bozukluklarının varlığı

Bu kriterlere sahip hastaların değerlendirilmesi için yoğun bakım sorumlu hekimlerinden konsültasyon istenmesi önerilir. Yoğun bakım ünitesine yatış kararı yoğun bakım sorumlusu ile birlikte verilir.

3. COVID-19 ERİŞKİN HASTA TEDAVİSİ

Hafif hastalık tablosuyla başvuran hastaların bu dönemde hastanede yatırılarak takibi gerekmeyebilir ve hastalar evde izlem önerilerine göre takip edilebilir. Hastanede veya evde izlem gereksinimine vaka özelinde takip eden hekim tarafından karar verilir.

Evde veya hastaneye yatırılarak izlem kararı verilirken hastanın klinik tablosu, destek tedavisi gereksinimi, ağır hastalık tablosu gelişimi için risk faktörlerinin varlığı, hastanın kendini evde izole edip edemeyeceği, hastanın ve yakınlarının iş birliğine uyup uyamayacağı göz önünde bulundurulmalıdır.

Ağır hastalık gelişme riskinin, hastalığın ikinci haftasında daha yüksek olduğu bilinmeli, ev takibine alınan hastalara, nefes darlığı gelişmesi, ateşin düşmemesi gibi durumlarda mutlaka hastaneye başvurması gerektiği bildirilmelidir. Evde takip edilecek hastaların "Evde Hasta İzlemi" algoritmasına uygun olarak belirlenmesi önerilir. Benzer şekilde evde takibe alınmış ve ≥ 65 yaş olanlar, bağışıklığı baskılanmış (HIV'le enfekte olanlar, solid organ transplantasyonu, kemik iliği transplantasyonu olanlar, sistemik kortikosteroidler dahil immunosupresif ilaç kullananlar, bağışıklığı baskılanmış diğer konaklar), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve diğer kronik akciğer hastalıkları, kanser, kronik böbrek yetersizliği, kronik karaciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, diabetes mellitus , demans, Alzheimer hastalığı, Down sendromu, orak hücreli anemi, talasemi, serebrovasküler hastalık, mental sağlık sorunları (şizofreni vb) gibi komorbiditesi olanlar, obez, sigara içicisi, madde bağımlılığı ve gebe* olanlarda da ağır hastalık gelişme riski daha yüksektir; bu hastaların da evde takipleri daha yakından yapılmalı ve nefes darlığı gelişmesi, ateşin düşmemesi gibi durumlarda mutlaka hastaneye başvurması gerektiği bildirilmelidir.

Aşağıda belirtilmiş ve hastalığın ağır seyrettiğini gösteren ölçütleri bulunan hastaların hastaneye yatırılarak izlenmesi önerilir:

- » Hafif-orta seyirli pnömonisi olup solunum dakika sayısı ≥ 24 ve SpO₂ \leq %93 olanlar
- » Hafif-orta pnömonisi olup, başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı $< 800/\mu\text{l}$ veya serum CRP $> 10\text{mg/L}$ x Normal değer üst sınırı veya ferritin $> 500\text{ng/ml}$ veya D-Dimer $> 1000\text{ ng/ml}$, vb) saptananlar.
- » Ağır pnömonisi olanlar (bilinç değişikliği, solunum sıkıntısı olanlar, solunum dakika sayısı ≥ 30 , oda havasında SpO₂ \leq % 90, akciğer görüntülemesinde

- bilateral yaygın (>%50) tutulumu olanlar)
- » Hipotansiyon (<90/60 mmHg, ortalama kan basıncı < 65 mmHg), taşikardi (> 100)
 - » Sepsis, septik şok,
 - » Myokardit, akut koroner sendrom, aritmi,
 - » Akut böbrek hasarı,

COVID-19 ve influenza ko-enfeksiyonunun nadiren görüldüğü bildirilmektedir. Bu nedenle COVID-19 olgularında sadece influenza tanısının doğrulanması halinde tedaviye oseltamivir eklenmelidir.

COVID-19'da bakteriyel koenfeksiyon sıklığı oldukça düşük olup yapılmış çalışmalarda olguların sadece %3.5 kadarında koenfeksiyon olduğu ve COVID-19 hastalarında ampirik antimikrobik eklenmesinin klinik sonuçlara olumlu etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları COVID-19 pnömonisiyle uyumlu olan hastalarda ampirik antibiyotik kullanımı önerilmez. Bu hastalarda CRP değerlerinin, hastalığın ikinci haftasında gözlenen hiperinflamatuvar yanıt/makrofaj aktivasyon sendromu (MAS)** gelişme sürecinde daha fazla olmak üzere yükselebileceği bilinmeli, tek başına yüksek CRP seviyelerinin varlığı antibiyotik başlanması için bir gerekçe oluşturmamalıdır. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde prokalsitonin seviyelerinde CRP artışına eşlik eden hafif düzeyde yükselmelerin olabileceği de akılda tutulmalıdır. Sadece bakteriyel enfeksiyon düşündürecek klinik bulguları, görüntüleme (lober pnömoni vb) veya mikrobiyolojik inceleme sonuçları (balgam Gram boyaması, kültür sonucu vb), özellikle enfeksiyonun ilk haftalarında olmak üzere prokalsitonin değeri de anlamlı derecede yüksek olan veya sepsis bulguları bulunan hastalarda ampirik antimikrobik eklenmesi düşünülebilir. Ampirik antimikrobik başlanmasına karar verilen hastalarda kullanılacak antibiyotiğin seçimi hastanın klinik durumuna (toplum kökenli pnömoni, sağlık bakımı ilişkili pnömoni, sepsis durumu, komorbiditeler, immünsüpresyon, son 3 ayda sağlık bakımı için başvuru, önceden antibiyotik kullanımı) lokal epidemiyolojik verilere ve tedavi rehberlerine göre yapılır. Antibiyotik tedavisi verilecekse, atipik pnömoniyi de içerecek şekilde (beta-laktam antibiyotik+makrolid veya solunum kinolonu) planlanmalıdır. Antibiyotikler, herhangi bir şekilde bakteriyel enfeksiyon bulgusu olmayan hastalarda, gereksiz yan etkilere yol açarak klinik seyri de kötü etkileyebileceğinden kesinlikle başlanmamalıdır.

**Servis takibinde MAS geliştiği düşünülen hastanın tanınması ve tedavisi için ilgili bölüme bakınız.

3.1. COVID-19 Hastalarında SARS-CoV-2'ye Yönelik Tedavi

SARS-CoV-2'nin 2020 yılının başlarında tanımlanmasına rağmen COVID-19 için güvenilirliği ve etkinliği kesin olarak kanıtlanmış bir antiviral tedavi henüz bulunmamaktadır.

Viral enfeksiyonların genelinde olduğu gibi, SARS'tan ve influenzadan elde edilen veriler, antiviral tedavinin hastalığın erken döneminde kullanılmasının daha yararlı olduğunu düşündürdüğü için de antiviral ilaçların mümkün olduğunca erken başlanması önerilmiştir. COVID-19 hastalarında olası tedavi seçeneklerinin kombine kullanımı, hasta özelinde ve var olan ilgili literatürün tümü değerlendirilerek düşünülmeli, kullanılan ilaçların etkileşimleri ve istenmeyen etkileri konusunda tedbirli olunmalıdır.

COVID-19 salgınının başlangıcında, elde etkili bir antiviral bulunmaması ve hastalığın ölümcül olabilmesi nedeniyle, ülkemizde ve başta Avrupa ve ABD olmak üzere diğer ülkelerde bu hastalığa karşı antiviral tedavi olarak, daha önce başka hastalıkların tedavisi için ruhsatlandırılmış, ruhsatlı endikasyonlarda yaygın bir şekilde kullanılmış, güvenli olduğu gösterilmiş ve in vitro olarak SARS-CoV-2'ye etkili olduğu belirlenmiş ya da küçük gruplarda yapılan gözlemsel çalışmalarda klinik etkililiğin olabileceğini düşündüren veriler elde edilen hidroklorokin, favipiravir, remdesivir, lopinavir-ritonavir gibi ilaçlar yeniden konumlandırılarak tedavide kullanılması önerilmiş ve özel izinlerle çok sayıda hastada kullanılmıştır. İlerleyen süreçte bu ilaçların yaygın olarak kullanılması sırasında elde edilen, daha geniş hasta gruplarını içeren gözlemsel klinik araştırma sonuçlarının ortaya çıkması ve COVID-19'daki etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü klinik çalışmaların yayınlanmasıyla tedavi önerileri gözden geçirilerek güncellenmiştir.

Yeniden konumlandırılan ilaçlardan hidroklorokin ve lopinavir/ritonavirle ilgili olarak gü-venilir randomize kontrollü çalışma sonuçları pandeminin daha erken döneminde ortaya çıkmış ve bu ilaçların COVID-19 tedavisinde yeterince etkili olmadıkları görülerek kullanılmalarından vazgeçilmiştir.

Başta ABD ve Avrupa'da kullanılmakta olan "remdesivir" ile ilgili olarak yapılan ve güçlü kanıtlar sağlayan çalışmalarda da bu ajanın ağır COVID-19 hastalarında belirgin bir yararının olmadığı görülmüş, ancak bu ülkelerde, karşılanmamış antiviral gereksinimi nedeniyle remdesivirin ağır COVID-19 hastalarında kullanımına devam edilmiştir. Favipiravirle ilgili bilinen az sayıdaki çalışmalar dışında daha güçlü kanıtlar sağlayan çalışmaların sonuçları yeni olarak bildirilmiş ve bu sonuçlara dayanarak favipiravirin COVID-19 tedavisindeki yeri yeniden değerlendirilmiştir. Daha güçlü kanıtlar sağlayan randomize kontrollü çalışmalar, favipiravir kullanımının ayaktan

hastaların hastane yatışını veya COVID-19'a bağlı ölümü azaltma açısından standart tedaviye karşı bir üstünlük göstermediğini ortaya koymuştur. Favipiravirle ilgili yapılmış bazı klinik araştırmalarda hastaların semptom sürelerini azaltabileceği bildirildiğinden, bu ilacın, hasta değerlendirilerek hekiminin uygun görmesi halinde kullanılabilceği düşünölmüştür.

Ek olarak COVID-19'a karşı etkili antiviral bulunması konusunda halen çok fazla sayıda klinik çalışma devam ettiğinden, bu çalışmaların sonuçları da yakından izlenip, virüsün geçirdiği mutasyonlar ve bu mutasyonların klinik bulgulara yansması da takip edilerek tedavi rehberinde gerektiğinde tekrar güncellemeler yapılacaktır.

KAYNAKLAR

- 1) Özlüßen, B., Kozan, Ş., Akcan, R.E. et al. Effectiveness of favipiravir in COVID-19: a live systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 40, 2575–2583 (2021). <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04307-1>.
- 2) Hassanipour S, Arab-Zozani M, Amani B, Heidarzad F, Fathalipour M, et al. The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Scientific Reports* 2021;11:11022. doi: 10.1038/s41598-021-90551-6.
- 3) Coomes EA, Haghbayan H. Favipiravir, an antiviral for COVID-19? *J Antimicrob Chemother* 2020; 75: 2013–2014 doi:10.1093/jac/dkaa171
- 4) Madelain V, Oestereich L, Graw F, Huyen T, Nguyen T, Lamballerie, et al. Ebola virus dynamics in mice treated with favipiravir. *Antiviral Research* 2015;123:70–7
- 5) Madelain, V., Nguyen TH, Olivo A, Lamballerie X, Guedj J, et al. Ebola Virus Infection: Review of the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Drugs Considered for Testing in Human Efficacy Trials. *Clinical Pharmacokinetics* 2016;55(8):907-23. doi: 10.1007/s40262-015-0364-1
- 6) Du YX, Chen XP. Favipiravir: Pharmacokinetics and Concerns About Clinical Trials for 2019nCoV Infection. *Clin. Pharmacol. Ther* 2020; 108: 242-7
- 7) Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase *Proceeding of Japanes Academy Series B* 2017; 93 (7): 449–62
- 8) Kaptein SJF, Jacobs S, Langendries L, Seldeslachts L, Ter Horst S, et al. Favipiravir at high doses has potent antiviral activity in SARS-CoV-2-infected hamsters, whereas hydroxychloroquine lacks activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 2020;117(43):26955-26965. doi: 10.1073/pnas.2014441117.
- 9) Nguyen TH, Guedj J, Anglaret X, Laouénan C, Madelain V, et al. Favipiravir pharmacokinetics in Ebola-Infected patients of the JIKI trial reveals concentrations lower than targeted. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2017;11(2):e0005389. doi: 10.1371/journal.pntd.0005389.
- 10) Doi Y, Hibino M, Hase R, Yamamoto M, Kasamatsu Y, et al. A Prospective, Randomized, Open-Label Trial of Early versus Late Favipiravir Therapy in Hospitalized Patients with COVID-19. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 2020 17;64(12):e01897-20. doi: 10.1128/AAC.01897-20.
- 11) Eloy P, Solas C, Touret F, Mentré F, Malvy D, de Lamballerie X, Guedj J. Dose Rationale for Favipiravir Use in Patients Infected With SARS-CoV-2. *Clinical Pharmacological Therapy*. 2020;108(2):188. doi: 10.1002/cpt.1877.
- 12) Irie K, Nakagawa A, Fujita H, Tamura R, Eto M, et al. Pharmacokinetics of Favipiravir in Critically Ill Patients With COVID-19. *Clinical Translational Science* 2020;13(5):880–885. doi: 10.1111/cts.12827.
- 13) Driouch JS, Cochin M, Lingas G, Moureau G, Touret F, et al. Favipiravir antiviral efficacy against SARS-CoV-2 in a hamster model. *Nature Communications* 2021;12(1):1735. doi: 10.1038/s41467-021-21992-w.
- 14) Lou Y, Liu L, Yao H, Hu X, Su J, et al. Clinical Outcomes and Plasma Concentrations of Baloxavir Marboxil and Favipiravir in COVID-19 Patients: An Exploratory Randomized, Controlled Trial. *European Journal of Pharmacological Sciences* 2021 1;157:105631. doi: 10.1016/j.ejps.2020.105631.
- 15) Chen PJ, Chao CM, Lai CC. Clinical efficacy and safety of favipiravir in the treatment of COVID-19 patients. *Journal of Infection* 2021;82(5):186–230. doi: 10.1016/j.jinf.2020.12.005.

- 16) Manabe T, Kambayashi D, Akatsu H, Kudo K. Favipiravir for the treatment of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *British MC Infect Dis.* 2021;21(1):489. doi: 10.1186/s12879-021-06164-x.
- 17) Ueda M, Tanimoto T, Murayama A, Ozaki A, Kami M. Japan's Drug Regulation During the COVID-19 Pandemic: Lessons From a Case Study of Favipiravir. *Clinical Pharmacological Therapy* 2021. doi: 10.1002/cpt.2251.
- 18) Rattanaumpawan P, Jirajariyavej S, Lerdlamyong K, Palavutitotai N, Saiyarin J. Real-world Experience with Favipiravir for Treatment of COVID-19 in Thailand: Results from a Multicenter Observational Study. *medRxiv* 2020; preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.24.20133249>[accessed 16 June 2021].
- 19) FUJIFILM Toyama Chemical Co., Ltd. Anti- influenza drug Avigan® tablet meets primary endpoint in phase III clinical trial in Japan for COVID- 19 patients. , June 5, 2021. Website https://www.fujifilm.com/jp/en/news/hq/5451?_ga=2.102248257.1948831102.1612073055-48278478.1612073055. [accessed 16 June 2021].
- 20) Dr. Reddy's and GRA announce Avigan Pivotal Studies Update Study for hospitalized moderate to severe cases in Kuwait terminated, while study for out-patient mild to moderate cases continues in North America. June 5, 2021 . Website https://www.drreddys.com/media/928938/2021-01-avigan-trial-update_v1.pdf. [accessed 16 June 2021].
- 21) Appili Therapeutics. First patient dosed in Appili therapeutics' Phase 3 clinical trial of Avigan® Tablets (Favipiravir) for the treatment of COVID-19 in the United States. December 2, 2020. Website <https://www.appilitherapeutics.com/newsfeed/First-Patient-Dosed-in-Appili-Therapeutics%E2%80%99-Phase-3-Clinical-Trial-of-Avigan%C2%AE-Tablets-%28Favipiravir%29-for-the-Treatment-of-COVID-19-in-the-United-States>. [accessed 16 June 2021].
- 22) Appili Therapeutics. Independent Data Safety Monitoring Board Recommends Appili Therapeutics Complete Its Phase 3 Avigan®/Reeqonus™ Trial for Mild-to-Moderate COVID-19 Patients. Website https://finance.yahoo.com/news/independent-data-safety-monitoring-board-123100244.html?guccounter=1&guce_referrer=aHR0cHM6Ly93d3cuYmVkbS8&guce_referrer_sig=AQAAAB2mYpnc8_rgfPV4dOAEloacVlYeITGiooaVEK7Bl5OSVuUDLqEwdu8MeLP1VkSsfEoy6yJlygRaXOtl2mym4ldBKbGGG1K-DoPtyZfoDqRmh35fObEF3zp-2tM7q4xeoFkCm0QeNupCM06dMubZUhzwlFz8L2vL2orEVfljxfv4. [accessed 16 June 2021].
- 23) <https://www.appilitherapeutics.com/newsfeed/Appili-Therapeutics-Provides-Update-on-Phase-3-PRESECO-Clinical-Trial-Evaluating-Avigan%C2%AE%2FReeqonus%E2%84%A2> .
- 24) Chuan Huan Chuah, Ting Soo Chow, Chee Peng Hor, Joo Thye Cheng, Hong Bee Ker, Heng Gee Lee, Kok Soon Lee, Noridah Nordin, Tiang Koi Ng, Masliza Zaid, Nor Zaila Zaidan, Suhaila Abdul Wahab, Nurul Ashikin Adnan, Noorlina Nordin, Tze Yuan Tee, Su Miin Ong, Suresh Kumar Chidambaram, Mahiran Mustafa, Malaysian Favipiravir Study Group, Efficacy of Early Treatment with Favipiravir on Disease Progression among High Risk COVID-19 Patients: A Randomized, Open-Label Clinical Trial, *Clinical Infectious Diseases*, 2021; ciab962, <https://doi.org/10.1093/cid/ciab962>
- 25) PRINCIPLE. Favipiravir to be investigated as a possible COVID-19 treatment for at-home recovery in the PRINCIPLE trial. 8 April 2021. Website <https://www.principletrial.org/news/favipiravir-to-be-investigated-as-a-possible-covid-19-treatment-for-at-home-recovery-in-the-principle-trial>. [accessed 16 June 2021].
- 26) Corti D, Purcell LA, Snell G, Veessler D. Tackling COVID-19 with neutralizing monoclonal antibodies. *Cell* 2021;184(12):3086-3108. doi: 10.1016/j.cell.2021.05.005.

- 27) Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2021;384(3):229-237. doi: 10.1056/NEJMoa2029849.
- 28) Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2021;384(3):238-251. doi: 10.1056/NEJMoa2035002.
- 29) Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Casal MC, Moya J, et al. Covid-19 Treatment With SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *medRxiv preprint* 2021; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.27.21257096> [accessed 16 June 2021].
- 30) Ryu DK, Woo HM, Kang B, Noh H, Kim J, Seo JM, et al. The in vitro and in vivo potency of CT-P59 against Delta and its associated variants of SARS-CoV-2. *bioRxiv preprint* 2021; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.23.453472> .
- 31) RECOVERY Collaborative Group. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to 4 hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv preprint* 2021; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.15.21258542>. [accessed 16 June 2021].
- 32) Ison MG. Therapeutic effect of regdanvimab in patients with mild to moderate COVID-19: Day 28 results of a multicenter, randomized, controlled, pivotal trial. *IDWeek 2021 Poster Session*; September 29 –October 3, 2021.
- 33) O'Brien MP, Forleo-Neto E, Sarkar E, Isa F, Hou P, et al. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination in Early SARS-CoV-2 Infection. *New England Journal of Medicine* 2021; 385:1184-1195.
- 34) COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> [accessed 16 September 2021]
- 35) Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Infectious Diseases Society of America* 2021; Version 4.3.0. Website <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>. [accessed 16 June 2021]
- 36) https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/celltrion-use-regdanvimab-treatment-covid-19-article-53-procedure-conditions-use-conditions_en.pdf.
- 37) <https://www.fda.gov/media/145802/download>
- 38) <https://covdb.stanford.edu/page/susceptibility-data/>
- 39) Levin MJ. Phase 3 study of efficacy and safety of AZD7442 for pre-exposure prophylaxis of COVID-19 in adults. *IDWeek 2021 ; Late Breaker Abstract 5*; September 29 –October 3, 2021
- 40) Painter WP, Holman W, Bush JA, Almazedi F, Malik H, et al. Human Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of a Novel Broad-Spectrum Oral Antiviral Compound, Molnupiravir, with Activity Against SARS-CoV-2. *medRxiv preprint* 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.10.20235747> [accessed 16 June 2021].
- 41) Ridgeback Biotherapeutics and Merck Announce Preliminary Findings from a Phase 2a Trial of Investigational COVID-19 Therapeutic Molnupiravir. Website <https://www.businesswire.com/news/home/20210305005610/en/>. [accessed 16 June 2021].
- 42) Puijssers AJ, Denison MR. Nucleoside analogues for the treatment of coronavirus infections. *Current Opinion in Virology* 2019;35:57-62. doi: 10.1016/j.coviro.2019.04.002.

- 43) Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, Graham RL, Puijssers AJ, 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. doi: 10.1126/scitranslmed.abb5883
- 44) Cox RM, Wolf JD, Plemper RK. Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets. *Nature Microbiology* 2021 ;6(1):11-18. doi: 10.1038/s41564-020-00835-2.
- 45) https://www.heteroworld.com/images/Press_Release_Molnupiravir_Interim_Clinical_Results_Final_090721.pdf
- 46) <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgeback-announce-submission-of-emergency-use-authorization-application-to-the-u-s-fda-for-molnupiravir-an-investigational-oral-antiviral-medicine-for-the-treatment-of-mild-to-moderate-c/>
- 47) <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgebacks-investigational-oral-antiviral-molnupiravir-reduced-the-risk-of-hospitalization-or-death-by-approximately-50-percent-compared-to-placebo-for-patients-with-mild-or-moderat/>
- 48) <https://www.businesswire.com/news/home/20210415005258/en/>
- 49) Painter WP. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.10.20235747>
- 50) Willyard C. *Nature*; <https://doi.org/10.1038/d41586-021-02783-1>
- 51) <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgeback-biotherapeutics-provide-update-on-results-from-move-out-study-of-molnupiravir-an-investigational-oral-antiviral-medicine-in-at-risk-adults-with-mild-to-moderate-covid-19/>
- 52) [https://www.gov.uk/government/news/first-oral-antiviral-for-covid-19-lagevrio-molnupiravir-approved-by-mhra#:~:text=and%20licensing%20guidance-,First%20oral%20antiviral%20for%20COVID%2D19%2C%20Lagevrio%20\(molnupiravir\),review%20of%20the%20available%20evidence.](https://www.gov.uk/government/news/first-oral-antiviral-for-covid-19-lagevrio-molnupiravir-approved-by-mhra#:~:text=and%20licensing%20guidance-,First%20oral%20antiviral%20for%20COVID%2D19%2C%20Lagevrio%20(molnupiravir),review%20of%20the%20available%20evidence.)
- 53) <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-lagevrio-molnupiravir-treatment-covid-19>
- 54) <https://www.cnn.com/2021/11/30/fda-advisory-panel-narrowly-endorses-mercks-oral-covid-treatment-pill-despite-reduced-efficacy.html>
- 55) <https://www.nytimes.com/2021/10/17/health/covid-treatment-access-molnupiravir.html>
- 56) Zhou S. *The Journal of Infectious Diseases*® 2021;224:415–9.
- 57) Troth S. *The Journal of Infectious Diseases*, jia362, <https://doi.org/10.1093/infdis/jia362>
- 58) <https://virological.org/t/mutagenic-antivirals-the-evolutionary-risk-of-low-doses/76>

