

9. COVID-19'da hidroklorokin tedavisi

Prof. Dr. Abdullah Sayiner, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, abduallah.sayiner@ege.edu.tr

Prof. Dr. Hüsnü Pullukçu, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İzmir, husnup@yahoo.com

Hidroklorokin neden Sağlık Bakanlığı rehberinde yer almıştır?

Pandeminin erken döneminde Çin' den yayınlanan bir in vitro çalışmada ve Fransa' dan yayınlanan, 36 hastayı içeren bir klinik çalışmada hidroklorokin (HK) SARS-CoV-2 enfeksiyonunda etkin viral klirens sağlayabileceğine ilişkin bulgular bildirilmiştir ^[1,2]. Aynı Fransız grup, daha sonra HK tedavisinin klinik sonuçlarına ilişkin bir gözlemsel çalışma yayınlamıştır^[3]. Kontrol grubu olmayan bu çalışmada, tüm PCR (+) hastalara, semptom varlığından bağımsız olarak HK + azitromisin kombinasyonu verilmiş, %91.7' si 10. Günde klinik olarak iyileşmiş ve viral klirens sağlanmıştır. Başvuruda, hastaların %77' sinde BT normal bulunmuş ya da hafif düzeyde tutuluş saptanmış, %95' inin düşük risk skorlu olduğu bildirilmiştir. Pandeminin erken dönemindeki bu veriler HK' in etkinliği açısından umut verici bulunmuştur.

Neden hidroklorokin etkinliğine ilişkin kuşkular doğmuştur?

Türk Toraks Derneği Solunum Sistemi Enfeksiyonları Çalışma Grubu, izleyen dönemde hidroklorokin (ya da klorokin) ile yapılan 12 klinik çalışmayı klinik etkinlik açısından değerlendirmiş ve bir görüş yazısı hazırlamıştır^[4]. Bu çalışmalardan sekizinde HK etkin bulunmamış ya da HK kullananlarda daha kötü sonuçlar elde edilmiştir. Bir çalışmada, etkili olmadığı görülmüş; ancak HK kullanan hasta grubunun başvuruda daha ağır ve daha yüksek oranda eşlik eden kronik hastalıklarının olması nedeniyle kesin yargıya varılamamıştır. Bir başka çalışmada ise, HK kullanan hastaların klinik sonuçları daha iyi bulunmuş, ancak HK kullanan hastalar daha yüksek oranda sistemik steroid kullandıkları için yine kesin yargıya varılamamıştır. İki çalışmada HK kullananlarda mortalitenin daha düşük olduğu gözlenmiştir. Yayınlanan üç meta-analizde de, HK'nin etkin olduğuna ilişkin bir kanıt saptanmamıştır. Bu çalışmaların özet bulgularına TTD web sayfasındaki yazının ekindeki tablodan ulaşılabilir^[4]. Tedavinin erken ya da geç başlanması arasında klinik etkililik açısından bir fark gözlenmemiştir. Benzer şekilde, HK hafif-orta COVID-19' u olan hastalarda da etkisiz bulunmuştur ^[5,6]. Bu bulgulara dayanarak, TTD görüş yazısında, "COVID-19 tedavisinde HK kullanılması önerisinin gözden geçirilmesinde yarar olduğu" belirtilmiştir. Bu görüş yazısından sonra, NIH' in yürüttüğü bir randomize kontrollü çalışma daha yayınlanmıştır. Bu çalışmada da, primer ya da sekonder hiçbir değerlendirme parametresinde bir klinik yarar

gözlenmemiştir ^[7]. Halen, ülkemizde HK kullanımının klinik sonuçlarına ilişkin bir çalışma yayınlanmamıştır.

Hidroksiklorokin azitromisin ile kombine edilmesi klinik yarar sağlamakta mıdır?

Hidroksiklorokin tek başına ya da azitromisin ile kombine olarak uygulanmasının etkililiğini karşılaştıran bir meta-analiz 29 çalışmayı içermiştir; bunların üçü randomize kontrollü çalışmalardır. HK monoterapisinin mortaliteye etkisi bulunmazken, HK-azitromisin kombinasyonu uygulanan hastalarda mortalite daha yüksek bulunmuştur (RR: 1.27; 1.04-1.54) ^[8]. Bu bulgular ışığında, azitromisin artık Sağlık Bakanlığı rehberinde yer almamaktadır.

Hidroksiklorokin profilaktik olarak kullanılabilir mi?

HK' in enfekte bir bireyle temastan (en az 10 dk süreyle, 1.5 metreden daha yakın mesafede, maskesiz ve/veya siperliksiz) sonra (post-exposure) profilaksi amaçla kullanımını inceleyen randomize, kontrollü çalışmada, HK 5 gün süreyle 600 mg dozda verilmiş, iki haftalık izlem süresi sonunda, enfeksiyon gelişme riski plasebo grubundan farksız bulunmuştur ^[9]. Benzer şekilde, HK, haftada en az 20 saat COVID-19 ile ilişkili birimlerde çalışan asemptomatik, PCR (-) enfekte olmayan sağlık çalışanlarında 8 hafta süreyle 600 mg/gün dozda plasebo ile karşılaştırmalı olarak (pre-exposure) profilaktik amaçlı uygulanmış; yine, iki grupta enfeksiyon gelişme riskleri benzer bulunmuştur ^[10]. Bu bulgularla, HK' nin profilaktik kullanımı önerilmemektedir.

Kaynaklar

1. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clin Infect Dis. 2020;5801998
2. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Clinical and microbiologic effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a 6-day follow-up: an observational study. Trav Med Infect Dis. 2020;34:101663
3. Million M, Lagier JC, Gautret P, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. Travel Med Infect Dis 2020;35:101738
4. Türk Toraks Derneği' nin COVID-19' da hidroksiklorokin kullanımına ilişkin görüşü. <https://www.toraks.org.tr/site/community/news/5955>

5. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate COVID-19. *New Eng J Med* 2020 Nov 19;383(21):2041-2052.
6. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ* 2020;369:m1849
7. Self WH, Semler MW, Leither LM, et al. Effect of hydroxychloroquine on clinical status at 14 days in hospitalized patients with COVID-19. *JAMA* 2020 Dec 1;324(21):2165-2176.
8. Fiolet T, Guihur A, Rebeaud ME, et al. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Aug 26:S1198-743X(20)30505-X.
9. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for COVID-19. *New Eng J Med.* 2020;383:517-525
10. Abella BS, Jolkovsky EL, Biney BT, et al. Efficacy and safety of hydroxychloroquine vs placebo for pre-exposure SARS-CoV-2 prophylaxis among healthcare workers. *JAMA Intern Med.* 2020 Sep 30:e206319.