



COVID-19 Tedavisinde Klorokin ve Hidroksiklorokin

Eda Kepenekli Kadayıfçı¹

¹ Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Makale atfı: Kepenekli Kadayıfçı E. COVID-19 tedavisinde klorokin ve hidroksiklorokin. J Pediatr Inf 2020 June;14.

Giriş

Günümüzde, SARS-CoV-2 ve sebep olduğu COVID-19 hastalığı ile ilgili bilgiler, pandeminin akut başlangıcı ve yayılım hızı ile benzer şekilde dinamik bir şekilde oluşmakta, birikmekte, paylaşılmakta ve değişmektedir. Bu dinamik ve hızlı değişen bilgi ortamında, COVID-19 hastalığının tedavisine dair öneriler çoğunlukla gözlemsel araştırmalara dayanmakta, hızlı bilgi elde etme ihtiyacı ise henüz hakem değerlendirmesinden geçmemiş çalışma sonuçlarının internet ve benzeri ortamlarda paylaşılmasına ve kullanılmasına da neden olabilmektedir. COVID-19 hastalığı tedavisinde sıkça vurgulanan ajanlardan birisi de hidroksiklorokindir ve ülkemizde Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından pandemi başlangıcından itibaren sıkça güncellenen COVID-19 Rehberinde de hem yetişkinlerde hem de çocuklarda tedavide kullanılabilecek ilaçlar arasında yerini almıştır.

Klorokin (KL) ve hidroksiklorokin (HKL) 50 yıldan daha uzun süredir sıtman tedavisi ve korunmasında, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve romatoid artrit içeren inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılan aminokinolin grubu ilaçlardır. Her iki ilaç da zayıf diprotik baz özelliğindedir ve endozomların içindeki pH'ı yükseltirler ve böylelikle virüsün hücreye girişini baskırlar (1,2). HKL, KL analogudur ve klorokine göre daha az yan etkisi bulunmaktadır (3).

Bu iki ajan virüsün hücreye girişini konak reseptörlerinin glukolizasyonunu, proteolitik işlemleri ve endozomal asidifikasyonu inhibe ederek önlüyor gibi görünmektedir. Ayrıca sitokin üretimini zayıflatma ve otofajinin ve lizozomal aktivite-lerin inhibisyonu yoluyla da immün modülatuar etki göstermektedir (4-6).

KL, in vitro olarak SARS-CoV-2'yi düşük mikromolar aralıkta bir maksimal-etkin konsantrasyonda (EC50) inhibe etmektedir. HKL daha düşük EC50 seviyesi ile SARS-CoV-2'yi inhibe eder (HKL EC50= 6.14 µM ve KL EC50= 23.90 µM) (7). SARS ve MERS enfeksiyonlarının tedavisinde KL/HKL kullanımına dair verilerin kanıt düzeyi yüksek değildir.

KL ve HKL'nin COVID-19 pnömonisinde güvenlik ve etkinliğini araştıran pek çok klinik çalışmanın Çin'in Wuhan'ı da içeren farklı eyaletlerinde 10'dan fazla hastanede eş zamanlı olarak başlatıldığı bildirilmiştir. Yüzden fazla hastanın incelendiği verilere bakıldığında KL fosfat grubunun kontrol grubundan pnömoni alevlenmesini yatıştırmada, radyolojik bulguların düzelmesinde, virüsün negatifleştirilmesinde ve hastalık süresinin kısalmasında daha üstün olduğu belirtilmiştir. Bu hastalarda KL fosfat ilişkili yan etki bildirilmemiştir (8).

Bunu takiben Çin Devlet yetkilileri, karar verici ve düzenleyici kurumların, klinik çalışmaların yürütücülerinin yer aldığı ve 15 Şubat 2020 tarihinde düzenlenen konferansta KL fosfatın COVID-19 pnömonisindeki potent etkisine dair görüş

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Eda Kepenekli Kadayıfçı

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı,
İstanbul-Türkiye

E-mail: ekepenekli@yahoo.com

Geliş Tarihi: 26.05.2020

Kabul Tarihi: 01.06.2020

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 13.06.2020

©Telif Hakkı 2020 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

birliğine varılmış ve Çin Halk Sağlığı Kurumunun rehber önerilerine girmiştir (8).

Chen ve arkadaşları, 6 Mart 2020 tarihinde, Shanghai-Çin'de HKL ile erişkin COVID-19'lu hastalarda yapılan ilk randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarını yayınladılar. Otuz hasta ile yapılan bu prospektif çalışmada HKL grubu (400 mg/gün, beş gün) ve standart bakım grubu karşılaştırılmış ve virolojik klerens sonuçlarında (yedinci günde alınan sürüntü örneği) farklılık saptanmamıştır. Tedavi grubunda dört hastada istenmeyen etki (iki hastada ishal, bir hastada letarji, bir hastada karaciğer enzimlerinde bozulma) bildirilirken, kontrol grubunda üç hastada istenmeyen etki (bir hastada karaciğer enzimlerinde bozulma, bir hastada anemi, bir hastada böbrek fonksiyon testlerinde bozulma) bildirilmiş, ancak tedavi grubunda görülen istenmeyen etkilerin HKL ilişkili olmayabileceği de tartışılmıştır (10).

Açık etiketli, non-randomize, 36 hastada yapılan ve 17 Mart 2020 tarihinde sonuçları paylaşılan Fransız çalışmasında (HKL grubu: 20 hasta, kontrol: 16 hasta) HKL grubunda virolojik klerens artış belirtilmiştir. HKL grubunda tedavinin altıncı gününde viral klerens %70 iken kontrol grubunda %12.5 saptanmıştır ($p=0.001$). HKL grubunda altı hastaya azitromisin de eklenmiş ve HKL monoterapisine göre viral klerensin daha üstün olduğu bildirilmiştir (AZT + HKL: 6/6, %100, HKL: 8/14, %57) (9). Umut veren bu sonuçlara rağmen çalışmanın kısıtlayıcı yönleri şu şekilde sıralanabilir; örneklem küçüktür, HKL kolundaki altı hasta tedavinin erken kesilmesi sebebiyle çalışma dışı kalmıştır, bazal viral yükler tedavi grupları arasında değişkenlik göstermektedir ve klinik son durumları ve güvenlik sonuçları belirtilmemiştir. Kullanılan ilaçların birbirinin kardiyotoksitesini artırması sebebiyle ek çalışmalar olmaksızın bu kombinasyon tedavileri yan etki görülme riskini artırabilir.

Halihazırda KL ve HKL'nin COVID-19 tedavisindeki yerini araştıran pek çok çalışma yürütülmektedir. Sağlık çalışanlarında KL profilaksisi (NCT04303507) ve HKL'nin maruziyet sonrası profilaksideki yerini araştıran çalışmalar vardır (NCT04308668). Bu protokolde ilk gün 800 mg oral, 6-8 saat sonrasında 600 mg oral, sonraki dört gün boyunca günde 600 mg oral olacak şekilde verilmektedir (1,2).

KL dozu günde bir veya iki defa 500 mg şeklindedir. Ancak güvenli ve etkin dozuna dair veri yeterli değildir. HKL, SLE hastalarında günde 400 mg olacak şekilde kullanılmaktadır. Farmakokinetik bir çalışmada COVID-19 tedavisi için dozu ilk gün 2 x 400 mg yüklemeyi takiben, 2 x 200 mg idame şeklinde verilmiştir (7). COVID-19 tedavisindeki optimal doz için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KL ve HKL nadir ve ciddi yan etkiler yapabilmektedir. Bunlar arasında QTc uzaması, hipoglisemi, nöropsikiyatrik bozukluklar ve retinopati sayılabilir. Bazal EKG incelemesi ve tedavi süresince EKG izlemi, özellikle kritik hastalarda ve QTc'yi uza-

tan diğer bazı ilaçları (azitromisin, florokinolon vs.) kullanan hastalarda önerilmelidir. COVID-19'a yönelik olarak KL verilen hastalarda ciddi yan etki bildirimi yapılmamıştır.

Çocukluk Çağında Kullanım

Çin'deki COVID-19 tanısı ile izlenmiş, yaşları 1 ay-17 yaş arasında değişen 28 çocuk hastanın değerlendirildiği bir derlemede, bu hastaların tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında KL ve HKL'nin yer almadığı, bu hastalara destek tedavisi (yatak istirahati, sıvı ve kalori ihtiyacının karşılanması, oksijen saturasyonun izlemi/gerek duyulursa O2 desteği), semptomatik tedavi (vücut ısısı $>38.5^{\circ}\text{C}$ olduğunda ılık duş yapılması, parasetamol veya ibuprofen verilmesi, nöbet varsa antikonvülzan ve sedatiflerin uygulanması), antiviral etkili ilaçlar (interferon nebülizasyonu, her nazal kaviteye ve orofarenkse interferon- $\alpha 2\text{b}$ sprey uygulaması, arbidol, lopinavir/ritonavir seçilmiş olgularda) verildiği belirtilmiştir. Bu çalışmada özellikle geniş spektrumlu antibiyotiklerin gereksiz kullanımından kaçınılması ve patojen tespiti için gerekli testlerin yapılmaya devam edilmesi, influenza enfeksiyonu varlığında oseltamivir kullanılması önerilmiştir. Glukokortikoidler ise SIRS ve ARDS olsun veya olmasın dispne derecesine ve akciğer grafi bulgularının ilerlemesine göre kullanılmış, immünglobulin ise ağır olgularda kullanılabilir diye belirtilmiştir (11).

Güvenlik ve Yan Etkiler

Hem KL hem de HKL iyi birer güvenlik profiline sahiptir ve tüm vücutta yayılma özellikleri vardır. Özellikle lizozom ve inf-lame dokular gibi asidik ortamlarda yayılırlar. İmmün baskılayıcı ilaçlar gibi enfeksiyona eğilim yaratma özellikleri yoktur. Kusma ve ishal en sık görülen yan etkileridir. KL'nin uzun kullanan hastalarda retinopati, makülopati, retina çap bozuklukları ve kardiyomiyopati bildirilmiştir. Yaşlılarda ve yüksek doz alımında toksisite daha fazla görülür. HKL doku birikimi daha az olan bir ajandır ve bu sebeple daha az yan etki sergiliyor olabilir. HKL ilişkili retinopati yüksek doz ve beş yıldan uzun süreli kullanımda izlenmektedir. KL, gebelerde kullanıldığında fetal gelişimi etkilemekle birlikte, HKL otoimmün hastalığı olan gebelerde sık olarak kullanılmaktadır. Dolayısıyla SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan gebelerde terapötik bir seçenek olarak değerlendirilebilir. HKL'nin maksimum tolere edilebilir dozu KL'ye göre daha yüksek olduğu için (1200 mg; 500 mg) daha iyi bir antiviral etki için yüksek dozda kullanıma uygundur (5).

Kaynaklar

1. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA* 2020.
2. Lua CC, Chena MY, Changa YL. Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far. *Journal of the Chinese Medical Association Publish* 2020. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000318
3. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020 April 5;9:27.

4. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis* 2003;3(11):722-7. doi: 10.1016/S1473-3099(03)00806-5
5. Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. [published online March 20, 2020]. *J Antimicrob Chemother* 2020; dkaa114. doi: 10.1093/jac/dkaa114
6. 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*. Published online March 11, 2020. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938
7. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. Published online March 9, 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa237
8. 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(1):72-73. doi: 10.5582/bst.2020.01047
9. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. Published online March 20, 2020. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
10. Chen J, Liu D, Liu L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)*. Published online March 6, 2020. doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03
11. Shen K, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World Journal of Pediatrics* <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7>