

10. COVID-19’da antiviral tedaviler

Prof. Dr. Serap Şimşek Yavuz, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, serapsimsekyavuz@gmail.com

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları (KLİMİK) Derneği Genel Sekreteri

Salgının başlamasının üzerinden 10 ay geçmesine rağmen COVID-19’a karşı etkinliği kesin olarak gösterilmiş bir anti-viral tedavi halen yoktur ve tedavinin esasını optimal bir destek tedavisi oluşturmaktadır. COVID-19 genellikle hafif-orta seyirli bir hastalık olmakla birlikte, olguların yaklaşık %10-15’inde ağır seyredebilmektedir. %0.6-1 arasında olduğu hesaplanan infeksiyon ölüm oranıyla, bu oranın <%0.1 olduğu gripten en az 5-10 kat daha ölümcül bir infeksiyon hastalığıdır ^[1]. Bu nedenlerle etkili bir anti-viral tedavisinin bulunması tüm bilim dünyasının en büyük önceliğidir ve halen bu konuda çok sayıda klinik araştırma devam etmektedir.

Veriler, herhangi bir antiviralin tüm COVID-19 hastalarının tedavisinde önerilebilmesi için yeterli kanıt sağlayamamaktadır. Normalde yeni bir viral hastalığa *in vitro* laboratuvar testleri, hayvan deneyleri ve Faz I, II, III klinik çalışmalardan oluşan, uzun yıllar süren araştırmalarla tedavi bulunabilmektedir. Ancak COVID-19 gibi ağır seyirli, ölümcül hastalıklarda, “yeniden konumlandırma” (repurposing) denilen ve insanlarda daha önce başka hastalıkların tedavisi için ruhsatlandırılmış, bu endikasyonlarda yaygın bir şekilde kullanılmış, güvenli olduğu gösterilmiş, *in vitro* olarak etken mikroorganizmaya (örn. SARS-CoV’ye) etkili olduğu belirlenmiş ajanlar, yukarıda belirtilmiş çalışma aşamalarını geçmeden kullanılabilir. Bu kısa derlemede, COVID-19’un antiviral tedavisinde yeniden konumlandırılarak tüm dünyada yaygın olarak kullanılan ilaçların başında gelen favipiravir, remdesivir ve lopinavir-ritonavirin bu hastalığın tedavisindeki etkinliği ve güvenilirliği, 8 Kasım 2020 tarihine kadar bu konuda yayımlanmış başta randomize kontrollü çalışmalar (RCT) olmak üzere klinik çalışmalar gözden geçirilerek, ek olarak bu ajanların SARS-CoV-2’ye karşı olan etkinlikleri konusunda yapılmış *in vitro* veya *in vivo* çalışmalar da analiz edilerek değerlendirilmiş, her bir değerlendirmenin sonucunda önerilerde bulunulmuştur.

COVID-19 tedavisinde favipiravirin yeri nedir?

Bir guanozin pürin nükleotid analogu olan favipiravir hücre içinde fosforibozilasyona uğrayarak favipiravir ribofuranosil-5B-trifosfat (Favipiravir- RTP) olarak adlandırılan aktif formuna dönüşür. Favipiravir-RTP RNA’ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp)’in potent bir inhibitörüdür. Sadece oral formu olan favipiravir, ağızdan alındıktan sonra karaciğerde aldehid oksidazla (AO) metabolize edilir, oluşan inaktif metaboliti T-705M1 böbreklerden atılır.

Hayvanlarda teratojenik olduğu gösterilmiştir, gebelerde ve emziren annelerde kullanılmaz. Kararlı kan düzeyine ulaştığında (1-2 gün sürer) daha güçlü antiviral etki gösterdiği için erken başlanan tedavinin daha uygun olabileceği düşünülmektedir. RdRp'nin katalitik bölgesi farklı RNA virusları arasında korunmuş olduğu için *in vitro* çalışmalarda influenza, arenaviruslar, bunyaviruslar ve flaviviruslar gibi birçok RNA virusuna karşı geniş antiviral etkinliği gösterilmiştir. Japonya'da, epidemik yeni influenza suşlarının tedavisinde onaylıdır. Ebola tedavisinde etkili olabileceğiyle ilgili yayınlar bulunmaktadır [2].

In vitro çalışmalarda SARS-CoV-2'ye karşı, influenza virüsü için belirlenmiş konsantrasyonlardan daha yüksek konsantrasyonlarda etkili olabilmektedir [3,4]. Hayvan deneylerinde de ancak yüksek dozlarda kullanıldığında viral klirens sağlayabilmekte ve akciğerlerde iyileşmeye yol açmaktadır [5].

Favipiravirin COVID-19 tedavisindeki etkisini araştıran, toplam 450 hasta içeren 3 randomize kontrollü çalışmada ve 80 hastalık 1 gözlemsel çalışmada, bu ajanın karşılaştırılan diğer ajanlara veya standard tedaviyle karşılaştırıldığında viral klirens ve/veya bazı klinik sonuçlara olumlu etkilerinin olabileceği bildirilirken, 29 hasta içeren bir RCT'da olumlu bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir [6-10]. Favipiravir konusunda yapılmış klinik çalışmalar genellikle az olgu sayılı, plasebo kontrollü olmaması nedeniyle sorunludur ve ek çalışmalar gereklidir. Şu anda COVID-19 tedavisinde favipiraviri araştıran clinicaltrials.com'da kayıtlı 21 RCT vardır. Ülkemizde de içinde favipiravirin hidrosiklorokinle kombine olarak veya tek başına yer aldığı bir RCT çalışmasına da şu ana kadar 745 hasta randomize edilmiş olup, önümüzdeki aylarda sonuçlarının açıklanması beklenmektedir. Favipiravirin COVID-19 tedavisinde veya diğer endikasyonlarla kullanımı sırasında ciddi istenmeyen etkileri tanımlanmamış, en sık tanımlanmış istenmeyen etkileri ise hiperürisemi, karaciğer enzimlerinde yükseklik ve ishal olmuştur [11].

Bu verilerle, favipiravirin özellikle pnömonili ve/veya riskli COVID-19 olgularının tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir. Ancak devam etmekte olan randomize kontrollü klinik çalışmaların sonuçları yakından izlenmeli, güncel verilerle kullanım önerileri tekrar değerlendirilmelidir.

Favipiravirin, indikasyonlu olduğu grip tedavisinde önerilen dozu 1.gün: 1600 mgX2; 2-5.gün: 600 mgX2/gün şeklindedir. Ülkemizde COVID-19 tedavisinde de bu şekilde kullanılmaktadır. *In vitro* çalışmalarda ve hayvan deneylerinde SARS-CoV-2'ye karşı, influenzadan daha yüksek konsantrasyonlarda etkili olabildiği gösterilmiş olan favipiravirin COVID-19 tedavisindeki dozunun da, özellikle ağır olgularda olmak üzere gripte uygulanandan daha yüksek ve daha uzun süreli olması akılcıdır. COVID-19 tedavisinde favipiravirin etkinliğini araştıran bazı klinik çalışmalarda da 1.gün 3600 mg (iki dozda) yükleme dozunu takiben, en fazla 14 gün sürdürülen 1600 mg/gün (2 dozda) idame şeklinde yüksek doz kullanılmış ve bu dozun SARS-CoV-2 için hedeflenmesi gereken serum seviyelerini sağlayabileceği ileri sürülmüştür [12]. Ancak kesin bir sonuca varabilmek için bu konuda ek çalışmalar gereklidir. Kritik COVID-19 hastalarındaki favipiravir serum seviyelerinin sağlıklı gönüllülerde

belirlenenden çok daha düşük olduğu gösterildiğinden ^[13], bu grup hastalarda da uygun dozun belirlenmesi için ek çalışmalar gereklidir. Favipiravir influenzaya karşı da etkili olması nedeniyle, grip sezonunda birbiriyle karışabilecek COVID-19 ve grip hastalarının tek ajanla tedavi edilmesine olanak tanıyabilir.

COVID-19 tedavisinde remdesivirin (GS-5734) yeri nedir?

Adenozin bir nükleozid analogu olan remdesivir 2014'te Ebola virusu için geliştirilmiş bir ön ilaçtır, hücre içinde aktif formuna (GS-441524) metabolize olur, RdRp tarafından substrat olarak algılanarak zinciri sonlandırır. Geniş spektrumlu bir anti-viral olup Ebola ve Marburg gibi filoviruslara, Nipah, Hendra ve RSV gibi paramiksoviruslara ve koronavirüslerin hepsine *in vitro* etkilidir. SARS-CoV, MERSCoV ve SARS-CoV-2'ye oldukça düşük konsantrasyonlarda etkili bulunmuş ^[14], *in vivo* makak modelinde SARS-CoV-2 'ye etkili olduğu gösterilmiştir ^[15].

COVID-19 hastalarında yapılmış toplam 4 randomize kontrollü çalışmanın sonuçları birbiriyle çelişkili çıkmıştır ^[16-19]. Bir çalışmada klinik iyileşme süresini belirgin olarak azalttığı görüldüğü için ABD'de COVID-19 için ruhsatlandırılmışır ^[20]. Eldeki veriler remdesivirin tüm COVID-19 hastalarında rutin kullanımını önermek için yetersiz olmakla birlikte, orta/ağır seyirli COVID-19 pnömonilerinde kullanılabileceğini düşündürmektedir. Yeni klinik çalışma sonuçlarına göre kullanım endikasyonları tekrar değerlendirilmelidir. Sadece intravenöz formu bulunan remdesivir ülkemizde ruhsatlı değildir. Sağlık Bakanlığ'ında sınırlı sayıda bulunan bu ajan ağır COVID-19 hastalarında, endikasyon dışı ilaç başvurusu yapılarak onay verilmesi halinde kullanılabilir. Remdesivirin COVID-19 hastalarında kullanımı sırasında ciddi istenmeyen etkisi bildirilmemiş, en sık bildirilen istenmeyen etkisi ise karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma olmuştur.

COVID-19 tedavisinde lopinavir/ritonavir yeri nedir?

Lopinavir, booster olarak yer alan ritonavirle birlikte HIV tedavisinde kullanılan bir proteaz inhibitörüdür. Daha önce yapılmış *in vitro* çalışmalarda, lopinavir/ritonavirin kabul edilebilir konsantrasyonlarda SARS-CoV-2'ye etkili olduğu gösterilmiştir ^[21].

COVID-19 tedavisinde lopinavir/ritonavirin etkinliğini araştıran 86 hasta içeren bir RCT'da bu ajanın etkisiz olduğu ^[22], 199 hasta içeren bir RCT'da bazı olumlu etkilerinin olabileceği ^[23], birinde ise ribavirin ve interferonla kombine kullanılması halinde olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir ^[24]. Bu klinik çalışmaların genellikle az olgu sayılı ve plasebo kontrollü olmadığı görülmüş, ek çalışmaların gerekli olduğu düşünülmüştür. Lopinavir/ritonavirin SARS-CoV-2 üzerine etkisini araştıran *in vitro* çalışma sayısı azdır, sonuçlar yetersizdir, ek çalışmalar gereklidir. Lopinavir/ritonavirin COVID-19 tedavisinde,

özellikle kombinasyon rejiminin bir parçası olarak klinik çalışmalar içinde yer alacak şekilde kullanılması düşünülebilir.

COVID-19 salgının başlamasından itibaren geçen 8 aylık süreçte etkinliği kesin olarak gösterilmiş bir antiviral halen yoktur. Bu amaçla yapılan klinik çalışmalarda en çok incelenen ve tedavide yeniden konumlandırılarak (repurposing) kullanılan ajanlar, etkili tedavi bulunması konusunda zaman kaybına neden olmuş olabilir. SARS-CoV-2'ye özgü yeni antivirallere acilen gereksinim vardır, mevcut kaynakların yeni ajanların araştırılmasına, geliştirilmesine ve çalışılmasına ayrılması en akılcı yaklaşımdır.

Kaynaklar

1. Mallapaty S. How Deadly is the Coronavirus? Scientists are Close to an Answer. *Nature* 2020;582:467-8.
2. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2017;93(7):449-623.
3. Haydena FG, Shindob N. Influenza virus polymerase inhibitors in clinical development. *Curr Opin Infect Dis.* 2019;32:176–186.
4. Eloy P, Solas C, Touret F, et al. Dose Rationale for Favipiravir Use in Patients Infected With SARS-CoV-2 *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2020;108(2):188.
5. Kaptein SJF, Jacobs S, Langendries L, et al. Favipiravir at high doses has potent antiviral activity in SARS-CoV-2-infected hamsters, whereas hydroxychloroquine lacks activity. *PNAS.* 2020;117(43):26955–26965
6. Chen C, Zhang Y, Huang J, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial [online]. medRxiv preprint doi:<https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
7. Ivashchenko AA, Dimitriev KA, Vostokova NV, et al. AVIFAVIR for Treatment of Patients with Moderate COVID-19: Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. *Clinical Infectious Diseases.* 2020 Aug 9:ciaa1176.
8. Glenmark Pharmaceuticals Ltd., 2020; Glenmark Announces Top-Line Results From Phase 3 Clinical Trial of Favipiravir in Patients with Mild to Moderate COVID-19. <https://www.glenmarkpharma.com/sites/default/files/Glenmark-Announces-Top-Line-Results-From-Phase-3%20-Clinical.pdf>

9. Lou Y, Liu L, Qui Y. Clinical Outcomes and Plasma Concentrations of Baloxavir Marboxil and Favipiravir in COVID-19 Patients: an Exploratory Randomized, Controlled Trial; medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.29.20085761>
10. Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering*. 2020 Oct;6(10):1192-1198.
11. Favipiravir Observational Study Group, 2020 Preliminary Report of the Favipiravir Observational Study in Japan. Erişim tarihi: 15 Mayıs 2020. Available from: https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_en_200529.pdf
12. Joshi S, Parkar J, Ansari A, Vora A, Talwar D, Tiwaskar M, Patil S, Barkate H. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020 Oct 30;102:501-508.
13. Irie K, Nakagawa A, Fujita H, et al. Pharmacokinetics of Favipiravir in Critically Ill Patients With COVID-19. *Clin Transl Sci*. 2020;13:880–885.
14. Amirian ES, Lev JK. Current knowledge about the antivirals remdesivir (GS-5734) and GS-441524 as therapeutic options for coronaviruses. *One Health*. 2020;9:100128
15. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *bioRxiv preprint 2020*; <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.043166>
16. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med*. 2020 Nov 5;383(19):1813-1826.
17. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Sep 15;324(11):1048-1057.
18. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395:1569–78.
19. WHO Solidarity trial consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results. medRxiv preprint 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817>;
20. Choy KT, Wong AY, Kaewpreedee P, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Research*. 2020;178:104786.
21. Li Y, Xie W, Lin W, et al. Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in Adult Patients with Mild/Moderate COVID-19: An Exploratory Randomized Controlled Trial, *Med* 2020, <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.04.001>

22. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382:1787-1799.
23. Hung IFN, Lung KC, Tso EYK, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2020;395:1695–704.
24. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Published by IDSA on 4/11/2020. Last updated, 9/4/2020. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/#toc-9>