

# 9. Viral Pnömoni Tedavisi

**Prof. Dr. Sedat KAYGUSUZ**

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale

## ÖZET

*Viral patojenler, immün yetersiz kişiler kadar immünkompetan bireylerde de gittikçe artan oranlarda viral pnömoni tablosuyla ortaya çıkmaktadırlar. Laboratuvar tanısındaki gelişmeler, daha önce tanısı konulamayan birçok enfeksiyon hastalığının aslında viral kökenli olabileceğini ortaya koymaktadır. Yetişkinlerde viral pnömoni, hafif hastalıktan hastaneye yatış, ek oksijen veya mekanik ventilasyon gerektiren ciddi hastalığa kadar değişken tablolarla ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca, hastane kökenli ve ventilatör ile ilişkili pnömonide virüslerin rolü hem primer hem de ko-patojen olarak araştırılmaktadır.*

*Toplum kökenli pnömoni ile ilişkili olabilen virüs sayısı yirmiden fazladır. Klinik tablo, laboratuvar bulguları, biyobelirteçler ve radyografik görüntüleme bulguları spesifik viral etiyolojiden çok genel bir bilgi vermektedir ve bunlar bakteriyel ya da fungal ayırımı hususuna daha çok işaret etmektedirler. Viral tanı için en spesifik yaklaşım, özellikle alt solunum yolu örneklerinde viral nükleik asidin tanımlandığı ters transkripsiyon PCR (RT-PCR) yöntemidir. Hızlı ve optimum bir tedavinin başlanabilmesi ve başarısı açısından spesifik tanı son derece önemlidir.*

*İnfluenza pnömonisinin tedavisi için az sayıda onaylı ilaç varken, diğer solunum yolu virüslerinin tedavisi daha da sınırlıdır. 2019 sonunda ortaya çıkan Covid-19 pandemisi ile görülen SARS-CoV-2 viral pnömoni tedavisi için ise halen onaylı olmayan, ancak acil kullanım iznindeki birkaç antiviral ilaçla birlikte destek tedavileri uygulanmaktadır. Covid-19 viral pnömonisinin ideal tedavisi için hem ko-nağa ait faktörler hem de denenen veya geliştirilen antiviral ve immünsistem düzenleyici tedavilerin uygun kombinasyonlarının denenmesi, daha etkin ilaçların keşfi gibi gelişmeler yol gösterici olacaktır.*

## I. GİRİŞ

Viral pnömoninin tedavisindeki başarı gücünü tanıdan almaktadır. Pnömoniye neden olan mikroorganizmaların tanımlanması, incelenen popülasyona, patojenleri tespit etmek için kullanılan tanı yöntemine ve virüslerin mevsimsel dağılımına bağlı olarak çalışmalar arasında büyük farklılıklar göstermektedir (1-3). Ülkemizde viral solunum yolu enfeksiyonlarının tanısı için kültür alma, kültürü uygun şekilde sonuçlandırma, tanımlama, moleküler mikrobiyoloji ve laboratuvar yaklaşımları hususunda veriler ideal durumdan uzaktır.

Çeşitli faktörler viral enfeksiyonlara yatkınlığı doğurmuştur. Örneğin; invaziv pnömokokal hastalıklara karşı aşının yaygın kullanılması, real-time ters transkriptaz polimeraz zincirleşme reaksiyonu (RT-PCR)'nun yaygın kullanımı ile daha önce tanımlanamayan veya dikkate alınmayan virüslerin yaygın şekilde tanımlanabilmesi ile 50 yaş üzeri bireylerde viral enfeksiyonların gerçek oranlarını ortaya çıkarılmaya başlamıştır (4,5).

Pnömonide viral ve bakteriyel patojenler arasındaki etkileşim ve miks enfeksiyonların (bakteriyel ve viral) saf bakteriyel enfeksiyona karşı sonuç ve prognoz

üzerindeki etkisi hala net değildir. Ek olarak, virüslerin tespiti, özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış konakçılarda görülen uzun süreli virüs atılmasını veya sağlıklı bağışıklık sistemi baskılanmamış bireylerde gözlenen üst solunum yollarının kolonizasyonunu temsil edebilir (5).

Viral pnömonilerin tedavisi, tanıdaki ilerlemeler sayesinde daha erken başlanabilmektedir. Klinik şüphe ile başlayıp tanısı doğrulanan olgularda kullanılan, bilinen antivirallerin kullanımında direnç durumları yakından izlenmelidir. Covid-19 gibi pandemi durumlarında klinik tablo yalnız pnömoni ile beraber olmayacağından dolayı bir sendromik yaklaşım kapsamında değerlendirilmeli ve denenmiş ilaçların ön klinik sonuçları olumsuz bile olsa farklı kombinasyonlarda kullanım şansları araştırılmalı ve immün sistemin düzenlenmesini gerektirecek ve destek tedavileri ile güçlendirilmelidir.

## II. VİRAL PNÖMONİ TEDAVİSİ

### II.1. İnfluenza Virus Pnömonisi

İnfluenza virüsleri, iki farklı şekilde pnömoniyeye neden olabilir: primer influenza pnömonisi ve birlikte viral ve bakteriyel enfeksiyon (koenfeksiyon) ya da daha yaygın olarak sekonder bakteriyel pnömoni (süperenfeksiyon) (etkenler genellikle, *Staphylococcus aureus* ve çoğunlukla metisiline dirençli, *Streptococcus pneumoniae* veya *Streptococcus pyogenes*) (7). Bir meta analizde, yetişkin immünokompetan hastalarda toplum kökenli pnömoni (TKP) tanısı ile hastaneye yatış gerektiren en yaygın iki viral patojen influenza ve rinovirüsler olarak tespit edilmiştir (sırasıyla %8 ve %5.7) (1,8). Bakteriyel süperenfeksiyonlar en çok bu iki virüsle enfeksiyondan sonra tespit edilmiştir (8,9). Bu nedenle tedavi planlaması bu ön tanılara göre yapılmalıdır.

İnfluenza virüslerinin neden olduğu solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisi planlanırken, belirti ve bulguların yanında hızlı influenza tanı testleri, alt solunum yolu örneklerinin influenza virüslerinin RT-PCR ile tespit edilmesi, hastalarda var olabilecek komorbid durumların veya bağışıklığı zayıflamış durumların birlikte yönetilmesi başarılı bir sonuç için önceliklidir.

İnfluenza pnömonisi için yüksek klinik şüphe olduğunda, tedavi, kabul zamanından bağımsız olarak hemen başlatılmalı ve alternatif bir tanı olmadığı sürece ilk influenza testi sonucu negatif olsa bile devam etmelidir. En önemli klinik yarar ve hayatta kalma ile ilişkili faktör uygun antiviral tedavinin erken başlan-

masıdır (10-12). Tedaviye ilk 48 saat içerisinde başlanmanın yararı yanında, yapılan çalışmalarda daha geç başlananlarda bile hastanede kalış süresi ve mortalite oranlarında azalmalar rapor edilmiştir (13). İnfluenza ile ciddi hastalık durumu varlığında hastalar sekonder bakteriyel pnömoni için değerlendirilmelidir.

Tercih edilen antiviral tedavi, dolaşımdaki virüsün duyarlılığına dayanmalıdır. İnfluenza A ve B'nin tedavisi için ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı ilaçlar, nöraminidaz inhibitörleri (oral oseltamivir, inhale zanamivir ve intravenöz peramivir), endonükleaz inhibitörleri (baloksavir, marboksil) ve amantadinlerdir (amantadin ve rimantadin) (11). Nükleozid analogları ve baloksavir hem İnfluenza A hem de İnfluenza B'ye karşı aktivite göstermektedirler. M2 iyon kanalı inhibitörleri olan amantadin ve rimantadin, influenza A'ya karşı aktivite göstermelerine rağmen, dolaşımdaki tüm influenza virüslerinin M2 inhibitörlerine dirençli olması nedeniyle bugün için monoterapi tedavi için önerilmemektedir (10,11).

Kritik hastalar ve mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan hastalar da dahil olmak üzere influenza pnömonisi olan hastalar için ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi kılavuzları oseltamivir'i tercih edilen ilaç olarak çok erken sürede (ilk 48 saat içerisinde) başlamayı önermektedir (14). Oseltamivir hamileler dahil yetişkinlerde günde iki kez 75 mg oral olarak beş gün süreyle önerilmektedir. Bu süre kritik hastalar için uzatılabilir. Çalışmalar, oral veya oro/nazogastrik tüp yoluyla uygulanan oseltamivirin kritik hastalarda iyi emildiğini ve ayaktan hastalardakilerle karşılaştırılabilir plazma seviyelerine ulaştığını göstermektedir. Benzer şekilde, birkaç gözlemsel çalışma, enterik oseltamivirin ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) ve böbrek replasman tedavisi alan kritik olmayan hastalarla karşılaştırılabilir plazma konsantrasyonlarına ulaştığını göstermektedir ve önemli böbrek yetmezliği olan hastalarda dozaj azaltılmalıdır (15).

Oseltamivirin oral emilimi konusunda bir endişe varsa intravenöz peramivir önerilir. Peramivir yetişkinlerde bir kez damar içinden 15-30 dakika süreyle olacak şekilde 600 mg dozunda uygulanır. Şiddetli hastalığı olan hastalarda ve influenza B hastalarında peramivirin etkinliği iyi şekilde ortaya konulmamıştır (16). Bazı çalışmalar, komplike olmayan influenza enfeksiyonu için önerilen düşük tek dozla (300 mg/gün) karşılaştırıldığında, beş güne kadar intravenöz peramivir daha yüksek bir dozun (600 mg/gün) güvenli ve etkili olduğunu, influenza hastalığının süresini kısalttığını göstermiştir (17).

İnhale zanamivir, sadece komplike olmayan akut influenza için endikedir (inhalasyonla, günde iki kez 5'er mg). Solunan zanamivir, muhtemelen akciğer çevresindeki zayıf biyoyararlanım nedeniyle pnömone etkisizdir ve ayrıca bronkospazm riski taşıyabilmektedir (18).

İntravenöz zanamivir, oseltamivire dirençli bir influenza suşundan endişe edildiğinde, klinik kullanım için talep edilebilecek bir araştırma ilacıdır (mutasyona bağlı olarak, virüs oseltamivir'e direnç geliştirebilir, ancak zanamivir'e duyarlı kalabilir) (19).

2018 yılında, yeni bir antiviral ajan olan baloksavir marboksil,  $\geq 12$  yaşlarındaki ayaktan hastalarda komplike olmayan influenza'nın erken tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. Baloksavir, nöraminidaz inhibitörlerinden farklı bir mekanizma olan influenza virüsü cap bağımlı endonükleazın inhibisyonu yoluyla etki eder ve nükleaz inhibitörlerine dirençli influenza virüsü enfeksiyonlarını tedavi edebilir. Tek doz oral baloksavirin randomize kontrollü çalışmaları, günde iki kez oral oseltamivirin beş gününe benzer klinik fayda göstermiştir. Bununla birlikte, bu çalışmalar komplike olmayan influenza hastalarıyla sınırlı olduğu için, baloksavir monoterapisinin rolü veya hastanede yatan influenza hastalarının tedavisi için bir nükleaz inhibitörü ile kombinasyon gerekliliği belirsizdir. Özellikle, hastaneye yatırılan influenza hastalarının baloksavir tedavisi için optimal dozu, tedavi süresi ve uygun sonlandırma noktaları henüz belirlenmemiştir. Ayakta tedavi edilen influenzada, tek doz baloksavir ile tedavi edilen hastalar, plasebo veya oral oseltamivir alanlarla karşılaştırıldığında 24 saatte üst solunum yollarında influenza viral düzeylerinde anlamlı bir azalma göstermiştir. Baloksavir, nöraminidaz inhibitörlerine veya M2 iyon kanalı inhibitörlerine dirençli influenza virüsü suşları için inhibitör olduğundan, bu tür virüslerin neden olduğu enfeksiyonları olan hastalar için bir seçenek olarak düşünülebilir (20).

Antiviral ajanlar arasında yer alan favipiravir (T-705), influenza virüsü, rinovirüs ve solunum sinsiyal virüsü de dahil olmak üzere RNA virüslerine karşı geniş spektrumlu aktivite göstermektedir. Favipiravir, yüksek viral yükün neden olduğu ciddi enfeksiyonlara karşı etkinliği olan, dirençli suş oluşturma potansiyeli çok düşük bir anti-influenza ilacı olarak geliştirilmiş ve Japonya'da bir anti-influenza ilacı olarak onaylanmıştır. Favipiravir, influenza enfeksiyonlarının tedavisinde oseltamivir'den daha iyi etkinlik göstermiştir (21,22). Tedavi sırasında favipiravire dirençli bir suş ortaya çıkmamıştır. Favipiravir ve osel-

tamivir kombinasyon tedavisi, şiddetli influenzada oseltamivir monoterapisine kıyasla klinik iyileşmeyi hızlandırmıştır. Japonya'da onaylanmış favipiravir dozu, 1. günde günde iki kez 1600 mg, ardından dört gün boyunca günde iki kez 600 mg'dır. Virüs replikasyonu döneminde (ortalama altı gün) veya dirençli suşlar ortaya çıktığında ilaç uygulaması durdurulduğunda, virüs replikasyonu ve ateş nüksü görülmüştür. Bu nedenle, şiddetli influenza veya yeni influenza için 10 günlük uygulama gerekebilir. Favipiravir, hayvanlarda teratojenitesi ve embriyotoksisite nedeniyle hamile kadınlarda kontrendikedir (21). Wang Y. ve arkadaşlarının çalışmasında, Favipiravir ve oseltamivir kombinasyon tedavisinin, şiddetli influenzada oseltamivir monoterapisine kıyasla klinik iyileşmeyi hızlandırabileceği öngörülmüştür (23).

Birkaç yeni antiviral bileşik (pimodivir), çeşitli influenza viral proteinlerine karşı hedeflenen bir dizi monoklonal ve poliklonal antikolar, konvelesan (iyileşen hastalardan elde edilen plazma) plazma, selekoksib, statinler, etanersept, pioglitazon, azitromisin ve interferonlar (İFN) dahil olmak üzere influenza tedavisi için çeşitli diğer immünomodülatör ajanların devam eden prelinik ve klinik çalışmaları vardır ve devam etmektedir (11). Kritik hastalarda influenza tedavisi için gelecekte yeni antiviral bileşikler, farklı etki mekanizmalarına sahip ilaçlarla kombinasyon antiviral tedavisi, immünomodülatör ajanlar ve çoklu modalite stratejileri, kombinasyon antiviral ve ko-nakçı yönelimli immünomodülatör tedaviler çokça gündeme gelebilecektir (24).

Halihazırda şiddetli influenza için yararlı olduğu kesin olarak kanıtlanmış immünomodülatör ajanlar yoktur. Bir meta analizde, hastanede yatan influenza hastalarının kortikosteroid tedavisinin klinik sonuçları iyileştirmediği ve artmış mortalite, artmış süperenfeksiyon ve uzun süreli viral replikasyon da dahil olmak üzere olumsuz sonuçlarla ilişkili olabileceği ortaya konulmuştur (25,26). Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu açıktır.

2003 yılında, kuş gribi A (H5N1) salgını ile 2009 yılında domuz kökenli influenza A (H1N1) pandemileri sırasında çok yaygın olarak erken pnömone görülmüştür ve yüksek mortalite oranları bildirilmiştir (7,27). Bu nedenle influenza tedavisi yapılan hastalarda eş zamanlı görülen veya süperenfeksiyon şeklinde görülen enfeksiyon durumları için dikkatli olunmalı, klinik durumu değerlendirilerek alınacak alt solunum yolu örneklerinden etken izole edilerek uygun antibakteriyel veya antifungal tedavi planlanmalıdır.

## II.2. Solunum Sinsityal Virus (RSV) Pnömonisi

RSV, parainfluenza virüs ve human metapnömovirüs gibi Paramiksovirus ailesi üyesi olup, geleneksel olarak çocukların viral bir patojeni olmakla birlikte özellikle daha yaşlı erişkinler ile bağışıklığı baskılanmış kişilerde TKP'ye neden olabilmektedir (28). Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HSCT) geçiren ve hematolojik maligniteli hastalar arasında RSV, pnömoninin önemli bir nedeni olup, böyle hastaların tedavisi bu ek durumları dikkate alınarak planlanmalıdır (29).

RSV pnömonisinin tedavisi esasen destekleyici tedavidir. Şiddetli klinik tablo ve solunum bozukluğu/yetmezliği olan hastalar, yüksek akışlı nazal oksijen kanül, sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) ile entübasyon ve mekanik ventilatör ile ventilasyon desteğine ihtiyaç duyabilirler. Orta ila şiddetli hastalık yaşayan veya risk altında olan hastalar ile standart bakım ve solunum desteğine ihtiyaç duyan hastalar için hastaneye yatış önerilmektedir (30).

FDA tarafından onaylanmış tek antiviral ilaç olan ribavirin, çeşitli RNA virüslerine karşı aktif olan bir nükleozid analogudur ve RSV'ye karşı in vitro aktivite gösterir, sistemik veya aerosolize formda uygulanabilir (30). RSV için oral ribavirin kullanımını destekleyen şu anda mevcut kanıtlar yüksek kaliteli çalışmalara dayanmamaktadır. Ancak yine de bazı klinik faydaların olduğu bildirilmiştir (31). RSV ile enfekte olmuş yetişkinlerin tedavisi, ribavirin (aerosolize, oral, intravenöz) ve intravenöz immünooglobulinler, kortikosteroidler ve palivizumab ile immüno-modülasyon ile antiviral tedavi ile sınırlıdır. Mevcut literatür ağırlıklı olarak akciğer veya hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HSCT) geçiren RSV ile enfekte hastaların vaka raporları, küçük denemeleri ve retrospektif incelemeleri şeklindedir (32). Aerosolize kullanıma karşın oral veya intravenöz ribavirin kullanımı arasında karşılaştırmalı bir veri yoktur. Mevcut çalışmaların çoğu, RSV pnömonisi olan bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ribavirin kullanımını desteklemektedir. Çalışmalar, aerosolize ribavirin kullanımının, hastalığın erken döneminde alt solunum yolu enfeksiyonuna ilerlemeyi önlediğini ve RSV pnömonisi olan hastalarda mortaliteyi azalttığını göstermiştir (33).

RSV tedavisi için çoklu ilaç rejimi uygulaması düşünülürse ribavirin bu tedavinin omurgası olarak kalmalıdır. Ribavirin için bir immüno-modülasyon eklenmesi, alt solunum yolu RSV enfeksiyonu olan HSCT hastalarının bir alt kümesinde incelenmiş ve

RSV ile bağışıklık sistemi baskılanmış yetişkinler için tedavi stratejisi olarak aerosolize ribavirin kullanımını en güçlü şekilde desteklenmiştir. Bir immüno-modülasyonun eklenmesi, tek başına ribavirin tedavisine göre daha fazla hayatta kalma şansı sağlamıştır (32).

Bir insan RSV monoklonal antikoru olan palivizumab, konakçı hücre zarları ile füzyon için gerekli olan RSV membran füzyon proteinine karşı aktiviteye sahiptir ve ciddi hastalık riski yüksek çocuklarda RSV'nin neden olduğu ciddi alt solunum yolu enfeksiyonlarının önlenmesi için 1998 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (34). Palivizumab, yüksek riskli yetişkinlerde RSV'ye karşı profilaksi için uygun bir seçenek olabilir.

Oral ribavirin dozu pek çok çalışmada farklıdır ve genellikle 10 ila 30 mg/kg/gün dozunda uygulanmıştır. Bazı olgularda doz, 2 g yükleme ardından dört gün boyunca günde üç kez 1200 mg, daha sonra dört-altı gün boyunca günde üç kez 600 mg şeklinde uygulanmıştır. Ribavirin dikkate alınması gereken yan etkileri arasında hemoliz ve sonrasında anemi, nefrotoksisite, bulantı, pankreatit, ilaç döküntüsü, mental durum değişiklikleri ve karaciğer hasarıdır sayılabilir (31).

Akciğer nakli olan hastalar arasında yapılan bir çalışmada, inhaler ribavirin, kortikosteroidler ve iv immüno-globülin (palivizumab olsun ya da olmasın) içeren agresif bir çoklu ilaç rejimi RSV enfeksiyonu olan hastalarda akciğer fonksiyonunu korumak amacıyla önerilmektedir (35,36).

## II.3. Parainfluenza Virus (PIV) Pnömonisi

PIV pnömonisi için kanıtlanmış etkili bir tedavi yoktur. Ribavirin, PIV'e karşı antiviral aktiviteye sahiptir ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda PIV ile ilişkili pnömoniyi tedavi etmek için çeşitli formlarda anekdot olarak belirtilmiştir. Bununla birlikte, tedavinin klinik yararı belirsizdir (37,38). RSV veya PIV'in neden olduğu hematolojik malignite/HSCT olan hastalar için, dördüncü Avrupa Lösemi Enfeksiyonları Konferansı (ECIL-4) kılavuzunda 600 mg'lık bir yükleme dozu, ardından ilk günde her sekiz saatte bir 200 mg, ikinci günde her sekiz saatte bir 400 mg ve daha sonra günlük olarak maksimum 30 mg/kg/günlük bir tedavi önerilmiştir (39).

## II.4. İnsan Metapneumovirus (HMPV) Pnömonisi

HMPV pnömonisi tedavisi büyük ölçüde destekleyicidir. Oral, aerosolize veya intravenöz ribavirin ve intravenöz immüno-globulin, karışık sonuçlara sahip ağır hasta immün sistemi baskılanmış hastalar için kullanılmıştır (40,41). Son zamanlarda hem RSV

hem de HMPV füzyon (F) proteinine karşı aktiviteye sahip çapraz reaktif bir monoklonal antikor (mAb) keşfedilmiştir ve bu iki virüse karşı nötrale edici antikorları ortaya çıkaran klinik antikorların ve aşılardan geliştirilmesi üzerinde bir etkisi olabileceği düşünülmüştür (42). ECIL-4 çalışma grubunun kanıt düzeyi yüksek olmayan bir klinik kılavuzunda, intravenöz immünglobulin (IVIG) ve aerosolize veya sistemik (oral veya intravenöz) ribavirin, RSV veya HMPV'li hematolojik maligniteli hastalarda kullanılabileceği önerilmektedir (39).

### II.5. Adenovirus Pnömonisi

Adenovirus pnömonisi için FDA onaylı bir tedavi yoktur. DNA polimerazı inhibe eden bir sitozin nükleotid analogu olan sidofovir, şu anda mevcut olan antiviral ajanlar arasında adenoviruse karşı karşı en büyük in vitro aktiviteye sahip olan ve tercih edilen terapötik ajandır (43). Tüm adenovirus serotiplerine karşı iyi bir in vitro aktiviteye sahiptir. Şiddetli adenovirus pnömonisi olan hastalarda IVIG ile veya IVIG olmadan sidofovir kullanımı ile klinik iyileşme gösteren birkaç vaka serisi vardır, ancak kullanımına dair toksisite verileri ve kalite kanıtları sınırlıdır. Böbrek toksisitesini önlemek için hidrasyon ve probenesid sidofovir ile birlikte verilmelidir (44).

Sidofovir sadece intravenöz olarak kullanılabilir ve uygulanacak rejimler (dozaj, frekans ve süre) değişkendir. Standart dozlar her bir-iki haftada bir 5 mg/kg veya haftada iki kez 1 mg/kg şeklindedir (45). Tedavi süresi değişkendir (haftalar ila aylar) ve klinik cevaba, adenovirus kalıcılığına veya eradikasyonuna bağlıdır. Sidofovir genellikle iyi tolere edilir, ancak nefrotoksisite, miyelosupresyon ve üveit gibi yan etkilere neden olabilir. Hidrasyon ve probenesid nefrotoksisiteyi azaltabilir (46). Sidofovir'in oral olarak biyoyararlanamı olan bir lipid konjugatı olan brinsidofovir (CMX001), in vitro ve hayvan modellerinde adenoviruse karşı güçlü bir aktiviteye sahiptir ve daha az nefrotoksik olarak görünmektedir. Ağır vakalarda adenovirüsün tedavisi için umut verici bir ilaç olabilir (47,48).

### II.6. İnsan Rinovirusleri (HRV)

Yoğun çabalara rağmen, HRV enfeksiyonunu tedavi etmek için hala kanıtlanmış etkili bir tedavi yoktur. Primer hipogamaglobulinemili küçük bir hasta grubunda, İFN ve ribavirin kombinasyonu HRV'nin hızlı azalması ile ilişkili bulunmuştur (49). Proteaz proteinini hedef alan ruprintrivir (3C proteaz inhibitörü), insanlarda deneysel rinovirus enfeksiyonunun önlenmesinde ve tedavisinde başarılı iken, viral yükün

azalmasında etkili bulunmamıştır (50). Test edilen veya yeni geliştirilen bir başka antiviral sınıf, virüs ve konakçı hücre reseptörleri arasındaki bağlantıyı önleyen kapsid bağlayıcı ilaçlardır. Bunlardan plekonaril, FDA tarafından yan etkileri nedeniyle reddedilmiştir. WIN56921 hem rinovirüs-A16 hem de rinovirus-C15'i inhibe edebilirken, rinovirus-B14'ü inhibe edememiştir (51). Rinovirüs tedavisinde araştırılan ilaçlar arasında antifungal bir ilaç olan itrakonazol, bir anti-helminth ilacı olan niklosamid yanında ekinezya, C vitamini, çinko ve antihistaminler, intravenöz immünoglobulin yer almaktadır (51-54).

### II.7. İnsan Herpesvirus Pnömonileri

**II.7.a. Varicella-Zoster Virus (VZV) pnömonisi:** Suçiçeği pnömonisi olan hastalarda, yüksek doz asiklovir ile antiviral tedavi, tanı doğrulanana kadar ertelenmemeli ve en az yedi gün boyunca sekiz saatte bir intravenöz 10 mg/kg dozunda devam etmelidir. Nörotoksisite ve nefrotoksisite görülebilir. Nörotoksisite, böbrek yetmezliği olan hastalarda daha sık olabilir. Kreatinin klirensi < 50 olan hastalarda için doz ayarlamasına ihtiyaç duyulur Steroidlerin yardımcı tedavi olarak kullanılması tartışmalıdır (55,56).

**II.7.b. Sitomegalovirus (CMV) pnömonisi:** CMV pnömonisi için tercih edilen ilaç intravenöz gansiklovirdir. Gansiklovir, en az iki hafta boyunca her 12 saatte bir intravenöz 5 mg/kg dozunda uygulanmalıdır. Hematolojik toksisite (anemi, trombositopeni, lökopeni), nefrotoksisite ve gastrointestinal semptomlar görülebilir. Kreatinin klirensinin düşük olması durumunda doz ayarlaması gereklidir.

Oral valgansiklovir'in etkinliği ortaya konulmamıştır. CMV immünoglobulinin ek yararı hakkında sınırlı veriler vardır. Foskarnet ve sidofovir dirençli enfeksiyonların tedavisi için ayrılmıştır (57).

**II.7.c. Herpes Simplex Virus (HSV):** HSV hastalarında antiviral tedavi ihtiyacı randomize kontrollü çalışmalarda araştırılmaya devam etmektedir (58).

### II.8. İnsan Coronavirusleri (HCoV)

HCoV suşlarının (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, CoV-HKU1) neden olduğu enfeksiyonlar ile SARS-CoV-1'in neden olduğu SARS, MERS-CoV'un neden olduğu MERS ve SARS-CoV-2'nin neden olduğu Covid-19 hastalıklarının tedavisi destekleyici olmaya devam etmektedir. Bir dizi tedavi seçeneği önerilmiş, ancak halen araştırılmaktadır. Konvelesan plazma tedavisinin kullanımı SARS için uygulanmış ve MERS için önerilmiştir, hastalığın erken döneminde verildiğinde bazı olumlu sonuçlar elde edilmiştir

(59). Sistemik steroidlerle yapılan tedavi ile iyileşme olmamış, aksine, uzun süreli viremi ve artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Lopinavir/ritonavir ile veya lopinavir olmadan İFN ve ribavirin, hayvan çalışmalarında ve olumlu olmayan sonuçlarla küçük klinik çalışmalarda kullanılmıştır (60,61). Virüs tabanlı ve konakçı tabanlı tedavi seçeneklerine göre sınıflandırılan ilaç keşifleri geliştirme aşamasındadır.

Uluslararası İnfluenza ve Diğer Solunum Yolu Virüs Hastalıkları Derneği'nin 13-15 Kasım 2018'de düzenlediği bir konferansta, influenza, RSV, MERS-CoV ve SARS-CoV, HRV ve diğer solunum yolu virüsleri de dahil olmak üzere koronavirüslere yönelik terapötikler üzerinde yapılmış olan güncellemelerde, baloksavir, CC-42344, VIS410, immünoglobulin, immün plazma, MHAA4549A, pimodivir (JNJ-63623872), umifenovir ve hemaglutinin bağlayıcıları gibi çeşitli influenza antiviralleri üzerindeki çalışmalar değerlendirilmiştir. Bunun yanı sıra presatovir (GS-5806), ziresovir (AK-0529), (ALS-008176), lumisitabin, Dusseldorf-53718678, Dusseldorf-64417184, favipiravir, VH244, remdesivir ve EIDD-1931, nitazoksanid, eritoran ve diltiazem gibi geliştirilen ve üzerinde daha çok klinik çalışma ile etkinliklerinin değerlendirilmesi gereken ilaçlar viral pnömonilerin tedavisinde araştırılmalıdır (24).

**II.8.a. COVID-19 pnömonisi:** Covid-19'un patofizyolojisi üzerine yapılmış pek çok çalışmaya rağmen, klinik tablo seyri ve laboratuvar değerleri üzerinde halen aydınlatılamayan çok farklı yansımalar görülmektedir. Çok ciddi bir çöküntüye neden olan Covid-19 salgını (pandemisi) için gerek önlenmesi gerekse tedavisi için pek çok ajanın etkinliği üzerine çalışılmış ve halen de çalışılmaya devam edilmektedir (62-64). Bugüne kadar yapılmış çalışmalarda kullanılan veya deneme çalışmaları devam eden ilaçların iyi anlaşılabilmesi veya yenilerinin geliştirilebilmesi açısından hastalığın fizyopatolojisine bugünkü bilgilerle bakıldığında, gelinen nokta ve geleceğe bakış daha net olarak görülebilir (65). Antiviral terapötiklerin amacı, enfeksiyonun yayılmasını önlemek için virüsün yaşam döngüsündeki bir veya daha fazla olayı inhibe etmektir. Bu doğrultuda, virüs yaşam döngüsündeki herhangi bir protein veya olay, anti-Covid-19 ilaç geliştirme çabaları için moleküler bir hedef olarak düşünülebilir (Şekil 1) (63,66).

Covid-19 hastalığında viral pnömoni kliniğini izole bir şekilde yakalamak veya tedavi etmek her zaman mümkün olmayabilir. Hastalık solunum yollarının tutulumunun yanında gastrointestinal, renal, kardi-

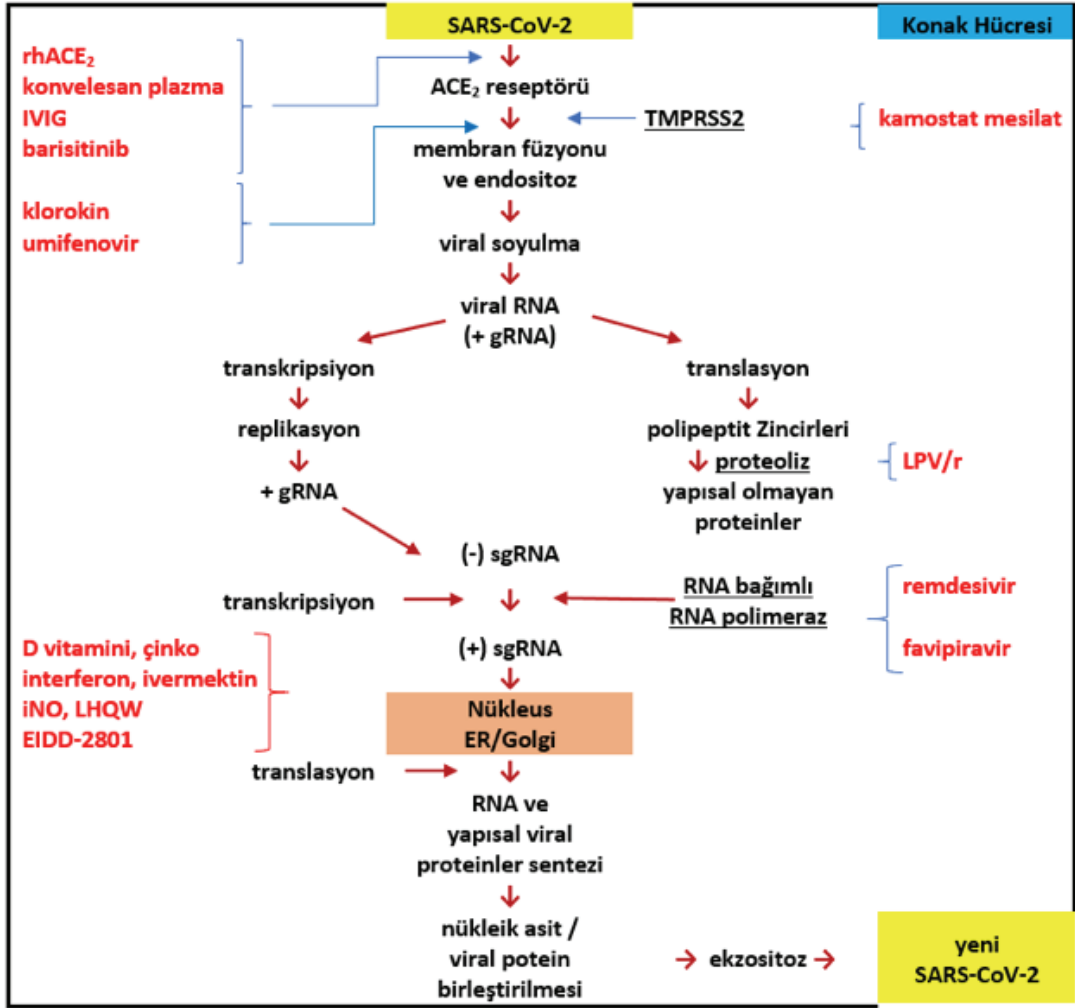
yovasküler, nörolojik, kas-iskelet, dermatolojik immünolojik ve hematolojik sistemler dahil olmak üzere çoklu organ sistemlerini de etkilemektedir (67). Bu nedenle organizmaya bir bütün olarak bakıldığı zaman tüm tutulumların tespit edilmesi ve tedavinin tüm alanlara yönelik olarak başlaması en idealdir. Viral pnömoni için planlanacak ideal bir antiviral tedavinin, tek başına adı belki de bir "sendrom" olarak kaydedilecek bu hastalıkta yetersiz kalabileceği ve esas belirleyici faktörün destekleyici, semptomatik, enflamasyon ve immün düzenleyici tedavilerle birlikteliği şeklinde olacağı düşünülmektedir (68,69).

Covid-19 tedavisinde bugün için birçok doğrudan etkili antiviral ajan ile dolaylı olarak immünsistem üzerine etkili ve viral çoğalma ile sonuçlanacak viral metabolizmayı virüs aleyhine etkileyecek pek çok ilaç denenmiş ve yeni ilaçlarla ilgili çalışmalar devam etmektedir (63,64). Şu ana kadar yapılan çalışmalarda hastalığı spesifik olarak önleyebilen veya tedavi edebilen onaylı bir ilaç yoktur.

Akut viral enfeksiyonların başlangıçta meydana getirdikleri en ayırt edici özelliklerinden biri hızlı ve güçlendirilmiş viral replikasyon yetenekleridir. Viral replikasyonun hızının, miktarının veya süresinin azaltılması, solunum epitelinde, damarlarda ve organlarda doğrudan viral hasar derecesini azaltılabilir (70). Buna ek olarak, viral replikasyonun zayıflaması durumunda, enflamatuvar hücrelerin, sitokinlerin ve pıhtılaşmanın aktivasyonu da dahil olmak üzere viral stimülasyona bağlı ikincil süreçler potansiyel olarak azaltılabilir. SARS-CoV-2 replikasyonunu inhibe etmede birçok ajan in vitro etkili bulunsun da tasarlanmış veya onaylanmış bir rejim söz konusu değildir. Ancak viral replikasyonun daha erken durdurulabilmesi ve ikincil fazın hafif geçirilmesi açısından monoterapi ya da bir veya daha çok ilaçla kombinasyon yaklaşımları denenmeli ve araştırılmalıdır.

Tıbbın tüm alanlarında olduğu gibi, anlamlı sonuçlara sahip risk altındaki uygun hastalarda büyük randomize, plasebo kontrollü, paralel grup klinik çalışması, tedaviyi önermek için teorik altın standarttır. Bu standartlar Covid-19 pandemisine yeterince hızlı veya duyarlı değildir. Tam bir çalışma tasarımı, finansman, saha taraması, tedavi tahsisi, izleme, takip, analiz ve yayın döngüsü 2 veya daha fazla yıl sürebilir. Dünya çapında 95 milyondan fazla vaka ve 2 milyon ölüm (<https://www.worldometers.info/coronavirus/>) ile birlikte kesin çalışmaların sonuçlarının kesinlikle gerekli olduğu söz konusudur (71).

**Şekil 1. Covid-19 hastalığında SARS-CoV-2'nin hücreye giriş ve çıkış aşamaları, ilaçların muhtemel etki bölgeleri.**



RhACE2: Rekombinant insan anjiotensin dönüştürücü enzim-2; ACE2: Anjiotensin dönüştürücü enzim-2; LPV/r: Lopinavir/ritonavir; iNO: İnhaler nitrik oksit; LHQW: Lianhua Qingwen; ER: Endoplazmik retikulum; sgRNA: Subgenomik RNA; TMPRSS2: Serin proteaz 2.

### II.8.a.i. Antiviral ilaçlar (doğrudan etkili):

**Remdesivir:** Remdesivir (GS-5734), Gilead Sciences tarafından geliştirilmiş bir adenosin analogu olan antiviral ön ilaçtır. Remdesivir, viral RNA'ya bağlı RNA polimeraz enzim inhibisyonu ile viral RNA sentezini etkili şekilde inhibe ederek, yeni ortaya çıkacak RNA zincirlerine engel olmak suretiyle etki etmektedir (62,72,73). Nükleozit analoglarının aktif metabolit haline gelebilmesi için fosforilasyon ile hücre içi aktif hale gelmesi gerekmektedir. Remdesivir, hücre içi dağıtım ve aktivasyonu önemli ölçüde geliştiren nükleozit bir monofosfat ön ilacının eklenmesiyle aktif hale gelmektedir (62,72). İlk olarak Ebola ve

Merburg virüslerine karşı tedavi için geliştirilmiş, yapılan hayvan çalışmalarında koronavirüslere karşı da etkili olduğu bulunmuştur (62,72,74,75). SARS-CoV-2 üzerine yapılmış in vitro çalışmalarda etkinlik gösterilmiştir (76). Bir Rhesus makak modelinde virüs izolasyonundan hemen sonra başlatılan remdesivir tedavisi ile kontrol hayvan grubuna göre daha az oranda akciğer hasarı meydana getirdiği tespit edilmiştir (77).

Remdesivir ile yapılan pek çok klinik çalışmada, standart bakım tedavilerine göre süre, klinik ilerleyiş veya mortalite açılarından daha üstün veya eşdeğer gibi değişken sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin; ABD'deki

ilk Covid-19 hastasında remdesivir kullanılmış ve hasta iyileşmiştir (78).

Grein ve arkadaşlarının yürüttüğü (Gilead Science destekli, çok merkezli, açık etiketli) bir çalışmada, 10 gün süreyle remdesivir tedavisi alan 53 Covid-19'lu hastanın 36'sında iyileşme görülmüştür. Bunların 34'ü kritik seviyede hastalar (30'u mekanik ventilasyon, 4'ü ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) tedavisi almış olan) olup, 18 günlük medyan takipte; 36 hastada (%68) klinik iyileşme gözlenmiştir. Bu 34 ağır hastanın 20'si klinik şartlarda iyileşme göstermiş, 30 hastanın 17'sinin (%57) mekanik ventilasyon ihtiyacı kalkmıştır. Ölüm oranı remdesivir ile mekanik ventilasyon ihtiyacı olanlarda %18, olmayanlarda ise %5 olarak tespit edilmiştir. Örnek sayısı az olan ve pandeminin erken döneminde yapılmış olan bu çalışma ile remdesivirin ümit verici olduğu bildirilmiştir (79).

Beigel ve arkadaşlarının çalışmaları (randomize, plasebo kontrollü, ACTT-1), pandemi sürerken birden fazla uluslararası bölgede gerçekleştirilmiş ve etkili sonuç bildirilen çalışmaların başında yer almaktadır. Covid-19 tanısı alan 1062 hastada (541 remdesivir, 521 plasebo uygulanan hasta) (%85'inde şiddetli hastalık, %27'sinde başlangıçta mekanik ventilasyon veya ECMO alımı) 10 günlük remdesivir tedavisi ile plasebo grubuna göre taburculuk, ek oksijene veya ek tıbbi bakıma ihtiyaç göstermeksizin hızlı bir iyileşme süresi elde edilmiştir ( $p < 0.05$ ). Mortalite açısından ise oransal fazlalık olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Hafif-orta derecede Covid-19 hastalığı olan yatan hastalarda ise iyileşme süresi benzer bulunmuştur ve %31 gibi bir kısalma süre sağlamıştır ki bu açık bir terapötik etki değildir. Çalışmadaki bulgular, remdesivir gibi bir antiviral ile tedavinin başlama zamanlamasının yanı sıra hastanın altta yatan klinik durumunun tedavinin sonuçları üzerinde önemli etkileri olabileceğini göstermektedir (80).

Goldman ve arkadaşlarının çalışmasında, 5 (200 hasta) ve 10 günlük (197 hasta) remdesivir tedavisi alan, oda havasında oksijen saturasyonunun  $\leq$  %94 ve X-ray ile pnömonisi gösterilmiş Covid-19'lu hastaların izleminde klinik sonuçlar benzer bulunmuştur. Ancak kontrol grubunun olmaması nedeniyle yarar derecesi düşük olan bu çalışmada mekanik ventilasyona ihtiyaç göstermeyen hastalarda 5 veya 10 günlük tedavilerin klinik sonuçları, yan etkileri ve taburculuk oranları arasında anlamlı fark ( $p = 0.14$ ) bulunmamıştır (81).

Yapılan bir dört çalışma meta analizinde, ( $> 7000$  Covid-19 hastası), remdesivir standart bakımlı plasebo grubuna göre mortaliteyi ve mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltmamıştır. Anlamlı farklılık, düşük akımlı ek oksijen ihtiyacı duyan ciddi hastalar için iyileşme süresinde kısalma alanında gözlenmiştir (82).

Spinner ve arkadaşlarının çalışmasında (açık etkili, randomize), orta şiddette Covid-19 tanısı (X Ray infiltrasyon, oda havasında  $SPO_2 > \%94$ ) olan 584 hastaya beş günlük, 10 günlük ve standart bakımdan oluşan üç rejim uygulanmış, 11. güne kadar yapılan değerlendirmede, beş gün remdesivir alan grupta standart bakım uygulanan gruba kıyasla daha iyi klinik sonuçlar alınmıştır. 10 günlük tedavi alan grupta ise standart bakım alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Taburculuk oranları arasında da standart bakıma göre anlamlı fark (14 güne kadar) elde edilmemiştir (83).

WHO Solidarity Çalışma Konsorsiyumu'nun (çok uluslu-30 ülke, 405 hastanede, açık etiketli) çalışmasının ara raporunda, covid-19 ile hastaneye yatırılan remdesivir alan hastalar (2750 hasta) ile standart bakım verilen hastaların (2708 hasta) 28 günlük genel mortalite, mekanik ventilasyonun başlatılması ve hastanede kalış süresi gibi başlıkları incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamları olmayan ya düşük değişiklikler izlenmiş ya da fark görülmemiştir (84).

Wang ve arkadaşlarının çalışmasında (çok merkezli randomize, çift-kör, plasebo kontrollü), 237 Covid-19'lu hastada klinik iyileşme açısından fark bulunmamıştır. Plasebo grubuyla karşılaştırıldığında, semptom süresi  $\leq 10$  gün olan hastalarda anlamlı olmayan hafif sayısal fazlalık olsa da hızlı klinik iyileşme gözlenmemiştir (85). Burada en önemli dikkat çekilen noktanın, viral replikasyonun zirvesinden sonra remdesivirin başlatılmasının hastalığın şiddetini veya mortalitesini etkileyemediği yönündeki bulgularındır.

Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin bir parçası olan ABD Ulusal Alerji ve Bulaşıcı Hastalıklar Enstitüsü (NIAID)'nün başlatmış olduğu uyarlanabilir bir Covid-19 deneme tedavi çalışmasının (ACCT) 27 Nisan 2020'de bildirilmesinin ardından FDA tarafından acil kullanım izni (EUA) verilmiştir (86). Hemen ardından Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve Japonya da ilacın pnömoni belirtileri gösteren ve oksijen takviyesi gerektiren yetişkinlerde (ve  $> 12$  yaş ergenlerde) şartlı bir acil kullanım izni vermiştir (87). IDSA, Ulusal Sağlık Enstitüleri ve diğer kuruluşlar, oksijen ihtiyacı



duyan hastanede yatan Covid-19 hastalarında remdesivir kullanımını önermektedir (86,88).

Olender ve arkadaşlarının çalışmasında (randomize açık etiketli, faz 3), şiddetli Covid-19 olgularında 14. güne kadar remdesivir kullanımını, standart bakım tedavisi alanlara kıyasla önemli ölçüde daha fazla iyileşme ve %62 daha düşük ölüm oranıyla ilişkili bulunmuştur ( $p < 0.001$ ) (89).

Remdesivir sınırlı sayıdaki tedariki altında ciddi hastalığın erken evrelerinde (yani, ek oksijen alıp henüz entübe edilmedikleri dönemde) hastalar için beş günlük remdesivir rejimine öncelik verilmesi şu andaki en açık yaklaşımdır. Remdesivir kullanımının artması ve daha fazla veri elde edilmesiyle bu tedaviden kimlerin daha fazla yarar sağlayacağı kanaati değişebilecektir.

Remdesivir kullanımı ile hastalar üzerindeki bu yararlı etkilerin yanı sıra, birçok ülkede Covid-19 pandemisi sırasında ortaya çıkan hastane maliyetleri ve kapasite sorunları üzerinde olumlu etkileri olan yarararak tedavi edilen gün sayısını azaltmaya yardımcı olabilir.

Bir meta-analiz, mortalitede istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu sonucuna varmıştır (90). Remdesivir ile ilgili klinik veriler henüz tam olarak yayınlanmasa da diğer araştırma ilaçlarının çoğunun şu ana kadar çok başarılı olmadığı dikkate alındığında, acil kullanım izni altındaki remdesivir ile ilgili çalışmalar ümit vermeye devam etmektedir (91,92).

Yeni yayınlanan bir meta analize (12 Ekim 2020'ye kadar yayınlanmış dört klinik çalışma ve bir gözlemsel çalışma) göre; remdesivir ile 10 gün boyunca tedavi, şiddetli Covid-19 hastaları arasında 14. günde iyileşme oranını %50 artırırken, 28. günde orta ve şiddetli Covid-19 hastaları arasında bu oran %14 artmış olarak bulunmuştur. Remdesivir tüm hastalarda 14.günde mortalite oranını %36 azaltırken bu oran 28. günde benzer bulunmuştur. Mekanik ventilasyon yapılan Covid-19 hastaları, 14. günde iyileşme ve mortalite oranlarında remdesivir'e daha iyi yanıt göstermiştir. Remdesivir ciddi yan etkileri mutlak %6 oranında azaltmış ve anlamlı Grade 3 veya 4 yan etkileri bildirilmemiştir. Pandeminin bu erken aşamasında, remdesivir'in hastanede yatan Covid-19 hastaları için güvenli bir şekilde uygulanabileceğine dair kanıtlar elde edilmiştir. En optimal etkinin ciddi şekilde etkilenen, ancak mekanik olarak havalandırılmayan kişiler için olduğu vurgulanmıştır (93).

Şiddetli olmayan Covid-19'lu yatan hastalarda remdesivirin yararı klinik olarak belirsizdir. Bunun yanı sıra remdesivir ile başarılı olmayan çalışmalar da mevcuttur (94).

Remdesivir, nispeten kısa bir sistemik yarı ömre ( $\geq 0.9$  h) sahiptir ve terapötik dozların uygulanmasıyla elde edilen plazma konsantrasyonları, in vitro SARS-CoV-2 replikasyonunu inhibe etmek için gereken konsantrasyonlardan birkaç kat daha yüksektir. 200 mg remdesivir dozu, ilacın serumda maksimum konsantrasyonunu sağlar ve günlük 100 mg'lık sonraki dozaj, beşinci günde zirve düzeye ulaşır (95,96). Doku dağılımları ile ilgili veriler, remdesivir ve metabolitlerinin testislerde, gözlerde ve beyinde tespit edilirken, pulmoner dağılım konusunda insan akciğer hücrelerinde ve primer hava yolu epitel hücrelerinde de SARS-CoV-2 replikasyonunu inhibe ettiği bulunmuştur (97). FDA, klorokin remdesivirin hücre içi aktivasyonunu bloke ettiğini gösteren in vitro kanıtlar nedeniyle remdesivir ve klorokin veya hidroksiklorokin eşzamanlı kullanımına karşı uyarıda bulunmaktadır (98).

Remdesivir hastanede yatan erişkin ve çocuk ( $\geq 12$  yaş ve  $\geq 40$  kg) hastalarda Covid-19 tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. Ayrıca, 3.5-40 kg ya da  $\geq 3.5$  kg ve 12 yaş olan hastanede yatan çocuk hastalarda Covid-19 için FDA acil kullanım izni mevcuttur (99). Remdesivir, 30 ila 120 dakika boyunca intravenöz infüzyon ile uygulanır. 40 kg ve üstü ağırlığındaki yetişkinler ve pediatrik hastalar için standart doz, 200 mg'lık bir yükleme dozu ve ardından günde bir kez 100 mg'lık bir dozdur. 40 kg'dan daha düşük ağırlığı olan pediatrik hastalar için doz ayarlamaları gereklidir. Böbrek veya karaciğer fonksiyonuna dayalı doz ayarlamalarının gerekli olup olmadığı bilinmemektedir. Her iki remdesivir formülasyonunda bulunan sülfobütiler- $\beta$ -siklodekstrin sodyum tuzunun potansiyel birikimine bağlı olarak, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 30 ml/dk'nın altında olan hastalarda uygulama önerilmemektedir. Covid-19 için en uygun tedavi süresi hala bilinmemektedir. Faz 3 çalışmalarına dayalı öneride, mekanik ventilasyona ihtiyaç duymayan hastalar için beş gün, ancak hastalarda klinik iyileşme görülmezse 10 güne kadar uzatılabilir. Mekanik ventilasyon alan hastalar için önerilen gerçek tedavi süresi 10 gündür (99).

Remdesivir kullanımında görülen yan etkiler genel olarak grade 3 ila 4 istenmeyen yan etkiler, anemi, artmış transaminaz seviyeleri, artmış kreatinin seviyeleri, ateş ve ve hiperglisemi olarak bildirilmiştir.

Bulantı, solunum yetmezliğinin kötüleşmesi ve kabızlık baş ağrısı, ekstremitte ağrısı ve flebit, protombin zamanında uzama ve aşırı duyarlılık reaksiyonları diğer bildirilmiş yan etkilerdir (81,83). Onsekiz yaşından küçük hastalarda ve hamile kadınlarda remdesivirin güvenliği hakkında yeterli veri yoktur. Sitokrom P450 (CYP3A) inhibiyonu nedeniyle ilaç ilaç etkileşimleri yönünden izlenmelidir. Klorokin veya hidroksiklorokin ile kullanılması durumunda remdesivirin antiviral aktivitesi azalacağından birlikte kullanımı önerilmemektedir (83).

**Favipiravir:** İnfluenza tedavisi için Japonya'da Toyama Chemical Company tarafından geliştirilmiş ve onaylanmış olan favipiravir (T-705), hücre içerisinde aktif fosforil forma dönerek (fosforilasyon) etki eden ve viral RNA polimerazı inhibe eden pirazinkarboksamid türevi bir ilaçtır (100). Aktif bir metabolit olan favipiravir ibofuranosil 5' trifosfat (t-705-RTP) ile metabolize edilebilir, bu da pürin nükleozidlere rakip olarak işlev görmekte ve viral replikasyona müdahale etmektedir (76,101). Favipiravir influenza virüsler, arenavirüsler, bunyavirüsler ve filovirüsler gibi pek çok virüs grubunda inhibisyon etkisi göstermektedir (102). Bazı çalışmalarda favipiravirin Ebola virüse karşı kemirginlerde etkinlik gösterdiği gösterilmiştir (103). İlaç bazı Asya ülkelerinde influenza tedavisinde, Çin ve İtalya'da Covid-19 tedavisinde, Hindistan'da hafif Covid-19 için klinik kullanım için onaylanmış durumdadır (104).

Covid-19'lu hastalarda yapılan pek çok çalışmada, favipiravir ile viral yükün azalması, klinik iyileşme ve taburculuk süresinin kısalması, X-ray'de düzelme, düşük yan etki insidansı gibi balıklarda başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Hackett DW, Wuhan ve Shenzhen'de yapılan iki klinik çalışmada, 340 Covid-19'lu hastada, favipiravirin etkili olduğu belirlenmiştir (105). Shenzhen 3. Halk Hastanesi'nde, 80 Covid-19'lu hastada elde edilen ön klinik verilerde, favipiravir ile lopinavir-ritonavir kombinasyonuna göre daha güçlü bir antiviral etki gözlenmiştir ve yan etki bakımından bir olumsuzluk gözlenmemiştir (106). Chen ve arkadaşları, Wuan'da yaptıkları çalışmada, az sayıda Covid-19'lu hastada yedi günlük klinik iyileşme ve semptomların azalma ya da zayıflama süresi açısından arbidole (umifenovir) karşı daha yüksek etkinlik olduğunu göstermişlerdir (107). Ivachenko ve arkadaşlarının çalışmasında (Rusya'da, randomize, açık etiketli), oda havasında olan ya da maske veya nazal kanülle ek oksijen alan Covid-19'lu hastalarda beşinci günde üst solunum yolu örneklerinden viral RNA'nın klirens oranı klorokin ve standart bakım gö-

ren hastalara göre favipiravir alanlarda daha yüksek bulunmuştur (klirens oranları sırasıyla %36 ve %62) (108). Cai ve arkadaşlarının çalışmasında (Çin'de, randomize olmayan) ciddi hastalığı olmayan (SPO2 > %93) Covid-19'lu hastalarda lopinavir-ritonavir ile kıyaslandığında daha fazla klirens oranları ve daha fazla radyografik iyileşme gösterilmiştir (109). Favipiravirin Covid-19 hastalarında hastalık ilerlemesini kontrol etmede ve viral klirensi arttırmada etkili olduğu bulunmuştur. Ancak bu çalışmalarda saf etkinin yorumlanmasını etkileyecek ek tedaviler (örneğin; immünomodülatör tedaviler) söz konusudur (109). Dong ve arkadaşları, 80 Covid-19'lu hastada yaptıkları çalışmada, lopinavir-ritonavir ile kıyasladıklarında antiviral aktivite, daha iyi etkinlik ve daha düşük yan etki gözlemlediklerini rapor etmişlerdir (110). Delang ve arkadaşlarının 240 Covid-19'lu hastada (prospektif, çok merkezli, açık etiketli, randomize) yaptıkları çalışmada, umifanovir ile kıyaslandığında, favipiravirin (birinci günde doz 3200 mg, 2-10. günlerde 1200 mg/gün) klinik semptomlarda daha hızlı iyileşme olduğunu göstermişlerdir (107).

Tek başına uygulanmasının yanı sıra favipiravir, Covid-19 ile mücadele etmek için diğer ilaçlar veya tedavilerle birlikte kullanılabilir. DSÖ, kortikosteroid tedavisini önermemesine rağmen, ek hastalığı olan Covid-19 hastalarını tedavi etmek için sistemik kortikosteroid tedavisini favipiravir ile birleştirmiş, kombine tedavi alan hastalarda erken evre kullanımı umut verici sonuçlar göstermektedir (111). Doi ve meslektaşları, erken covid-19 olan hastaların, oral bir polimeraz inhibitörü olan favipiravir ile, SARS-CoV-2'yi, enfeksiyonun ilk haftasında nispeten erken veya daha sonra başlatılıp başlatılmadığına bakılmaksızın, nazal sekresyonlardan hızlı ve önemli ölçüde temizlemek için başarılı tedavisini tanımlamaktadır. Bu veriler, favipiravir'in en az bir tane daha hedef dışı antiviral ajan (doksisisiklin, azitromisin veya ivermektin) ile eşleştirilebileceği ve ardından 50 yaşın üzerindeki ve/veya bir veya daha fazla komorbiditeye sahip olanlarda Covid-19 hastaneye yatışını ve ölümünü önlemek için kortikosteroidler ve antitrombotikler ile eşleştirilebileceği kavramını desteklemektedir. Klinik çalışmalar ve ileri uygulama, ayaktan Covid-19 hastalığı için kombinasyon/sıralı ilaç tedavisine dönülmesi önerilmektedir (71). Randomize çalışmaların tamamlanması, analiz edilmesi ve raporlanması için uzun gecikmeler göz önüne alındığında, Doi ve arkadaşları tarafından sunulan veriler, SARS-CoV-2 enfeksiyonunda viral replikasyonu azaltmak için ilaçların erken ayaktan kullanımı için değerli bir des-

tektir. Tek başına herhangi bir ilacın hastaneye yatışı veya ölümü azaltması olası değildir; bununla birlikte, sıralı kombinasyonda kullanılan ilaçların bu ölümcül pandemiye karşı gelgiti tersine çevirmesi muhtemeldir. Covid-19'un kombinasyon tedavisinde benzer bir başarı yakın zamanda yapılan bir çalışma ile belgelenmiştir (112).

Favipiravir semptomların ilk birkaç saati içinde başlayabilirse, Covid-19'un bir hafta veya daha az süren kendi kendini sınırlayan bir enfeksiyon olabileceği sonucuna varılabilir. Son zamanlarda, 50 yaşın üzerindeki veya bir veya daha fazla tıbbi komorbiditeye sahip kişilerde evde semptomların ortaya çıkmasından hemen sonra kullanılmak üzere çeşitli antiviral ilaçlardan biri olarak favipiravir'i öneren uluslararası bir iş birliği rehberi yayınlanmıştır (71).

Hem favipiravir hem de remdesivir kullanımını incelemek, değerlendirmek ve optimize etmek için çok daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulsa da favipiravir ve remdesivirin şimdiye kadar Covid-19 tedavisinde önemli bir rol oynadığı gerçeğini çürütmek zordur.

Favipiravir, 200 mg olan tablet formu ilk gün 2x1600 mg yükleme dozunun ardından 2x600 mg idame dozuyla beş güne tamamlanmalıdır. Viral fazın uzadığı düşünülen ağır olgularda süre 10 güne uzatılabilir.

Favipiravirin istenmeyen yan etkileri akılda tutulmalıdır. Oral favipiravir verilmesinden sonra aspartat aminotransferaz, alkalin fosfataz, alanin aminotransferaz ve total bilirübin gibi karaciğer fonksiyon parametrelerinde artış, ürik asit artışı, azalmış eritrosit üretimi olarak hematopoetik dokuların üzerinde olumsuz etkiler, nötrofil sayısında azalmalar bildirilmiştir. İshal, bulantı ve gaz artışı, psikiyatrik semptomlar, testis toksisitesi de kaydedilmiştir. Favipiravir'in teratojenik olduğu bilinmektedir ve bu nedenle hamilelik doğrulanırsa veya şüphelenilirse kadınlarda favipiravir uygulamasından kaçınılmalıdır. Asetaminofen ile kullanılırken, asetaminofen dozuna dikkat edilmelidir (81,102,113). Covid-19 semptomlarının iyileştirilmesine rağmen, favipiravir ile tedavi sonrası Covid-19 hastalarında ateş oluşumu bildirilmiştir (114). Favipiravir'in neden olduğu hem kısa hem de uzun vadeli yan etkilerin daha iyi bilinebilmesi için daha derinlemesine çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Lopinavir/ritonavir (LPV/n):** Lopinavir, Abbott Laboratories tarafından HIV-1'e karşı geliştirilen ve esansiyel viral proteazları bloke eden proteaz inhibitörüdür. Lopinavir, ritonavir ile birlikte kullanılan bir ilaç olup, bu sayede etkin farmakokinetik etki gös-

termekte, bunu da ritonavirin sitokrom P450 aracılı metabolizmasının inhibisyonu sonucu lopinavirin yarılanma ömrünün uzaması ile olmaktadır (115).

2003 yılında meydana gelen SARS salgınında LPV/r kombinasyonunun coronaviruse karşı in vitro inhibitör etkisi bildirilmiş ve SARS'a karşı olumlu sonuçlar elde edilmiştir. LPV-r, ribavirin ve İFN-alfa üçlü kombinasyonu MERS'e karşı iyi klinik sonuçlar vermiştir (116). Yapılan in vitro çalışmalarda lopinavirin vero hücrelerinde SARS-CoV-2 replikasyonunu inhibe ettiği ortaya konulmuştur (117). Hung İFN ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (çok merkezli, prospektif, açık etiketli, randomize, faz II), hafif ve orta dereceli semptomları olan Covid-19 hastalarında LPV/r + ribavirin + İFN-beta-1b kombinasyonu ile LPV/r tedavisi karşılaştırılmış, kombinasyon tedavisinin tek başına LPV/r kullanımına göre semptomların azalması, viral atılımın azalması, hastanede kalış süresinin azalması gibi hususlarda daha üstün olduğu bulunmuştur (118). Deng ve arkadaşlarının çalışmasında (retrospektif, kohort), LPV/r ve arbidol kombinasyon tedavisi, akciğer tomografi bulgularında iyileşme göstermiştir ve erken tedavide etkinliği olabileceği ümidi belirtilmiştir (119).

Cao ve arkadaşlarının çalışmasında (açık etiketli, rastgele) LPV/r tedavisi ile Covid-19 hastalarında standart bakım tedavisine göre klinik iyileşme ve 28 günlük mortalitede azalma konularında bir üstünlük gözlenmemiştir (91). Recovery çalışmasında (açık etiketli, randomize), LPV/r tedavisi ile 1616 Covid-19 hastası ile standart bakım tedavisi verilen 3224 Covid-19 hastasında, 10 günlük tedavi 28 günlük mortalitye ve mekanik ventilatör ihtiyacını azaltmadığı gösterilmiştir. Yine 28 günlük taburcu oranlarında da artış bulunmamıştır (120). Li ve arkadaşlarının çalışmasında (Çin'de, tek kör, randomize, kontrollü), 14 gün boyunca hafif-orta Covid-19 kliniği olan 34 hastada klinik sonuçlar üzerine etkisi çok az bulunmuştur (121). Pek çok klinik çalışmada, spesifik olarak, LPV/r, Covid-19 hastalarında klinik sonucu, mortalitye, PCR negatifleşmesini veya göğüs tomografisinde klirensini iyileştirmiyor gibi görünmektedir (84,91,120,122-124).

Gebelerde etkinliği kanıtlanmış bir tedavi seçeceği olmamakla birlikte, LPV/r kullanımını güvenlidir (C kategorisi). Gebe hastalarda diğer güvenli kullanılacak ajan hidrosiklorokin olmasına rağmen, her iki ajanın Covid-19'daki başarısı net değildir. Tedavi dozu gebelerde lopinavir/ritonavir (200 mg/50 mg tb) 10-14 gün boyunca 2x2 tablet şeklindedir (91).

Yan etkileri arasında ishal, bulantı kusma, hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi en yaygın olanlardır. Yorgunluk hissi, kas ve baş ağrıları, ciltte döküntü, kalpte iletim defektleri ve hematolojik yan etkiler bildirilmiştir. Bu nedenle ilaç kullanılırken bu hususlar dikkate alınmalı, karaciğer yetmezliğinde kullanılmamalıdır. Sitokrom P450 izoformu olan CYP3A inhibitörü olması nedeniyle ilaç ilaç etkileşimleri yaşanabilir (122,125).

**Klorokin/hidroksiklorokin:** Sıtma ve otoimmün bazı hastalıkların tedavisinde kullanılan klorokin ve hidroksiklorokin, geç endozomal ve lizozomal pH'yı artırarak fonksiyon gören lizozotropik ajanlardır. Bu etki ile endozom veya lizozomdan viral salınımın bozulmasına neden olurlar (Şekil 1) (126,127). Klorokin virüsün konakçı hücreye girmesi için gerekli olan asidik hücrel organellerin pH'sını yükseltir (128). Bu etkileriyle hidroksiklorokin, insan hücreleri içindeki virionların endozomal transferini bozan antimalaryal/anti-inflamatuvar bir ilaçtır. Hidroksiklorokin ayrıca, virüs replikasyonunun çekirdek enzimi olan SARS-CoV-2 RNA'ya bağımlı RNA polimerazını bloke etmek için hücre içi çinko taşıyan bir çinko iyonofordur (129).

İn vitro çalışmalar SARS-CoV-2'ye karşı antiviral aktivitenin zayıf bir diprotik baz olan hidrosiklorokin daha yüksek bir potansiyel taşıdığını göstermiştir (76,130). SARS-CoV-2'de klorokin lizozomotropik aktiviteyle birlikte virüsün hücrelere bağlanmasını etkileyen ACE2'nin glikolizasyonunu azalttığı, böylece S proteinin ACE2'ye bağlanma etkinliğini inhibe ettiği ve virüs-hücre füzyonu sürecini bozduğu gösterilmiştir (131). Bunun yanı sıra klorokinin akut solunum yolu enfeksiyonlarını önleyen IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini de bloke ettiği gösterilmiştir (128). Hidroksiklorokin Th17 ile ilişkili sitokinler (IL-6, IL-17 ve IL-22) üzerinde anti-inflamatuvar bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Bu immünmodülatör etkisi ile Covid-19 hastalığının kontrolünde rol alabileceği düşünülmüştür (132).

Çin'de yapılmış iki çalışmada, Covid-19'lu hastalarda klorokin pnömonisinin iyileşmesini, hastalığın ilerlemesinin yavaşlamasını, tomografide akciğer lezyonlarının çözüldüğünü ve daha iyi bir virüs negatif dönüşümünü sağladığı gösterilmiştir (133,134).

Gaueret ve arkadaşlarının çalışmasında (Fransa'da, açık etiketli, gözlemsel, pilot, non-randomize), hidroksiklorokin ve azitromisin kombinasyon tedavisinin viral yükü azalttığı bulunmuştur. Ancak küçük örneklem sayısının olması, kısa gözlem süresi, rando-

mizasyon eksikliği ve özetle iyi planlanan çalışmalar olmaması nedeniyle sonuçları tartışılmaktadır (135). Lane JCE (çok uluslu, network kohortu, vaka serisi), kısa süreli klorokin tedavisinin güvenli, ancak daha uzun ve azitromisinle kombinasyonunun kardiyovasküler mortalite, göğüs ağrısı, anjina, kalp yetmezliği riskini artırabileceğinden kombinasyon tedavisine dikkat edilmesini vurgulamıştır (136). Chen ve arkadaşlarının Çin'de yaptığı bir başka çalışmada, klorokin tedavisinin standart bakım tedavisine göre öksürük ve ateşi daha erken iyileştiği bulunmuştur. Ancak ağır hastalar için nasıl etki edeceğini tahmin edememektedir (137).

Rosenberg ve arkadaşlarının (New York'ta, retrospektif, kohort) çalışmasında, yatan Covid-19'lu (1438 hasta) hastalarda standart bakım tedavisi verilen hastalarla kıyaslandığında, hidroksiklorokin, azitromisin veya her ikisiyle birlikte tedavi alınmasının hastane mortalitesinde anlamlı farklılık oluşturmadığı bulunmamıştır (138). Birçok kontrollü çalışmadan elde edilen verilere göre klorokin ve hidroksiklorokin Covid-19'lu hastalarda klinik bir fayda sağlamadığı gösterilmiştir (84,138-145).

ABD FDA, Avrupa İlaç Ajansı (EMA), Çin Halk Cumhuriyeti Ulusal Komisyonu, Hindistan ve Polonya gibi pek çok ülke Covid-19 için hidroksiklorokin tedavisi için acil kullanım izni vermiştir (146). Haziran 2020, FDA, ciddi Covid-19 hastalarında bu ajanların acil kullanım iznini iptal etti ve potansiyel yararın potansiyel risklerinden daha ağır basmadığını belirtmişlerdir (87,146-148).

Komplike olmayan hafif olgularda hidroksiklorokin sülfat po 2x200 mg tablet beş gün süreyle önerilmektedir. Hafif veya ağır pnömoni tablosunda ise 2x400 mg yükleme dozunun ardından beş güne tamamlanan idame doz (2x200 mg) uygulanmalıdır. Klorokin kullanılacaksa doz günlük po 2x500 mg olarak beş gün süreyle uygulanır ve aynı gerekçelerle uzatılabilir. Klinik cevap alınan, ancak halen devam eden ateş veya hipoksi varlığında hidroksiklorokin tedavi süresi 7-10 güne kadar uzatılabilir. Hidroksiklorokin tedavi dozu gebelerde oral yoldan 2x200 mg beş gün şeklindedir (92,133,134).

Hidroksiklorokin ve klorokin en önemli yan etkileri kardiyotoksisite üzerinedir. Kalp ritmini etkiler (QT aralığında uzama, ventilatör taşikardi, ventriküler fibrilasyon) anormal elektriksel aktiviteye yol açabilir. Doza bağlı karaciğer, böbrek problemleri, nöbet geçirme, hipoglisemi gibi sinir hücre hasarına neden oldukları bildirilmiştir (92,144,146). Bu durumlarda

ilaç kesilmelidir. Diğer yan etkileri arasında bulantı, karın ağrısı, anoreksi, duygusal hareketlilik, baş ağrısı, bulanık görme, ishal, kusma, kaşıntı ve döküntü bildirilmiştir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları nadir olup, genellikle geç tip reaksiyonlardır. Daha nadir yan etkileri de bildirilmiştir (127). Hidroksiklorokin sülfat, klorokin ile bezer kimyasal yapıya ve etki mekanizmasına sahip olup, daha düşük oküler ve diğer yan etkilere sahiptir (130).

**Umifenovir (Arbidol):** İnfluenza A ve B virüsle ile diğer arbovirüslerin tedavisinde kullanılmakta olan umifenovir hidroklorür (Arbidol olarak da bilinir) indol karboksilik asitlerin bir türevidir (149). Hücre zarlarına dahil edilerek ve fosfolipidlerin hidrojen bağlanma ağına müdahale ederek hem virüsün hücre zarına füzyonunu hem de virüs-endozom füzyonunu bloke ederek işlev görür (150). İn vitro çalışmalarda Ebola virüs, insan herpes virüs-8, HCV, SARS-CoV ve SARS-CoV-2'ye karşı antiviral etkinlik gösterilmiştir (110,151). Umifenovir, S protein/ACE2 etkileşimini hedef alan ve viral zarfın membran füzyonunu inhibe eden bir etki mekanizmasına sahip daha umut verici bir yeniden değerlendirilen antiviral ajanlardan biridir.

Deng ve arkadaşlarının çalışmasında (tek merkezli, retrospektif, kohort), umifenovir ve LPV/r kombinasyonu veya LPV/r monoterapisi alan 16 Covid-19'lu hastada 14 günlük uygulamadan sonra, umifenovir + LPV/r ile tedavi edilen hastaların %94'ünde (monoterapi alanların %53'ünde) SARS-CoV-2 RT-PCR ile tespit edilememiş, ayrıca göğüs tomografisi ile yapılan taramalarda göğüs iyileşmesi görülmüştür (monoterapi alanlarda %29) (20). Zhu ve arkadaşlarının (Çin'de, retrospektif) çalışmasında, umifenovir (3x200 mg) alan 16 Covid-19'lu hastada, LPV/r monoterapisi (2x400/100 mg) verilen hastalara kıyasla viral yük tespitinde anlamlı fark bulunmuştur (%0'a karşın %44.1). Bu, umifenovirin Covid-19 tedavisinde LPV/r'den daha etkili olabileceğini göstermektedir (123). Bununla birlikte, Lian ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir çalışma, yoğun bakım ünitesinde olmayan 81 Covid-19'lu hastada umifenovir kullanımı ile herhangi bir iyileşme ve viral klenste azalma bildirilmemiştir (152). Umifenovir'in Covid-19 tedavisindeki rolü için mevcut veriler sonuçsuzdur. Etkinliğini daha iyi belirlemek için daha büyük örneklem boyutlarına sahip prospektif, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Umifenovir klinik çalışmalarda 7-14 gün süreyle 3x200 mg dozunda uygulanmıştır, ancak rutin bir dozu henüz önerilmemektedir (153).

**EIDD-2801:** Bazı araştırmacıların üzerinde yaptığı çalışmalarda SARS-CoV-2'ye in vitro etkinlik tespit ettikleri EIDD-2801, bir ribonükleotid analogudur ve EIDD-1931'e dayanmaktadır. EIDD-2801, EIDD-1931'in oral biyoyararlanımını optimize etmek ve insan ve primatlarda ilaç alımını iyileştirmek için tasarlanmıştır. EIDD-1931, influenza, Chikukunya, Ebola, Venezuela at ensefaliti ve coronavirus ile ilişkili hastalıklar da dahil olmak üzere birçok viral enfeksiyonlarda antiviral aktiviteye sahiptir (66,154,155).

EIDD-1931, remdesivir ile benzer etki mekanizmasına sahiptir. Bir ribonükleotidi taklit ederek antiviral etkiyi viral RNA polimerazı inhiber ederek gösterir (66).

Yeni çalışmalarda, birçok ilaçla birlikte bir araştırma ilacı olarak EIDD-2801'in anti-SARS-CoV-2 aktivitesine sahip olduğu ve Vero-E6 hücreleri üzerindeki bu aktivitelerini doğrulanmıştır. Kombinasyon tedavi denemelerinde in vitro olarak pozitif etki yaptıkları gösterilmiştir (156,157).

**İvermektin:** FDA onaylı geniş spektrumlu bir antiparaziter ilaçtır. İn vitro olarak hücre kültüründe SARS-CoV-2'yi 48 saat içerisinde 5000 kat (viral RNA) azaltarak etkili olduğu gösterilmiş, ancak bunun tam olarak nasıl gerçekleştirildiği anlaşılamamıştır. Bu etkinin muhtemelen antiviral proteinlerin nükleusa geçişindeki bir inhibiyonu üzerinde olduğu varsayılmaktadır (158). Laboratuvaradaki başarısının klinik çalışmalarla kanıtlanması gereklidir. Birçok viral (RNA) enfeksiyonda etkili olduğu gösterilmiştir. Ciddi yan etkileri vardır bu nedenle 150 mg/kg dozunda uygulanmalıdır (159). Covid-19'un önlenmesi/tedavisi kapsamında yapılmakta olan klinik çalışmalar kapsamında, tek başına veya ribavirin ile kombinasyon şeklinde incelenmektedir (64) (www.clinicaltrials.gov).

**İnterferon-beta (SNG001):** İFN'lar, bağışıklık sisteminin cevaplarını düzenleyen ve dolaylı olarak antiviral etki gösteren moleküllerdir. SNG001, nebulizatör ile verilen bir IFN-beta formülasyonudur (107). Özellikle IFN-beta SARS-CoV-2 replikasyonu in vitro inhibe etmiştir (147). Şiddetli Covid-19 olgularında, tip 1 IFN'ların (beta IFN dahil) yanı sıra tip 1 IFN nötralize eden otoantikörlerin üretimindeki kusurlar tanımlanmıştır (162,163).

WHO Solidarity çalışmasında (çok uluslu, ara sonuçlar), yatan Covid-19'lu hastalarda sc veya iv IFN-beta ile 28 günlük mortalite oranları standart bakım alan hastalarda kıyaslandığında fark görülmemiştir (84). Siemieniuk ve arkadaşlarının çalışmasında, İFN-beta'nın ölüm riskini azaltmadığı, tüm müdahaleler

için de etkinliği düşük bulunmuştur (164). Davuodi-Monfared E ve arkadaşlarının çalışmasında (İran'da, açık etiketli, randomize), sc IFN-beta + hidrosiklo-rokin + LPV/r veya atazanamir/ritonavir ve standart bakıma eklenmesi klinik iyileşme süresini azaltmamış, ancak yalnızca standart bakım verilen grupla kıyaslandığında, daha düşük ölüm oranı ve taburculuk olasılığının arttığını göstermişlerdir (165). Ancak bu çalışmanın daha anlamlı olabilmesi için diğer müdahale tedavilerinin (steroid, IVIG gibi) ayıklanması gereklidir.

Monk PD ve arkadaşlarının çalışmasında ise SNG001 ile inhaler olarak tedavi edilen hastalar, SARS-CoV-2 enfeksiyonundan plasebo ile tedavi edilen hastalara göre daha hızlı iyileşme göstermiş, ancak bu bilginin doğrulanması için daha fazla çalışma gerekliliği vurgulanmıştır (166).

**Barisinitib:** Romatoid artrit tedavisinde kullanılan bir Janus Kinaz (JAK 1 ve 2) inhibitörüdür. İmmunmodülatör etkisi yanında viral girişe müdahale yoluyla potansiyel antiviral etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. ABD'de, FDA, oksijen ve ventilasyon desteği gerektiren Covid-19 hastalarında remdesivir ile kombine olarak kullanılmak üzere (1x4 mg, PO 14 gün) baritinisib için EUA yayınlanmıştır (85). Bir çalışmada, 1033 yatan Covid-19'lu erişkin hastada, baritinisib ve remdesivir ile kombinasyonu, iyileşme süresini (taburculuk veya oksijen ya da tıbbi bakım olmadan yatışa devam eden) plasebo + remdesivire göre azaltmıştır (85).

Stebbing J ve arkadaşlarının orta-şiddetli SARS-CoV-2 pnömonisi olan 83 hastada (medyan yaş, 81 yıl) yaptıkları bir çalışmada, barisitinib (14 gün boyunca 4 mg doz) ile viral girişi, replikasyonu ve sitokin fırtınasını hedef alan bir Janus kinaz-1/2 inhibitörünün mekanik etkileri ortaya çıkarmış ve ağır ve yaşlı hastalar da dahil olmak üzere daha fazla randomize kontrollü çalışma ihtiyacının varlığını işaret ederek yararlı sonuçlarla ilişkili bulmuşlardır (167).

**Rekombinant insan anjiyotensin enzim-2 (rhACE2):** ACE2, renin anjiyotensin sisteminin (RAS) negatif bir düzenleyicisi olarak işlev görür ve akciğer dokusu, beyin, kalp, karaciğer, böbrek, endotel ve bağırsak dahil olmak üzere birçok akciğer dışı doku arasında yaygın olarak bulunur (65). Alveolar epitel tip 2 hücreleri ACE2 yönünden zengin olup, ACE2 aynı zamanda SARS-CoV ve SARS-CoV-2'nin (daha yüksek afinitesi vardır) fonksiyonel bir reseptörüdür (65). Covid-19 hastalarında serum anjiyotensin II düzeylerinin anlamlı olarak arttığı ve viral yük ve akciğer

ciğer hasarı ile doğrusal pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (168). ACE2'nin virüslerin girişi ve replikasyonundaki önemli rolü nedeniyle S proteininin ACE2'ye bağlanmasını bloke etmek Covid-19'a karşı bir koruma sağlayabilir.

Imai ve arkadaşlarının çalışmasında, fare modelinde S proteininin ACE2'ye bağlanmasının RAS regülasyonunun azalmasına yol açtığı ve sonuç olarak ciddi akciğer hasarına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (169). Bu nedenle rhACE2, SARS-CoV-2 S proteininin nötralize ederek yükseltilmiş ACE2 seviyesi ile konakçı akciğeri enfeksiyona karşı koruyabilir. RhACE2 uygulaması ile güvenilir sonuç ve güçlü potansiyel etki elde edilmiştir (170). Lei ve arkadaşlarının yaptığı yakın tarihli bir in vitro bir çalışmada, rhACE2'nin bir Fc fragmanı ile füzyon proteininin SARS-CoV-2'nin reseptör bağlayıcı alanına yüksek afinite ile bağlandığını ve SARS-CoV-2'yi güçlü şekilde nötralize ettiği gösterilmiştir (171).

Guo ve arkadaşlarının çalışmasından çıkarılan sonuç, SARS-CoV-2 enfekte hastalar için, daha yüksek ACE2 ekspresyonu daha yüksek viral yüklerle ilişkili olsa da ACE inhibitörleri kesilmemesi yönündedir. Çünkü bunlar RAS'yi bloke edebilir ve hastaları Covid-19'daki potansiyel kalp yaralanmalarından koruyabilir ve ayrıca enfeksiyonun neden olduğu akciğer hasarının şiddetini azaltabilir. RhACE2 verilmesi, Covid-19'u önlemek ve tedavi etmek için iyi bir yol olabilir. Covid-19 tedavisinde daha fazla ilerleme için laboratuvar ve klinik araştırmalardan daha fazla katkı gereklidir (172).

**Azitromisin/doksisisiklin:** Azitromisin klorokin ile kombinasyon tedavilerinin değerlendirildiği çalışmaların çoğunda klinik bir fayda gösterilmemiştir (70,138,173-176). QT uzaması hem tek başına azitromisin hem de kombinasyon tedavisinde olumsuz bir sonuç olarak görülmektedir (138).

Doksisisiklin, viral replikasyonu, hücresel hasarı ve enflamatuvar faktörlerin ekspresyonunu azaltabilen çoklu hücre içi etkilere sahip başka bir yaygın antibiyotiktir. Tetrasiklinlerin çinko şelatlama özelliklerinin, insanlarda Covid-19 enfeksiyonunu inhibe etmede yardımcı olabileceği ve konakçı içinde çoğaltma yeteneklerini sınırlayabileceği, pozitif anlamda tek iplikli RNA replikasyonunu inhibe edebileceği, antibiyotik mekanizmasından bağımsız olarak anti-inflamatuvar yetenekleri olduğu, lipofilik yapılarıyla akciğer penetrasyonunun ve virüs replikasyonu inhibe etme yeteneğinin araştırılması vurgulanmaktadır (177). Doksisisiklinin kardiyak iletim üzerinde

bir etkisi yoktur. Gastrointestinal rahatsızlıklara ve özofajite neden olabilmektedir. Bakteriyal koenfeksiyon veya süperenfeksiyon durumlarında ek yarar sağlayabilir. Doksisisiklin, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Bacteroides ve anaerobik/mikroaerofilik streptokoklar gibi anaeroblar ile Legionella, Mycoplasma pneumoniae ve Chlamydia pneumoniae gibi atipik ajanlar dahil pek çok solunum patojenine karşı yüksek aktivite gösterebilir. Doz olarak en çok kullanılan şema 200 mg po, ardından beş gün boyunca 100 mg po şeklindedir. Doksisisiklin, hidrokasiklorokin-azitromisin kombinasyonunun istenmediği hastalar için hidrosiklorokin ile yararlı olabilir (177).

**Değişik antiviral etkili ajanlar:** Virüs metabolizması üzerine etkileri keşfedilen pek çok ilaç vardır ve pandemi döneminde çok hızlı şekilde anti-SARS-CoV-2 etkileri araştırılmaktadır.

Kamostat Mesilat: SARS-CoV-2'nin konakçı hücre girişinin SARS-CoV reseptörü ACE2'ye bağlı olduğu ve SARS-CoV-2 tarafından S proteinini parçalayan ve girişi sağlayan hücresel serin proteaz TMPRSS2 enzimi başrolü oynamaktadır (Şekil 1). Serin proteaz TMPRSS2 enzimi bir inhibitör olan kamostat mesilat tarafından bloke edilebildiğinde viral girişin önüne geçilebilir. Hoffmann ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kamostat mesilatın (Japonya'da onay olmuş, pankreas hastalıklarında onaylı ilaç), SARS-CoV-2'yi önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Bir hastadan izole edilen bir SARS-CoV-2 virüsü örneği kullanarak, kamostat mesilatın virüsün akciğer hücrelerine girmesini engellediğini bulmuşlardır (178). Bu çalışma ile SARS-CoV-2 enfeksiyonunun ilk adımı, hücrelere viral giriş ve antiviral müdahale için tanımlanmış potansiyel hedefler hakkında önemli bilgiler sağlamış olması ümit vericidir.

Lianhua Qingwen (LHQW) formülü geleneksel bir Çin bitkisel ilaç reçetesidir ve Çin'de grip tedavisi için kullanılmaktadır. Çin Ulusal Sağlık Komisyonu, LHQW'yi Covid-19 tedavi programına eklemiş ve esasen influenzanın önlemesi ve tedavi edilmesi amaçlanmıştır. Lianhua Qingwen formülasyonlarının hafif ve orta Covid-19 pnömonisinin tedavisinde ateş, öksürük ve yorgunluk için kullanılabilceği düşünülmüş, ancak henüz etkinliğini ortaya koyan bir çalışma bildirilmemiştir (179).

İnhaler nitrik oksit (iNO), viral enfeksiyonlar ve diğer akciğer hastalıkları bağlamında pulmoner vasküler fonksiyonda önemli bir rol oynayan antimikrobiyal ve anti-inflamatuvar bir moleküldür. Bu etkisi

akciğerlerdeki virüs yoğunluğunu sınırlama, akut solunum sıkıntısı sendromunun (ARDS) başlamasını ve gelişmesini önleme ve ARDS'yi tedavi etme potansiyelinden kaynaklanmaktadır. Daha önce 2004 yılında yayınlanan bir çalışmada, SARS'da (SARS-CoV-1 enfeksiyonu), inhaler nitrik oksit tedavisi ile pulmoner hipertansiyon, arteriyal oksijenizasyonu artırarak hipoksiyi ve ventilatör desteğini azaltıcı gibi etkileri bildirilmiştir. İki koronavirüs arasındaki genetik benzerliklere dayanarak, SARS-CoV-1'deki tarihsel veriler, iNO'nun Covid-19 ile enfekte olan hastalar için anlamlı fayda sağlama potansiyelini desteklemektedir. (180,181). Adusumilli NC ve arkadaşlarının çalışmasında, Nitrik oksitin abartılı bir bağışıklık tepkisi ve kontrol edilmeyen inflamasyon meydana gelen hastalıkta bir modülasyon etkisi gösterdiğini ve erken bildirilen konsept kanıtları ile Covid-19 hastalığının tedavisinde umut vadettiğini bildirmişlerdir (182).

Kolşisin, mikrotübül polimerinin uzamasını önlemek için mikrotübüllerin uçlarına bağlanarak metafazı bloke eden steroid olmayan bir antimitotik ilaç olup, gut ve idiyopatik tekrarlayan perikardit tedavisinde etkinliği bilinmektedir. Deftereos SG ve arkadaşlarının çalışmasında (randomize, açık etiketli), 105 yatan Covid-19'lu hastada kolşisin d-Dimer seviyelerinde bir azalma ve klinik kötü gidişi azaltma konusunda anlamlı fark oluştururken, diğer sonuçlar üzerinde standart bakım tedavisi alan kontrol grubuna göre benzer etkilerde bulunmuştur (183). Kısa vadeli güvenlik profili iyi anlaşıldığı için, sitokin fırtınasının etkilerini azaltmak için bu ajanı kortikosteroidlerle birlikte düşünülmesi mantıklı olabilir. Kullanılması durumunda 1.5 mg yükleme dozu, 60 dakika sonra 0.5 mg ve üç hafta boyunca 2x0.5 mg/gün dozu şeklinde uygulanması önerilmektedir (1183).

**İntravenöz immünglobülin (IVIG):** Binlerce sağlıklı donörden elde edilen normal IgG'nin birleştirilmiş bir preparatdır. Genellikle otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların immünoterapisinde kullanılmaktadır (184). Covid-19'da kullanımı ile ilgili araştırmalar yapılmış olan, uygun hasta seçimi ve uygun zamanda uygulaması iyi klinik sonuç almanın anahtarı gibi görünmektedir.

Shao ve arkadaşlarının çalışmasında (çok merkezli) ön bulgular, erken ve yüksek doz IVIG uygulamasının Covid-19'lu hastaların prognozunu iyileştirdiği göstermiştir (185). Xie ve arkadaşlarının çalışmasında, YBÜ'ye kabul edilen Covid-19'lu pnömonili hastalarda ilk 48 saat içerisinde IVIG kullanımı, mekanik ven-

tilasyon, YBÜ ve hastanede yatış süresini kısaltmış ve pnömonili hastaların 28 günlük ölüm oranını azalttığı gösterilmiştir (186). Moktadi ve arkadaşlarının çalışmasında, beş Covid-19 hastasında, IVIG ile tedavi daha erken oksijen satürasyonlarını düzeltmiş, daha erken ekstübasyona neden olmuş ve daha iyi klinik sonuç alınmasını sağlamıştır. Aynı zamanda akciğer tomografisi ile pulmoner lezyonlarda iyileşmeler gözlenmiştir (187).

**Konvelesan plazma tedavisi:** Uzun yıllardır enfeksiyöz hastalıklarda adaptif immün tedavide kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntem Covid-19 hastalığını geçiren ve iyileşen hastaların nötralizan SARS-CV-2 antikoru içeren kan plazması örneklerinin transfüzyonudur. Kısa süreli bağışıklık sağlar. Patojenin antikora bağlanması neticesinde bağışıklık sisteminin hücresel sitotoksiste, fagositoz veya patojenin doğrudan nötralizasyon aktivasyonu durdurulmuş olur.

Beş klinik çalışmada, 27 Covid-19'lu hastada, konvelesan plazma tedavisi ile viral titrelerde düşüş, nötralizan antikor seviyesinde artış, ateş düşüklüğü, ARDS'nin çözülmesi ve solunum destekli tedavi ihtiyacının kalkması gibi sonuçlar vermiştir. Bu hastalarda ölüm kaydedilmemiş, istenmeyen ciddi yan etki ya da tedavi komplikasyonu bildirilmemiştir (188-190). Libster R ve arkadaşlarının çalışmasında (randomize, kontrollü),  $\geq 75$  yaş ve en az bir ek bir hastalığı olan ağır Covid-19'lu hastalarda, 1:1000 titreden yüksek IgG titreleriyle oluşturulan iyileşen plazma, semptomların başlamasından sonraki 72 saat içinde uygulandığında ağır Covid-19 klinik tablosunu hafif-orta klinik seviyeye çekmiştir. Bu basit ve ucuz müdahale ile sağlık sistemlerinin talepleri azaltılabilir, hayat kurtarabilir ve konvelesan plazmanın erken infüzyonları, aşılarda yaygın olarak bulunana kadar risk altındaki hastalar için iyileşme için bir köprü sağlayabilir sonucuna varmışlardır (191).

**II.8.a.ii. Yeni geliştirilen ajanlar:** SARS-CoV-2'yi önlemeye yönelik pek çok yeniden yorumlanan antiviral ilaçlar kadar yeni molekül çalışmaları da mevcuttur (<https://www.clinicaltrials.gov>). Bunlar arasında yukarıda açıklananlar dışında viral polimeraz inhibitörleri olarak galidesivir, ribavirin, clevudine, emtrisitabin/tenofovir dizoproksil, emtrisitabin/tenofovir alafenamid, AT-527; viral proteaz inhibitörleri olarak darunavir/kobisistat, ASC-09, atazanavir, danoprevir/ritonavir, maraviroc ve çeşitli antiviral etkileri bulunan selinexsor, nitazoksanid, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (indometazin ve naproksen), vidofludimus, brequinar, famotidin, levamizol,

BLD-2660, N-asetilsistein, artesunat povidon-iyot solüsyonu, klorheksidin, VERU-111, metilen blu, leflunomid, sirolimus, poli-alkoller (resveratrol/kuersetin), plitidepsin, timalfasin, siklosporin, laktoferrin, deferoksamine, TY027, atovakuon, XAV-19 şeklinde özetlenebilir (64).

**II.8.a.iii. COVID-19 pnömonisi sonuç:** Bugün için tedavide gelinen noktada, pandemi sürecinde acil kullanım onayları alınarak ve hızla kullanılan, ancak randomize edilemeyen prospektif çalışmalar nedeniyle kullanılmakta olan birçok ilaçla ilgili olumsuz sonuçlar alınmış olabilir. Farklı kombinasyonlar denenmelidir. Kullanılan ilaçlarla ilgili süre, doz, verilme yolu, kombinasyonlar aranması önemli olduğu gibi hastalığın fizyopatolojisi incelendiğinde virüsle immün sistemin mücadelesine göre immün düzenleyici ya da immün sistemin ideal çalışmasına destek olacak diğer tedavilerin de optimum olarak tedaviye eklenmesi hayat kurtarıcı olacaktır.

Covid-19'lu hastalarda eş zamanlı bakteriyel pnömoni ya da bakteriyel süperenfeksiyon değerlendirilmelidir. Covid-19 için rutin ampirik antibiyotik tedavisi uygulanmamalıdır. Yine bu hastalarda bakteriyel süperenfeksiyon öne çıkan bir klinik tablo olarak görünmemektedir. Covid-19'un klinik özelliklerinin zaman zaman bakteriyel pnömoniden ayırt edilmesinin zor olduğu durumlarda bakteriyel toplum kökenli pnömoni için ampirik antibiyotik tedavisi düşünülmelidir. Bunun için belgelenmiş Covid-19'lu hastalarda, göğüs görüntülemeye yeni konsolidasyon ile düşüş sonrası yeniden yükselen bir ateş varlığı gibi yeni oluşan klinik durumlarda, mikrobiyolojik tanı çalışmalarından (örneğin; prokalsitoninin izlenmesi, balgam Gram incelemesi, kültür veya diğer) yardım alınarak antibiyotik tedavisi değerlendirilmelidir (192,193).

Covid-19 pandemisi sırasında bugüne kadar ortaya konulan fizyopatoloji ve denenen tedavilerle elde edilen tecrübe, hastaların klinik tabloları, demografik özellikleri, tanı alma ve hastaneye başvuru süresi ve ek hastalık durumları yanında kullanılan tedavilerin tekli veya çoklu antiviral etkili ilaçlar ve konağın viral enfeksiyonla mücadelesinde sergilediği hücresel ve humoral immün yanıtların yararlı ve dokuya hasar veren zararlı etkilerinin bir bütün sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle Covid-19 viral pnömonisinin ideal tedavisi için bu zincirin tüm halkalarının birlikte değerlendirilmesi, daha optimal tedavi kombinasyonlarının denenmesi, daha etkin ilaçların keşfi gibi gelişmeler yol gösterici olacaktır.



**KAYNAKLAR**

- Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. *N Engl J Med* 2015; 373: 415-27.
- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386: 743-800.
- World Health Organisation. The top 10 causes of death. Accessed 30 Aug 2017: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
- Templeton KE, Scheltinga SA, van den Eeden WC, et al. Improved diagnosis of the etiology of community-acquired pneumonia with real-time polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 345-51.
- Cao B, Ren LL, Zhao F, et al. Viral and Mycoplasma pneumoniae community-acquired pneumonia and novel clinical outcome evaluation in ambulatory adult patients in China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 1443-48.
- Hong HL, Hong SB, Ko GB, et al. Viral infection is not uncommon in adult patients with severe hospital-acquired pneumonia. *PLoS One* 2014; 9: e95865.
- Louie JK, Acosta M, Winter K, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA* 2009; 302: 1896-902.
- Burk M, El-Kersh K, Saad M, et al. Viral infection in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2016; 25: 178-88.
- Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: Implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis* 2008; 198: 962-70.
- Dima Dandachi, Maria C Rodriguez-Barradas. Viral pneumonia: Etiologies and treatment. *J Investig Med* 2018; 66: 957-65.
- Chow EJ, Doyle JD, Uyeki TM. Influenza virus-related critical illness: Prevention, diagnosis, treatment. *Crit Care* 2019; 23: 214.
- Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenzaa. *Clin Infect Dis*. 2019; 68: e1-47.
- Katzen J, Kohn R, Houk JL, Ison MG. Early oseltamivir after hospital admission is associated with shortened hospitalization: A five-year analysis of oseltamivir timing and clinical outcomes. *Clin Infect Dis* 2018; 69: 52-58.
- Centers for Disease Control and Prevention. Influenza antiviral medications: Summary for clinicians. Accessed: 30 Nov 2020: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>
- Ariano RE, Sitar DS, Zelenitsky SA, et al. Enteric absorption and pharmacokinetics of oseltamivir in critically ill patients with pandemic (H1N1) influenza. *CMAJ* 2010; 182: 357-63.
- CDC. Seasonal Influenza (Flu) 2016. Accessed 27 Aug 2017: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/>
- Kohno S, Kida H, Mizuguchi M, et al. Intravenous peramivir for treatment of influenza a and b virus infection in high-risk patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 2803-912.
- Medeiros R, Rameix-Welti MA, Lorin V, et al. Failure of zanamivir therapy for pneumonia in a bone-marrow transplant recipient infected by a zanamivir sensitive influenza A (H1N1) virus. *Antivir Ther* 2007; 12: 571-6.
- Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, et al. Comparison of the effectiveness of Zanamivir and Oseltamivir against Influenza A/H1N1, A/H3N2, and B. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48: 996-7.
- Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, et al. Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents. *N Engl J Med* 2018; 379: 913-23.
- Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther* 2020; 209: 107512.
- Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad-spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and Biological Sciences*. 2017; 93: 449-63.
- Wang Y, Fan G, Salam A, et al. Comparative effectiveness of combined favipiravir and oseltamivir therapy versus oseltamivir monotherapy in critically ill patients with influenza virus infection. *J Infect Dis*. 2020; 221: 1688-98.
- Beigel JH, Nam HH, Adams PL, et al. Advances in respiratory virus therapeutics-A meeting report from the 6th ISIRV Antiviral Group conference. *Antiviral Res*. 2019; 167: 45-67.
- Ni YN, Chen G, Sun J, et al. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2019; 23: 99.
- Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3:CD010406.
- Beigel JH, Farrar J, Han AM, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005; 353: 1374-85.
- Branche AR, Falsey AR. Respiratory syncytial virus infection in older adults: an under-recognized problem. *Drugs Aging* 2015; 32: 261-9.
- Renaud C, Campbell AP. Changing epidemiology of respiratory viral infections in hematopoietic cell transplant recipients and solid organ transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24: 333-43.
- Schweitzer JW, Justice NA. Respiratory Syncytial Virus Infection. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Accessed: 20 Nov 2020: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459215/>
- Alan E, Gross Michelle L, Bryson. Oral ribavirin for the treatment of noninfluenza respiratory viral infections: a systematic review. *Ann Pharmacother* 2015; 49: 1125-35.
- Hynicka LM, Ensor CR. Prophylaxis and treatment of respiratory syncytial virus in adult immunocompromised patients. *Ann Pharmacother* 2012; 46: 558-66.
- Waghmare A, Campbell AP, Xie H, et al. Respiratory syncytial virus lower respiratory disease in hematopoietic cell transplant recipients: viral RNA detection in blood, antiviral tre-

- atment, and clinical outcomes. *Clinical Infectious Diseases* 2013; 57: 1731-41.
34. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2014; 134: 415-20.
  35. Liu V, Dhillon GS, Weill D. A multi-drug regimen for respiratory syncytial virus and parainfluenza virus infections in adult lung and heart-lung transplant recipients. *Transplant Infectious Disease* 2010; 12: 38-44.
  36. Hynicka LM, Ensor CR. Prophylaxis and treatment of respiratory syncytial virus in adult immunocompromised patients. *Ann Pharmacother* 2012; 46: 558-66.
  37. Shima T, Yoshimoto G, Nonami A, et al. Successful treatment of parainfluenza virus 3 pneumonia with oral ribavirin and methylprednisolone in a bone marrow transplant recipient. *Int J Hematol* 2008; 88: 336-40.
  38. Maziarz RT, Sridharan P, Slater S, et al. Control of an outbreak of human parainfluenza virus 3 in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2010; 16: 192-8.
  39. Hirsch HH, Martino R, Ward KN, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 258-66.
  40. Egli A, Bucher C, Dumoulin A, et al. Human metapneumovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Infection* 2012; 40: 677-84.
  41. Walter JM, Wunderink RG. Severe respiratory viral infections: new evidence and changing paradigms. *Infect Dis Clin North Am* 2017; 31: 455-74.
  42. Wen X, Mousa JJ, Bates JT, et al. Structural basis for antibody cross-neutralization of respiratory syncytial virus and human metapneumovirus. *Nat Microbiol* 2017; 2: 16272.
  43. Naesens L, Lenaerts L, Andrei G, et al. Antiadenovirus activities of several classes of nucleoside and nucleotide analogues. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1010-16.
  44. Kim SJ, Kim K, Park SB, et al. Outcomes of early administration of cidofovir in non-immunocompromised patients with severe adenovirus pneumonia. *PLoS One* 2015; 10: e0122642.
  45. Echavarría M. Adenoviruses in immunocompromised hosts. *Clin Microbiol Rev.* 2008; 21: 704-15.
  46. Bhadri VA, Lee-Horn L, Shaw P J. Safety and tolerability of cidofovir in high-risk pediatric patients. *Transpl Infect Dis* 2009; 11: 373-79.
  47. Hiwarkar P, Amrolia P, Sivaprakasam P, et al. Brincidofovir is highly efficacious in controlling adenoviremia in pediatric recipients of hematopoietic cell transplant. *Blood* 2017; 129: 2033-7.
  48. Tollefson AE, Spencer JF, Ying B, et al. Cidofovir and brincidofovir reduce the pathology caused by systemic infection with human type 5 adenovirus in immunosuppressed Syrian hamsters, while ribavirin is largely ineffective in this model. *Antiviral Res* 2014; 112: 38-46.
  49. Ruuskanen O, Waris M, Kainulainen L. Treatment of persistent rhinovirus infection with pegylated interferon  $\alpha 2a$  and ribavirin in patients with hypogammaglobulinemia. *Clinical Infectious Diseases* 2014; 58: 1784-6.
  50. Binford SL, Weady PT, Maldonado F, et al. In vitro resistance study of rupintrivir, a novel inhibitor of human rhinovirus 3C protease. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 4366-73.
  51. Kelvin KW, Ccy Y, Yuen KY. Rhinovirus - From bench to bedside. *J Formos Med Assoc* 2017; 116: 496-504.
  52. Jacobs SE, Lamson DM, St George K, Walsh TJ. Human rhinoviruses. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26: 135-162.
  53. Strating JR, van der Linden L, Albulescu L, Bigay J. Itracozazole inhibits enterovirus replication by targeting the oxysterol-binding protein. *Cell Reports* 2015; 10: 600-15.
  54. Jurgeit A, McDowell R, Moese S, et al. Niclosamide is a proton carrier and targets acidic endosomes with broad antiviral effects. *PLoS Pathog* 2012; 8: e1002976.
  55. Mirouse A, Vignon P, Piron P, et al. Severe varicella-zoster virus pneumonia: a multicenter cohort study. *Critical Care* 2017; 21: 137.
  56. Gregorakos L, Myrianthefs P, Markou N, et al. Severity of illness and outcome in adult patients with primary varicella pneumonia. *Respiration* 2002; 69: 330-4.
  57. Boeckh M, Stevens-Ayers T, Travi G, et al. Cytomegalovirus (CMV) DNA quantitation in bronchoalveolar lavage fluid from hematopoietic stem cell transplant recipients with CMV pneumonia. *J Infect Dis* 2017; 215: 1514-22.
  58. Bonizzoli M, Arvia R, di Valvasone S, et al. Human herpesviruses respiratory infections in patients with acute respiratory distress (ARDS). *Med Microbiol Immunol* 2016; 205: 371-9.
  59. Cheng Y, Wong R, Soo YOY, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 44-6.
  60. Mo Y, Fisher D. A review of treatment modalities for middle east respiratory syndrome. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 3340-50.
  61. Falzarano D, de Wit E, Rasmussen AL, et al. Treatment with interferon- $\alpha 2b$  and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques. *Nat Med* 2013; 19: 1313-7.
  62. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. 2018; 9: e00221-18.
  63. Zhang J, Xie B, Hashimoto K. Current status of potential therapeutic candidates for the Covid-19 crisis. *Brain Behav Immun* 2020; 87: 59-73.
  64. Al-Horani RA, Kar S. Potential anti-SARS-CoV-2 therapeutics that target the post-entry stages of the viral life cycle: a comprehensive review. *Viruses* 2020; 12: 1092.
  65. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203: 631-37.
  66. Painter GR, Bowen RA, Bluemling GR, et al. The prophylactic and therapeutic activity of a broadly active ribonucleoside analog in a murine model of intranasal venezuelan equine encephalitis virus infection. *Antiviral Res* 2019; 171: 104597.

## 9. Viral Pnömoni Tedavisi

67. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506.
68. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. Covid-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395: 1033-4.
69. Bonam SR, Kaveri SV, Sakuntabhai A, et al. Adjunct Immunotherapies for the management of severely ill Covid-19 patients. *Cell Reports Med.* 2020; 1: 100016.
70. Izzedine H, Jhaveri KD, Perazella MA. Covid-19 therapeutic options for patients with kidney disease. *Kidney Int* 2020; 97: 1297-8.
71. McCullough PA. Favipiravir and the need for early ambulatory treatment of SARS-CoV-2 Infection (Covid-19). *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64: e02017-20.
72. Siegel D, Hui HC, Doerffler E, et al. Discovery and synthesis of a phosphoramidate prodrug of a pyrrolo[2,1-f][triazin-4-amino] adenine C-nucleoside (GS-5734) for the treatment of Ebola and emerging viruses. *J Med Chem* 2017; 60:1648-61.
73. Warren TK, Jordan R, Lo MK, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature* 2016; 531: 381-5.
74. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* 2017; 9: eaal3653.
75. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med* 2019; 381: 2293-303.
76. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020; 30: 269-71.
77. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature* 2020: 585: 273-6.
78. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020; 382: 929-36.
79. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 2327-36.
80. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med* 2020; 383: 1813-26.
81. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 1827-37.
82. Rochwerg B, Agarwal A, Zeng L, et al. Remdesivir for severe covid-19: A clinical practice guideline. *BMJ* 2020; 370: m2924.
83. 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-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324: 1048-57.
84. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med* 2020; NEJMoa2023184.
85. 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.
86. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Treatment Guidelines. Accessed: 17 Dec 2020: <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
87. EMA. 2020. Treatments and vaccines for Covid-19. Accessed 08 Jan 2021: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines-covid-19>
88. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with Covid-19. Accessed 08 January 2021: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
89. Olender SA, Perez KK, Go AS, et al. Remdesivir for severe Covid-19 versus a cohort receiving standard of care. *Clin Infect Dis* 2020; 24: ciaa1041.
90. Alexander PE, Pitcaru J, Lewis K, et al. Remdesivir use in patients with coronavirus Covid-19 disease: a systematic review and meta-analysis of the Chinese Lancet trial with the NIH trial. *medRxiv* 2020: Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.23.201110932>.
91. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. 2020. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 1787-99.
92. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e208857.
93. Elsawah HK, Elsokary MA, Abdallah MS, ElShafie AH. Efficacy and safety of remdesivir in hospitalized Covid-19 patients: Systematic review and meta-analysis including network meta-analysis. *Rev Med Virol* 2020: e2187.
94. Verdugo-Paiva F, Acuña MP, Solá I, Covid-19 L-OVE Working Group. Remdesivir for the treatment of Covid-19: a living systematic review. *Medwave* 2020; 20: e8080.
95. Jorgensen SC, Kebriaei R, Dresser LD. Remdesivir: review of pharmacology, pre-clinical data and emerging clinical experience for Covid-19. *Pharmacotherapy* 2020; 40: 659-671.
96. Humeniuk R, Mathias A, Cao H, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of remdesivir, an antiviral for treatment of Covid-19, in healthy subjects. *Clin Transl Sci* 2020; 13: 896-906.
97. Pruijssers AJ, George AS, Schäfer A, et al. Remdesivir inhibits SARS-CoV-2 in human lung cells and chimeric SARS-CoV expressing the SARS-CoV-2 RNA polymerase in mice. *Cell Rep* 2020; 32: 107940.
98. The U.S. Food and Drug Administration fact sheet for health care providers Emergency Use Authorization (EUA) of Veklury® (remdesivir). Accessed 5 July 2020: <https://www.fda.gov/media/137566/download>
99. Food and Drug Administration. Remdesivir (Veklury). Accessed 25 October 2020: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/214787Orig1s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/214787Orig1s000lbl.pdf)
100. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, et al. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral. Res* 2013; 100: 446-54.

101. Furuta Y, Takahashi K, Kuno-Maekawa M, et al. Mechanism of action of T-705 against influenza virus. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 981-86.
102. Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Res* 2018; 153: 85-94.
103. Smither SJ, Eastaugh LS, Steward JA, et al. Post-exposure efficacy of oral T-705 (Favipiravir) against inhalational Ebola virus infection in a mouse model. *Antiviral Res* 2014; 104: 153-5.
104. Coomes EA, Haghbayan H. Favipiravir, an antiviral for Covid-19? *J Antimicrob Chemother* 2020; 75: 2013-4.
105. Hackett DW. China endorses avigan/favipiravir for Covid-19 disease treatment. Accessed 17 March 2020: <https://www.precisionvaccinations.com/avigan-favipiravir-t-705-broad-spectrum-inhibitor-viral-rna-polymerase>.
106. Third People's Hospital of Shenzhen. February 14, 2020. Familarvir is more effective than lopinavir/ritonavir in the treatment of Covid-19 in Chinese. Accessed 14 February 2020: <http://www.szdsyy.com/News/0a6c1e58-e3d0-4cd1-867a-d5524bc59cd6.html>
107. Chen C, Zhang J, Huang J, et al. Favipiravir versus arbidol for Covid-19: a randomized clinical trial. *medRxiv* 2020.03.17.20037432; Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>.
108. Ivashchenko AA, Dmitriev 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. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa1176.
109. Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for Covid-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing)* 2020; 6: 1192-8.
110. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Drug Discov Ther.* 2020; 14: 58-60.
111. Murohashi K, Hagiwara E, Kitayama T, et al. Outcome of early-stage combination treatment with favipiravir and methylprednisolone for severe Covid-19 pneumonia: A report of 11 cases. *Respir Investig* 2020; 58: 430-4.
112. Inoue H, Jinno M, Ohta S, et al. Combination treatment of short-course systemic corticosteroid and favipiravir in a successfully treated case of critically ill Covid-19 pneumonia with COPD. *Respir Med Case Rep* 2020; 31: 101200.
113. Ghasemnejad-Berenji M, Pashapour S. Favipiravir and Covid-19: A Simplified Summary. *Drug Res (Stuttg)* 2020. Doi: 10.1055/a-1296-7935.
114. Takoi H, Togashi Y, Fujimori D, et al. Favipiravir-induced fever in coronavirus disease 2019: A report of two cases. *Int J Infect Dis* 2020; 101: 188-190.
115. Barragan P, Podzamczar D. Lopinavir/ritonavir: a protease inhibitor for HIV-1 treatment. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 2363-75.
116. Kim UJ, Won EJ, Kee SJ, et al. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon-alpha for Middle East Respiratory Syndrome. *Antivir Ther* 2016; 21: 455-9.
117. Choy KT, Wong AYL, Kaewpreedee P, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Res.* 2020; 178: 104786.
118. Hung IFN, Lung KC, TsoEYK, 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: 1695-1704.
119. Deng L, Li C, Zeng Q, et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. *J Infect* 2020; 81: e1-e5.
120. Recovery Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with Covid-19 (Recovery): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2020; 396: 1345-52.
121. Li Y, Xie Z, 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 (N Y)* 2020; 1:105-113.e4.
122. Alhumaid S, Al Mutair A, Al Alawi Z, et al. Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir for treatment of Covid-19: a systematic review and meta-analysis. *Trop Med Infect Dis.* 2020; 5: 180.
123. Zhu Z, Lu Z, Xu T, et al. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating Covid-19. *J Infect* 2020; 81: e21-e23.
124. Joseph BA, Dibas M, Evanson KW, et al. Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir in the treatment of Covid-19: A systematic review. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020: 1-9. Doi: 10.1080/14787210.2021.1848545.
125. Marzolini C, Stader F, Stoeckle M, et al. Effect of systemic inflammatory response to SARS-CoV-2 on lopinavir and hydroxychloroquine plasma concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64: e01177-20.
126. Al-Bari MAA. Targeting endosomal acidification by chloroquine analogs as a promising strategy for the treatment of emerging viral diseases. *Pharmacol. Res. Perspect.* 2017; 5: e00293.
127. Savarino A, Di Trani L, Donatelli I, et al. New insights into the antiviral effects of chloroquine. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 67-9.
128. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 722-7.
129. te Velthuis AJW, van den Worm SHE, Sims AC, et al. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog* 2010; 6: e1001176.
130. Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* 2020; 6: 16.
131. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for Covid-19? *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55: 105938.
132. da Silva JC, Mariz HA, da Rocha Júnior LF, et al. 2013; Hydroxychloroquine decreases Th17-related cytokines in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. *Clinics (Sao Paulo)* 2013; 68: 766-71.
133. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of Covid-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020; 14: 72-3.

134. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of Covid-19. *J Crit Care* 2020; 57: 279-83.
135. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydrochloroquine and azithromycin as a treatment of Covid-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 56: 105949.
136. Lane JCE, Weaver J, Kostka K, et al. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid widespread use for Covid-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. *medRxiv* 2020 Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20054551>.
137. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with Covid-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv* 2020.03.22.20040758; Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>.
138. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al., Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with Covid-19 in New York State. *JAMA* 2020; 323: 2493-502.
139. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, Linsell L, et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 2030-40.
140. National Institutes of Health halts clinical trial of hydroxychloroquine. Accessed 20 June 2020: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-halts-clinical-trial-hydroxychloroquine>.
141. WHO. "Solidarity" clinical trial for Covid-19 treatments: Update on hydroxychloroquine. Accessed 18 June 2020: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
142. 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.
143. Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, et al. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with Covid-19. *Int J Infect Dis* 2020; 97:396.
144. Mahévas M, Tran VT, Roumier M, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ* 2020; 369: m1844.
145. Chen J, Liu D, Liu L, et al. [A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2020; 49: 215-9.
146. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for Covid-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems. Accessed 01 July 2020: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2020/OSE%20Review\\_Hydroxychloroquine-Chloroquine%20-%202019May2020\\_Redacted.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/OSE%20Review_Hydroxychloroquine-Chloroquine%20-%202019May2020_Redacted.pdf)
147. National Health and Family Planning Commission of China (NHPPC). Chinese clinical guidance for Covid-19 pneumonia diagnosis and treatment (7th ed). Accessed 04 March 2020: <http://kjfy.meetingchina.org/msite/news/show/cn/3337.html>.
148. US FDA. Coronavirus (Covid-19) Update: FDA revokes emergency use authorization for chloroquine and hydroxychloroquine. Accessed 15 June 2020: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and>
149. Boriskin Y, Leneva I, Pecheur EI, Polyak S. Arbidol: A broad-spectrum antiviral compound that blocks viral fusion. *Curr Med Chem* 2008; 15: 997-1005.
150. Villalain J. Membranotropic effects of arbidol, a broad antiviral molecule, on phospholipid model membranes. *J Phys Chem B* 2010; 114: 8544-54
151. Pécheur EI, Borisevich V, Halfmann P, et al. The synthetic antiviral drug arbidol inhibits globally prevalent pathogenic viruses. *J Virol* 2016; 90: 3086-92.
152. Lian N, Xie H, Lin S, et al. Umifenovir treatment is not associated with improved outcomes in patients with coronavirus disease 2019: A retrospective study. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26: 917-21.
153. Lam S, Lombardi A, Ouanounou A. *Eur J Pharmacol.* 2020; 886: 173451.
154. Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, et al. An orally bioavailable broadspectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. *Sci Transl Med* 2020; 12: eabb5883
155. Agostini ML, Pruijssers AJ, Chappell JD, et al. Small-molecule antiviral  $\beta$ -d-hydroxycytidine inhibits a proofreading-intact coronavirus with a high genetic barrier to resistance. *J Virol* 2019; 93: e01348-19.
156. Ianevski A, Yao R, Biza S, et al. identification and tracking of antiviral drug combinations. *viruses.* 2020; 12: 1178.
157. Bojkova D, Klann K, Koch B, et al. Proteomics of SARS-CoV-2-infected host cells reveals therapy targets. *Nature* 2020; 583: 469-72.
158. Caly L, Druce JD, Catton MG, et al. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res* 2020; 3: 104787.
159. González Canga A, Sahagún Prieto AM, Díez Liébana MJ, et al. The pharmacokinetics and interactions of ivermectin in humans--a mini-review. *AAPS J* 2008; 10: 42-6.
160. Balfour H. Inhaled interferon beta therapy shows promise in Covid -19 trial. *European Pharmaceutical Review.* Accessed 20 July 2020: <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/news/123994/inhaled-interferon-beta-therapy-shows-promise-in-covid-19-trial/>
161. Clementi N, Ferrarese R, Criscuolo E, et al. Interferon- $\beta$ -1a inhibition of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in vitro when administered after virus infection. *J Infect Dis* 2020; 222: 722-25.
162. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening Covid-19. *Science* 2020; 370: eabd4570.
163. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening Covid-19. *Science* 2020; 370: eabd4585.

164. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2020; 370: m2980.
165. Davoudi-Monfared E, Rahmani H, Khalili H, et al. A randomized clinical trial of the efficacy and safety of interferon -1a in treatment of severe Covid-19. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64: e01061-20.
166. Monk PD, Marsden RJ, Tear VJ, et al. Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2020; S2213-2600: 30511-7.
167. Stebbing J, Sánchez Nieves G, Falcone M, et al. JAK inhibition reduces SARS-CoV-2 liver infectivity and modulates inflammatory responses to reduce morbidity and mortality. *Sci Adv* 2020; eabe4724. Doi: 10.1126/sciadv.abe4724.
168. Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci* 2020; 63: 364-74.
169. Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005; 436: 112-6.
170. Monteil V, Kwon H, Prado P, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell* 2020; 181: 905-913.e7.
171. Lei C, Fu W, Qian K, et al. 2020. Potent neutralization of 2019 novel coronavirus by recombinant ACE2-Ig. *bioRxiv* 2020. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.01.929976>.
172. Guo J, Huang Z, Lin L, Lv J. Coronavirus disease 2019 (Covid-19) and cardiovascular disease: a viewpoint on the potential influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers on onset and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e016219.
173. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe Covid-19 infection. *Med Mal Infect* 2020; 50: 384.
174. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 2041-52.
175. 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.
176. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe Covid-19 in Brazil (Coalition II): a randomised clinical trial. *Lancet* 2020; 396: 959-67.
177. Sodhi M, Etrman M. therapeutic potential for tetracyclines in the treatment of Covid-19 pharmacotherapy. 2020; 40: 487-8.
178. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181: 271-80.
179. Zhang Q, Cao F, Ji G, et al. The efficacy and safety of Lianhua Qingwen (LHQW) for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e20979.
180. Chen L, Liu P, Gao H, et al. Inhalation of nitric oxide in the treatment of severe acute respiratory syndrome: a rescue trial in Beijing. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39: 1531-5.
181. Bellesophon Therapeutics announces FDA clears initiations of phase 3 study for iNO pulse inhaled nitric oxide therapy to treat Covid-19. Accessed 11 2020: <https://www.globenewswire.com/news-release/2020/05/11/2031087/0/en/Bellerophon-Therapeutics-Announces-FDA-Clears-Initiation-of-Phase-3-Study-for-INOpulse-Inhaled-Nitric-Oxide-Therapy-to-Treat-Covid-19.html>
182. Adusumilli NC, Zhang D, Friedman JM, Friedman AJ. Harnessing nitric oxide for preventing, limiting and treating the severe pulmonary consequences of COVID-19. *Nitric Oxide* 2020; 103: 4-8.
183. Devereaux SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, et al. Effect of colchicine vs standard care on cardiac and inflammatory biomarkers and clinical outcomes in patients hospitalized with coronavirus disease 2019: The GRECCO-19 randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e2013136.
184. Galeotti C, Kaveri SV, Bayry J. IVIG-mediated effector functions in autoimmune and inflammatory diseases. *Int Immunol* 2017; 29: 491-8.
185. Shao Z, Feng Y, Zhong L, et al. Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin therapy in critical patients with Covid-19: a multicenter retrospective cohort study. *Clin Transl Immunology* 2020; 9: e1192.
186. Xie Y, Cao S, Dong H, et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with Covid-19. *J. Infect* 2020; 81: 318-56.
187. Mohtadi N, Ghayssouri A, Shirazi S, Ansari S, et al. Recovery of severely ill Covid-19 patients by intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment: a case series. *Virology* 2020; 548: 1-5.
188. Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe Covid-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117: 9490-6.
189. Ahn JY, Sohn Y, Lee SH, et al. Use of convalescent plasma therapy in two covid-19 patients with acute respiratory distress syndrome in Korea. *J Korean Med Sci* 2020; 35: e149.
190. Zhang B, Liu S, Tan T, et al. Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Chest* 2020; 158: e9-e13.
191. Libster R, Marc GP, Wappner D, et al. Early high-titer plasma therapy to prevent severe Covid-19 in older adults. *N Engl J Med* 2021 Jan 6. Doi: 10.1056/NEJMoa2033700.
192. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323:1061.
193. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395:1054.