

EKMUD COVID-19 Akademisi

Antiviral Tedavi

30.01.2020

Aliye Baştuğ, Alper şener, Hürrem Bodur, Haluk Vahaboğlu

COVID-19 için anti-viral tedavi önerileri

Aliye BAŞTUĞ, Alper ŞENER, Hürrem BODUR, Haluk VAHABOĞLU

İçindekiler

COVID-19 için anti-viral tedavi

Giriş:

Farmakokinetik:

Favipiravir:

Ivermectin:

Lopinavir:

Remdesivir:

Hidroksiklorokin:

In vitro deneyler:

Klinik Çalışmalar:

Remdesivir:

Klorokin veya Hidrok

Lopinavir/ritonavir:

Doksisiklin:

Favipiravir:

Ivermectin:

SONUÇ:

ÖNERİLER:

Tedavi akış şeması:*

Tanımlar:

Sunum Planı

- ✓ COVID-19 evreleri
- ✓ Antiviral tedavi
- ✓ İn vitro /Farmakokinetik çalışmalar
- ✓ Klinik Çalışmalar
- ✓ Öneriler
- ✓ Tedavi akış şeması

Giriş:

COVID-19 viral bir solunum yolu enfeksiyonudur.

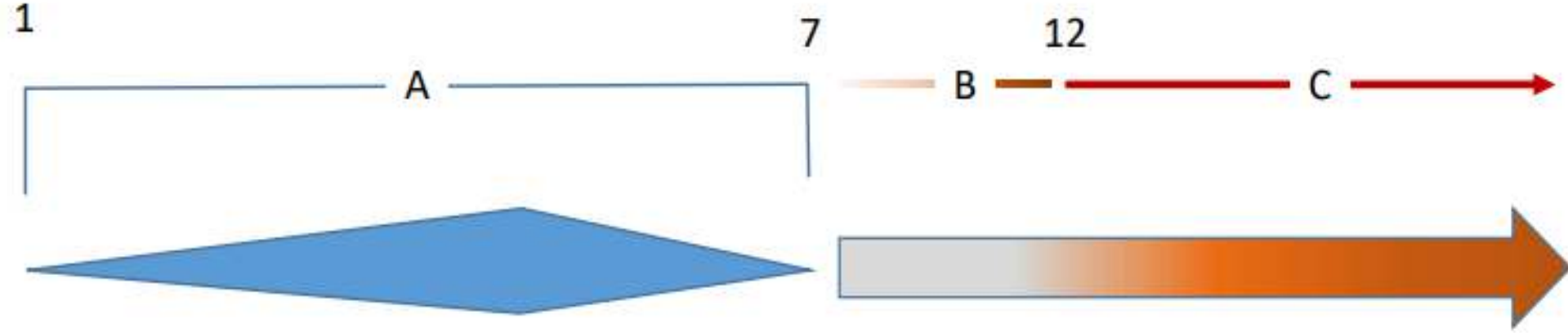
COVID-19'a sebep olan SARS-CoV-2 sitopatik bir virüstür; özellikle bronş epitel hücrelerini etkiler ve enfekte ettiği hücrelerde apoptozis aracılığı ile 3-5 gün içerisinde yıkıma sebep olur.

Bronş epitelinin yıkılması ile oluşan debris ve açığa çıkan viral partiküller muko-siliyer aktivite bozulduğu için dışarı atılamaz ve alveolleri doldurmaya başlar.

Nihayetinde tip II pnömosit hiperplazisi ve yaygın alveol hasarı oluşur; organize olan debris temizlenemezse ikinci haftadan sonra akciğer parankiminde fibrozis başlar.

Öte yandan, muko-siliyer aktivite bozulduğu için üst solunum yolu bakterileri de mikro-aspirasyonlarla alveollere inerek bronkopnömoniye sebep olur. Post mortem incelemelerde hastaların büyük çoğunda bakterilerin bazen de mantarların sebep olduğu bronkopnömoni odakları görülmektedir.

COVID-19 Evreleri



A= Erken faz viral aktivite 1-7 gün

B = Debrisin organizasyonu 8-12 gün

C = Komplikasyonlar organize pnömoni; nekrotizan pnömoni 12 - ∞

COVID-19 Antiviral Tedavi

Sonuç olarak;

Antiviral tedavi, viral aktivitenin olduğu ilk hafta içinde uygulanmalıdır. Viral aktivite bittikten sonra antiviral tedaviden belirgin bir yarar beklenmemelidir.

COVID-19'un akıbetini, hasarın yaygınlığı ve konağın rejenerasyon yeteneği belirlemektedir. Yaş ilerledikçe rejenerasyon yeteneği azalır.

Bu nedenle ileri yaş, hastalık ciddiyeti üzerinde etkisi olan önemli parametreler arasında yer almaktadır.

Farmakokinetik

Favipiravir (6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazinecarboxamide)

- Influenza virüsünün çoğalmasını engellediği (IC50= 0.022 µg/mL) için Japonya'da komplike influenza enfeksiyonlarının tedavisinde ruhsatlandırılmıştır.
- Favipiravir ≈%54 oranında serum proteinlerine bağlanır, karaciğerde metabolize olur ve idrarla atılır.

Farmakokinetik

Favipiravir

- **Ciddi COVID-19 hastasında önerilen doz (ilk gün 2x1600mg daha sonra 2x600 mg) ile yapılan bir çalışmada favipiravir yoğunluğu ölçme sınırı olan 1 µg/mL altında bulunmuştur ki bu en düşük EC50 (9.7 µg/mL) değerinin çok altındadır.**

Farmakokinetik

Ivermectin

- Veteriner hekimlikte yaygın kullanılan anti-paraziter bir ilaçtır.
 - Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi, ivermectinin in vitro olarak SARS-CoV-2'nin çoğalmasını baskıladığını onaylamıştır.
 - Ancak önerilen dozların on katı doz ile bile istenilen akciğer doku yoğunluğu elde edilememektedir.
 - Bu nedenle inhaler formlarının geliştirilmesi ve klinik çalışmalarda değerlendirilmesi önerilmektedir.
-

Farmakokinetik

Lopinavir

- Lopinavir bir viral proteaz enzim inhibitörüdür.
- In vitro çalışmalarda lopinavir/ritonavir kombinasyonu SARS-CoV ve MERS-CoV için erişilebilir dozlarda etkili bulunmuştur (SARS-CoV EC50, 17.1 µM).
- In vitro bulgularla uyumlu olarak, klinik çalışmalarda da SARS ve MERS tedavisinde lopinavir/ritonavir etkili bulunmuştur.
- In vitro çalışmalarda lopinavir/ritonavirin SARS-CoV-2 üzerine oldukça etkili olduğunu göstermektedir.

Farmakokinetik

Lopinavir

- Farmakokinetik alışmalar 2 x 400/50 mg lopinavir/ritonavir uygulaması ile 10 µg/ml kan yoğunluğuna ulaşılabildiğini göstermektedir ki bu değer in vitro EC50 değerlerini kapsamaktadır.
- Lopinavir/ritonavirin çok yüksek protein bağlanma kapasitesini değerlendiren bir matematik model çalışması akciğer dokusunda istenilen yoğunluğa ulaşılamayabileceği iddia edilmiştir.
- Bu açıdan klinik kullanımda ilk gün yükleme dozu yapılması değerlendirilmelidir.

Farmakokinetik

Remdesivir

- Remdesivir, Filovirüs'lere (Ebola, Marburg vd.) etkili bir nukleozid analogudur.
- Parenteral uygulanmasını takiben çok kısa sürede kandan dokulara geçer ve aktif bileşiği hücrelerde daha uzun süre kalır.
- İn vitro çalışmalarda RSV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2'nin çoğalmasını engellediği gösterilmiştir. Parenteral 10 mg/kg uygulandığında 10 µM yoğunluğa ulaşır.
- Remdesivirin günlük tek doz halinde 2 saat süreli infüzyon şeklinde verilmesi sonucu hücrelerde biriken aktif metabolitin etkili yoğunluğa erişeceği yönünde kanıtlar mevcuttur.

Farmakokinetik

Hidroksiklorokin

- Hidroksiklorokin (HCQ) sıtma tedavisinde kullanılmaktadır.
- Hidroksiklorokin proteinlere çok zayıf bağlanır, süratle dokulara yayılır ve yarılanma ömrünün 32 ± 9 gün olduğu bildirilmektedir.
- In vitro çalışmalarda hidroksiklorokinin SARS-CoV-2'nin çoğalmasını engellediği gösterilmiştir.
- Anti-viral etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, esas olarak hücreler enfekte olmadan kullanıldığında enfeksiyonu engellediğine işaret edilmektedir.

Farmakokinetik

Hidroksiklorokin

- Beş gün süreyle 2 x 400 mg kullanıldığında etkili doza ulaşıldığı bildirilmiştir.
- En önemli yan etkisi QT uzamasıdır.
- QT uzamasına yol açan günlük dozun 2x600 mg ve üzeri olduğu hesaplanmıştır.
- İlk gün 400 mg ve sonrasında 200 mg alan hastalarda QT uzaması ortalama 3.6 ± 1.6 gün de ortaya çıkmıştır.



COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering

Global Cases

101.605.084

Cases by

Country/Region/Sovereignty

3.754.498 United Kingdom

3.166.223 France

2.705.001 Spain

2.515.507 Italy

2.457.118 Turkey



25.777.721 US

10.720.048 India

9.058.687 Brazil

3.771.514 Russia

3.754.498 United Kingdom

3.166.223 France

2.705.001 Spain

2.515.507 Italy

2.457.118 Turkey



Global Deaths

2.194.204

Poland

29.518 deaths
Indonesia

25.605 deaths
Turkey

23.610 deaths

◀ Glob... ▶

2M

1M

0

Esri, FAO, NOAA

88

i ve

kta

Anti-viral tedavide kullanılabilecek ilaçları değerlendirirken iki güncel meta-analiz ve iki büyük çalışma esas alındı.

Klinik Çalışmalar

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to: R Siemieniuk
reed.siemieniuk@medportal.ca
<https://orcid.org/0000-0002-3725-3031>

Cite this as: *BMJ* 2020;370:m2980

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m2980>

Accepted: 2311 July December 2020
٢٠٢٠

Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis

Reed AC Siemieniuk,^{1,*} Jessica J Bartoszko,^{1,*} Long Ge,^{2,*} Dena Zeraatkar,^{1,*} Ariel Izcovich,³ Elena Kum,¹ Hector Pardo-Hernandez,^{4,5} Bram Rochweg,^{1,6} Francois Lamontagne,⁷ Mi Ah Han,⁸ Qin Liu,^{9,10} Arnav Agarwal,^{1,11} Thomas Agoritsas,^{1,12} Derek K Chu,^{1,6} Rachel Couban,¹³ Andrea Darzi,¹ Tahira Devji,¹

PLOS MEDICINE

Citation: Juul S, Nielsen EE, Feinberg J, Siddiqui F, Jørgensen CK, Barot E, et al. (2020) Interventions for treatment of COVID-19: A living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project). *PLoS Med* 17(9): e1003293. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003293>

Academic Editor: Andrea Cortegiani, University of Palermo, ITALY



Received: May 31, 2020

Accepted: August 14, 2020

Published: September 17, 2020

RESEARCH ARTICLE

Interventions for treatment of COVID-19: A living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project)

Sophie Juul ^{1,*}, Emil Eik Nielsen^{1,2}, Joshua Feinberg ¹, Faiza Siddiqui¹, Caroline

Klinik alışmalar

Remdesivir

- Remdesivir (GS-5734), viral RNA- bağımlı RNA polimeraz inhibitörüdür.
- COVID-19 tedavisinde ilk gün 200 mg iv yükleme, ardından 100 mg dozunda, 5 gün süre ile 30-120 dakika infüzyon şeklinde uygulanması önerilmektedir.
- COVID-19 pnömonisi olan 1062 hospitalize hastanın dahil edildiği, çift kör randomize, plasebo kontrollü çalışmada; 10 günlük remdesivir tedavisi, ortanca iyileşme zamanı bakımından standart tedaviye göre üstün bulunmuştur.
- Her iki güncellenen meta-analiz ve DSÖ'nün yürüttüğü çalışmada remdesivirin standart tedaviye net bir üstünlüğü gösterilememiştir.



Effect of remdesivir on patients with COVID-19: A network meta-analysis of randomized control trials

Yujiro Yokoyama^a, Alexandros Briasoulis^b, Hisato Takagi^c, Toshiki Kuno^{d,*}

A B S T R A C T

Several randomized controlled trials (RCTs) were conducted to investigate the effect of remdesivir for patients with COVID-19, but their results were conflicting. Thus, we conducted a network meta-analysis comparing the rate of clinical improvement among patients with COVID-19 who received 5-day course of remdesivir versus 10-day course of remdesivir versus standard care. Our network meta-analysis of 4 randomized controlled trials demonstrated that the rate of clinical improvement was significantly higher in the 5-day remdesivir group and 10-day remdesivir group compared to standard care group (OR [95% confidence interval [CI]] =1.89 [1.40-2.56], $P < 0.001$, OR [95% CI] =1.38 [1.15-1.66], $P < 0.001$, respectively). In addition, the rate of clinical improvement was significantly higher in the 5-day remdesivir group compared to the 10-day remdesivir group (OR [95% confidence interval [CI]] =1.37 [1.01-1.85], $P = 0.041$). Our analysis demonstrated that the use of remdesivir for patients with COVID-19 was associated with the significantly higher clinical improvement rate compared with standard care alone.

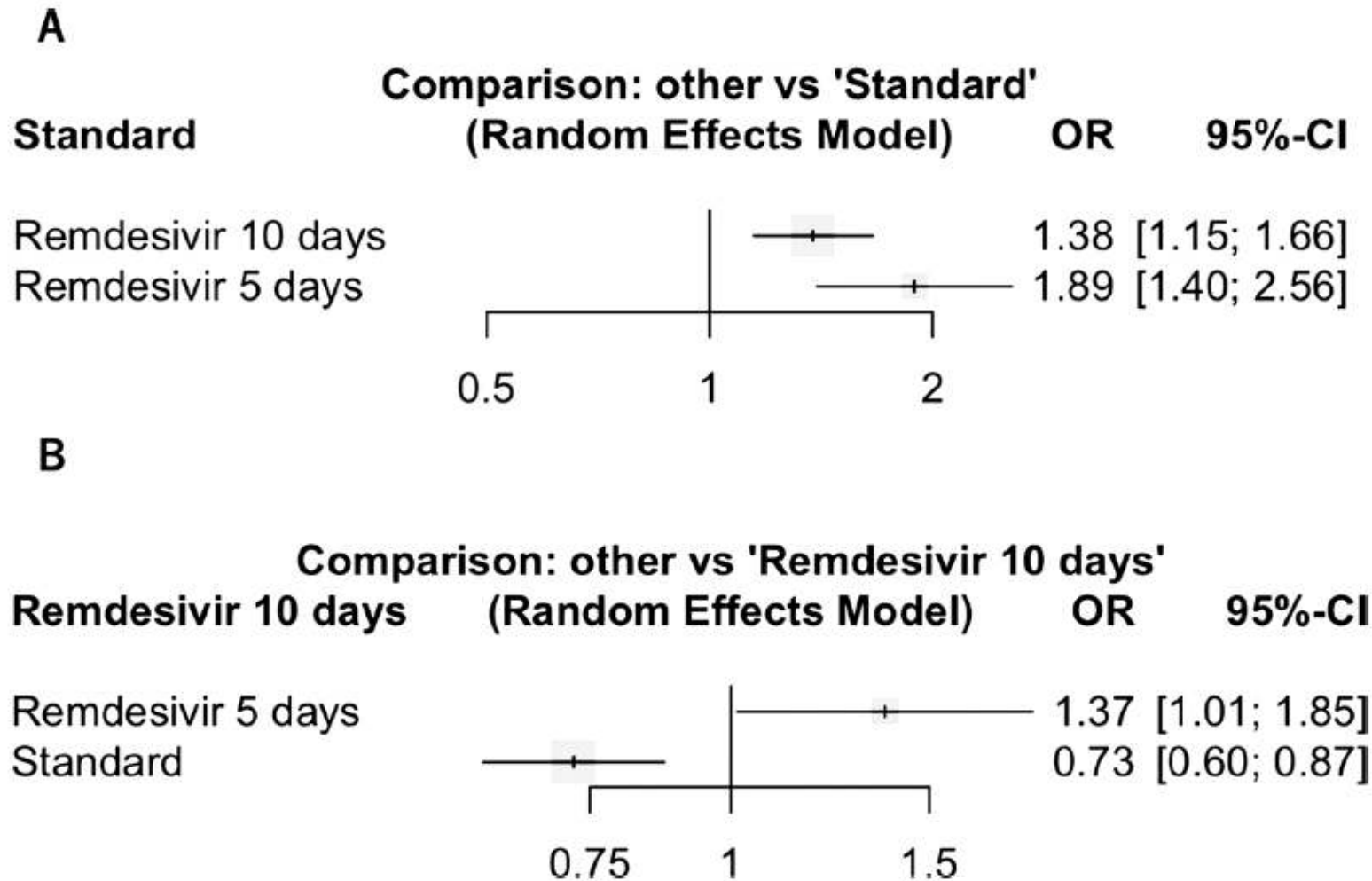


Fig. 1. Forest plots among treatment strategies for clinical improvement (random-effects model); A: versus Standard care; B: versus 10-day remdesivir CI = confidence interval; OR = odds ratio.

ORIGINAL ARTICLE

Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report

J.H. Beigel, K.M. Tomashek, L.E. Dodd, A.K. Mehta, B.S. Zingman, A.C. Kalil,
E. Hohmann, H.Y. Chu, A. Luetkemeyer, S. Kline, D. Lopez de Castilla,

BACKGROUND

Although several therapeutic agents have been evaluated for the treatment of coronavirus disease 2019 (Covid-19), no antiviral agents have yet been shown to be efficacious.

METHODS

We conducted a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of intravenous remdesivir in adults who were hospitalized with Covid-19 and had evidence of lower respiratory tract infection. Patients were randomly assigned to receive either remdesivir (200 mg loading dose on day 1, followed by 100 mg daily for up to 9 additional days) or placebo for up to 10 days. The primary outcome was the time to recovery, defined by either discharge from the hospital or hospitalization for infection-control purposes only.

RESULTS

A total of 1062 patients underwent randomization (with 541 assigned to remdesivir and 521 to placebo). Those who received remdesivir had a median recovery time of 10 days (95% confidence interval [CI], 9 to 11), as compared with 15 days (95% CI, 13 to 18) among those who received placebo (rate ratio for recovery, 1.29; 95% CI, 1.12 to 1.49; $P < 0.001$, by a log-rank test). In an analysis that used a proportional-odds model with an eight-category ordinal scale, the patients who received remdesivir were found to be more likely than those who received placebo to have clinical improvement at day 15 (odds ratio, 1.5; 95% CI, 1.2 to 1.9, after adjustment for actual disease severity). The Kaplan–Meier estimates of mortality were 6.7% with remdesivir and 11.9% with placebo by day 15 and 11.4% with remdesivir and 15.2% with placebo by day 29 (hazard ratio, 0.73; 95% CI, 0.52 to 1.03). Serious adverse events were reported in 131 of the 532 patients who received remdesivir (24.6%) and in 163 of the 516 patients who received placebo (31.6%).

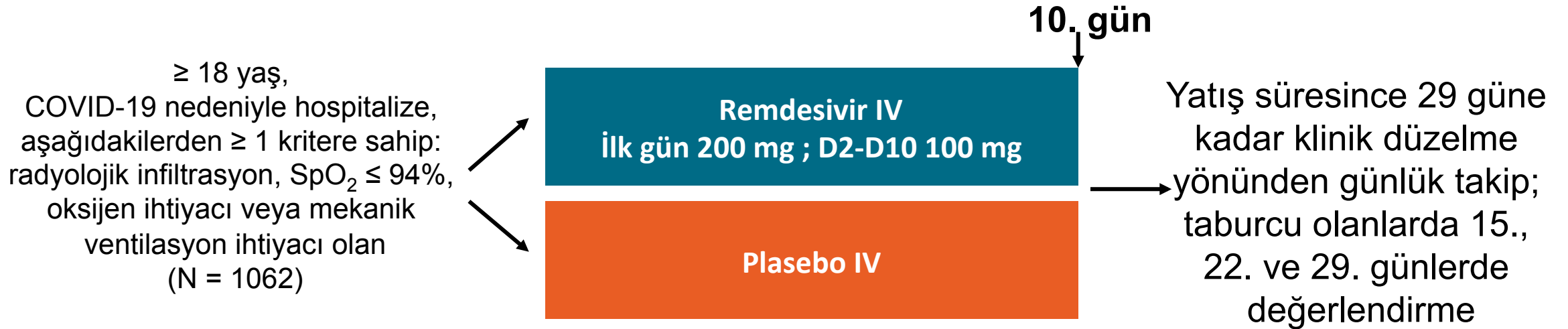
CONCLUSIONS

Our data show that remdesivir was superior to placebo in shortening the time to recovery in adults who were hospitalized with Covid-19 and had evidence of lower respiratory tract infection. (Funded by the National Institute of Allergy and Infectious Diseases and others; ACTT-1 ClinicalTrials.gov number, NCT04280705.)

Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report

J.H. Beigel, K.M. Tomashek, L.E. Dodd, A.K. Mehta, B.S. Zingman, A.C. Kalil,
E. Hohmann, H.Y. Chu, A. Luetkemeyer, S. Kline, D. Lopez de Castilla,

- Çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo- kontrollü Faz III çalışma



- Primer sonlanım: iyileşmeye kadar geçen süre* (klinik skala ile değerlendirme)
- Sekonder sonlanım: tedavi ilişkili klinik düzelme (15. günde 8 puanlık skalaya göre değerlendirme)

*İyileşme günü aşağıdaki kategorilerden birini karşıladığı gün 1) hastanede yatan, ancak oksijen ve medikal tedavi ihtiyacı kalmayan hastalar 2) hastaneden taburcu evde oksijen ihtiyacı ve/veya aktivite kısıtlılığı devam eden 3) Taburcu edilen herhangi bir sıkıntısı kalmayan hastalar

Klinik Değerlendirme Skalası

Değerlendirme için Klinik Durum Açıklaması

1	Ayaktan hasta
2	Ayaktan hasta, klinik aktivite kısıtlılığı mevcut ve/veya evde oksijen ihtiyacı mevcut
3	Yatan hasta, oksijen veya medikal bakım ihtiyacı yok (izolasyon amaçlı yatışı devam eden hasta)
4	Yatan hasta, oksijen ihtiyacı yok, medikal bakım ihtiyacı mevcut (COVID-19 ilişkili veya ilişkisiz)
5	Yatan hasta, oksijen ihtiyacı mevcut
6	Yatan hasta, non-invaziv ventilasyon veya high-flow oksijen desteği alıyor
7	Yatan hasta, invaziv mekanik ventilasyon veya ECMO ihtiyacı
8	Ölüm

Bazal Hasta Karakteristikleri

	Tüm hasta grubu (N = 1062)	Remdesivir (n = 541)	Plasebo (n = 521)
Ortalama Yaş (SD)	58.9 (15.0)	58.6 (14.6)	59.2 (15.4)
Erkek cinsiyet, n (%)	684 (64.4)	352 (65.1)	332 (63.7)
Semptom sonrası randomizasyona kadar geçen ortanca süre (IQR)*	9 (6-12)	9 (6-12)	9 (7-13)
Komorbidite sayısı, n/N (%)			
▪ 0	194/1048 (18.5)	97/531 (18.3)	97/517 (18.8)
▪ 1	275/1048 (26.2)	138/531 (26.0)	137/517 (26.5)
▪ ≥ 2	579/1048 (55.2)	296/531 (55.7)	238/517 (54.7)
Komorbiditeleri, n/N (%)			
▪ Hipertansiyon	533/1051 (50.7)	269/532 (50.6)	264/519 (50.9)
▪ Obezite	476/1049 (45.4)	242/531 (45.6)	234/518 (45.2)
▪ Tip II Diyabet	322/1051 (30.6)	164/531 (30.8)	158/519 (30.4)

Bazal Değerlendirme Skoru

Klinik Skor, n (%)	Tüm hastalar (N = 1062)	Remdesivir (n = 541)	Plasebo (n = 521)
4 - Yatan hasta, oksijen ihtiyacı yok, medikal bakım ihtiyacı mevcut (COVID-19 ilişkili veya ilişkisiz)	138 (13.0)	75 (13.9)	63 (12.1)
5 - Yatan hasta, oksijen ihtiyacı mevcut	435 (41.0)	232 (42.9)	203 (39.0)
6 - Yatan hasta, non-invaziv ventilasyon veya high-flow oksijen desteği alıyor	193 (18.2)	95 (17.6)	98 (18.8)
7 - Yatan hasta, invaziv mekanik ventilasyon veya ECMO ihtiyacı	285 (26.8)	131 (24.2)	154 (29.6)
Bazal skoru bilinmeyen	11 (1.0)	8 (1.5)	3 (0.6)

Etkinlik ve Güvenlik Verileri

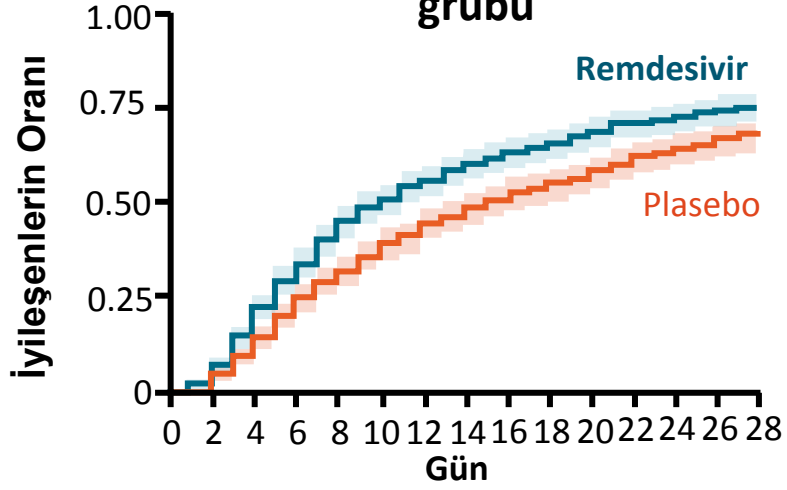
Sonuç	Remdesivir (n = 541)	Plasebo (n = 521)	RR/HR (95% CI)*	P Value
Median iyileşme süresi, gün	10	15	1.29 (1.12-1.49)	< .001
15 günlük mortalite, %†	6.7	11.9	0.55 (0.36-0.83)	NS

*Cox model ve †Kaplan-Meier estimate analizi kullanılmış

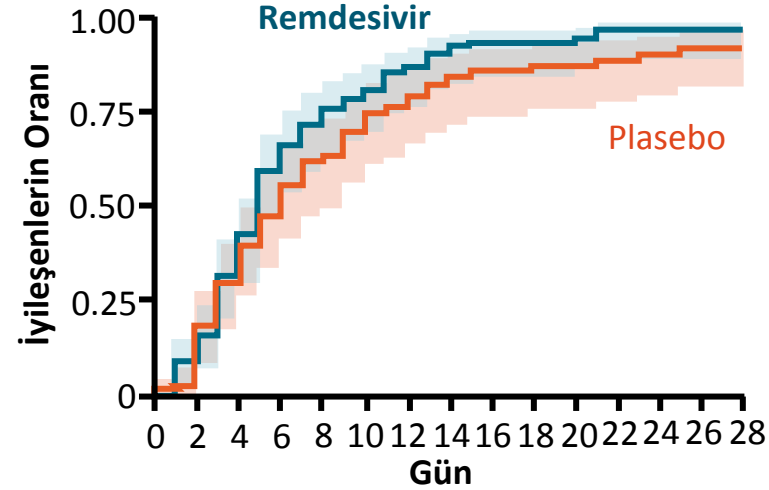
- Ciddi Yan etkiler: Remdesivir ile %51.3 ve plasebo ile %57.2
- Tedavi ilişkili ölüm yok
- En sık ciddi olmayan yan etkiler: \geq %5 hastada, GFR, hemoglobin, ve lenfosit sayısında azalma

İyileşme için geçen süre

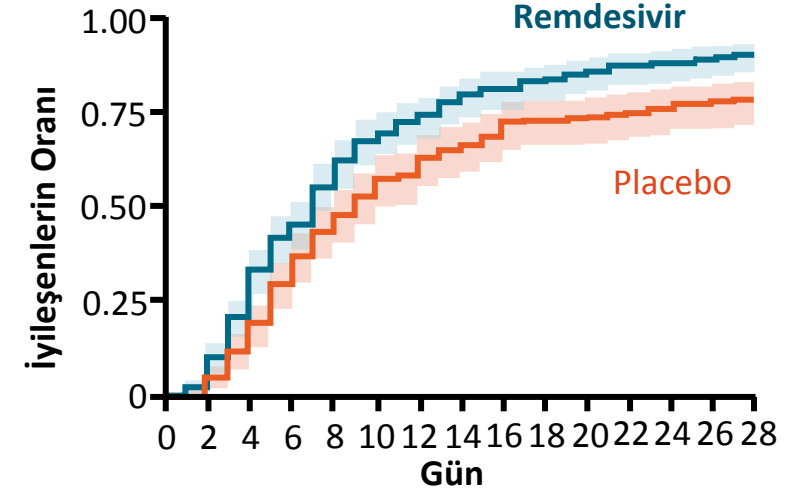
Toplam hasta grubu



Oksijen almayanlar
(Bazal Klinik Skoru = 4)

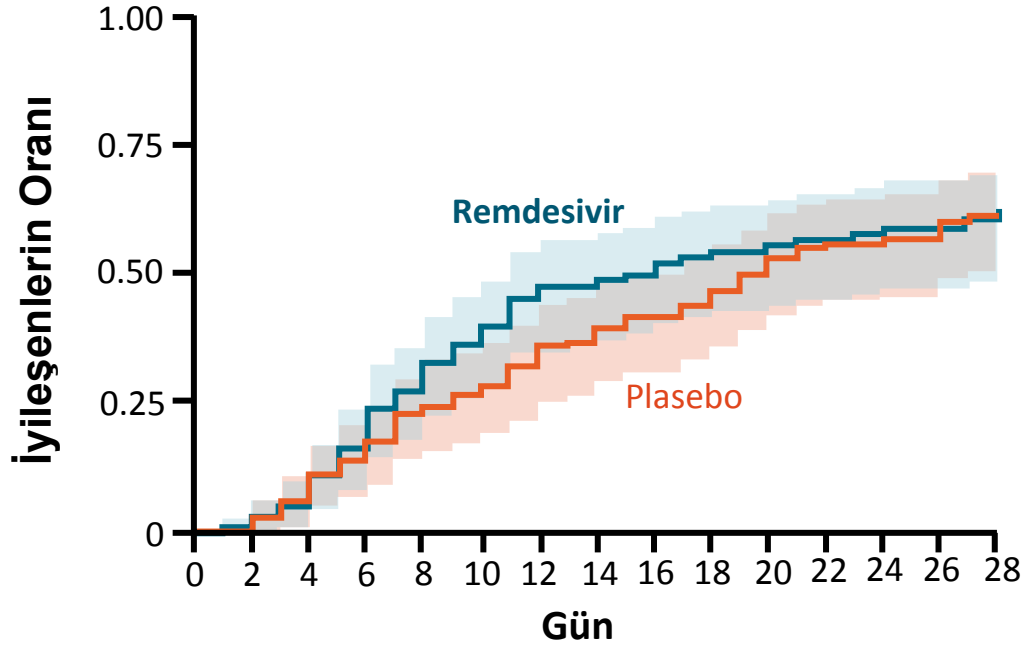


Oksijen alanlar
(Bazal Klinik Skoru = 5)

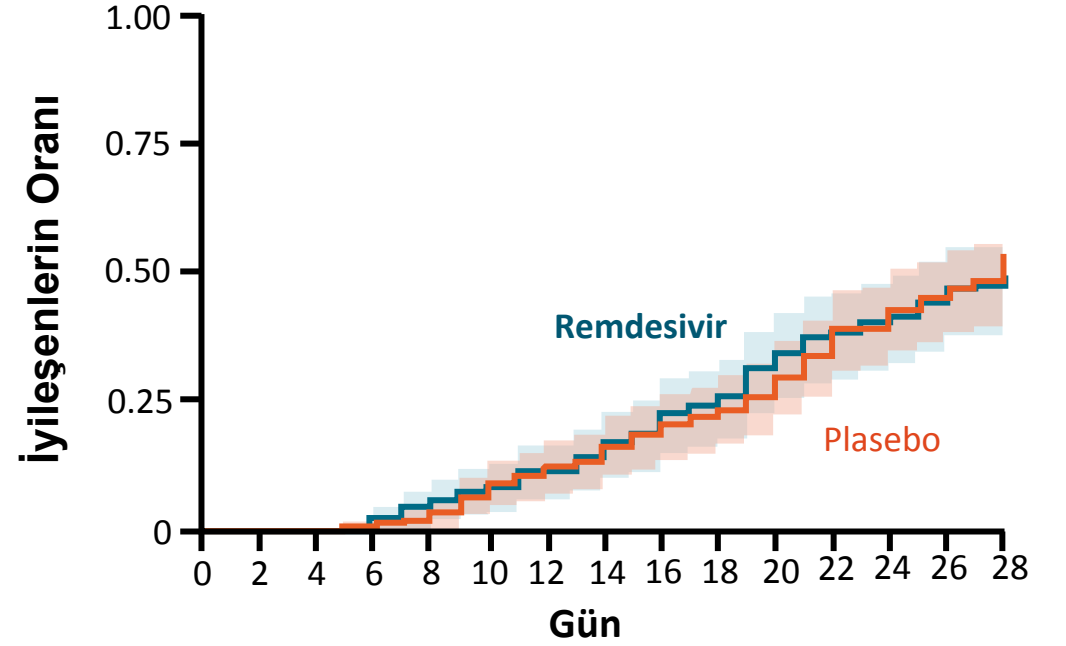


İyileşme için geçen süre

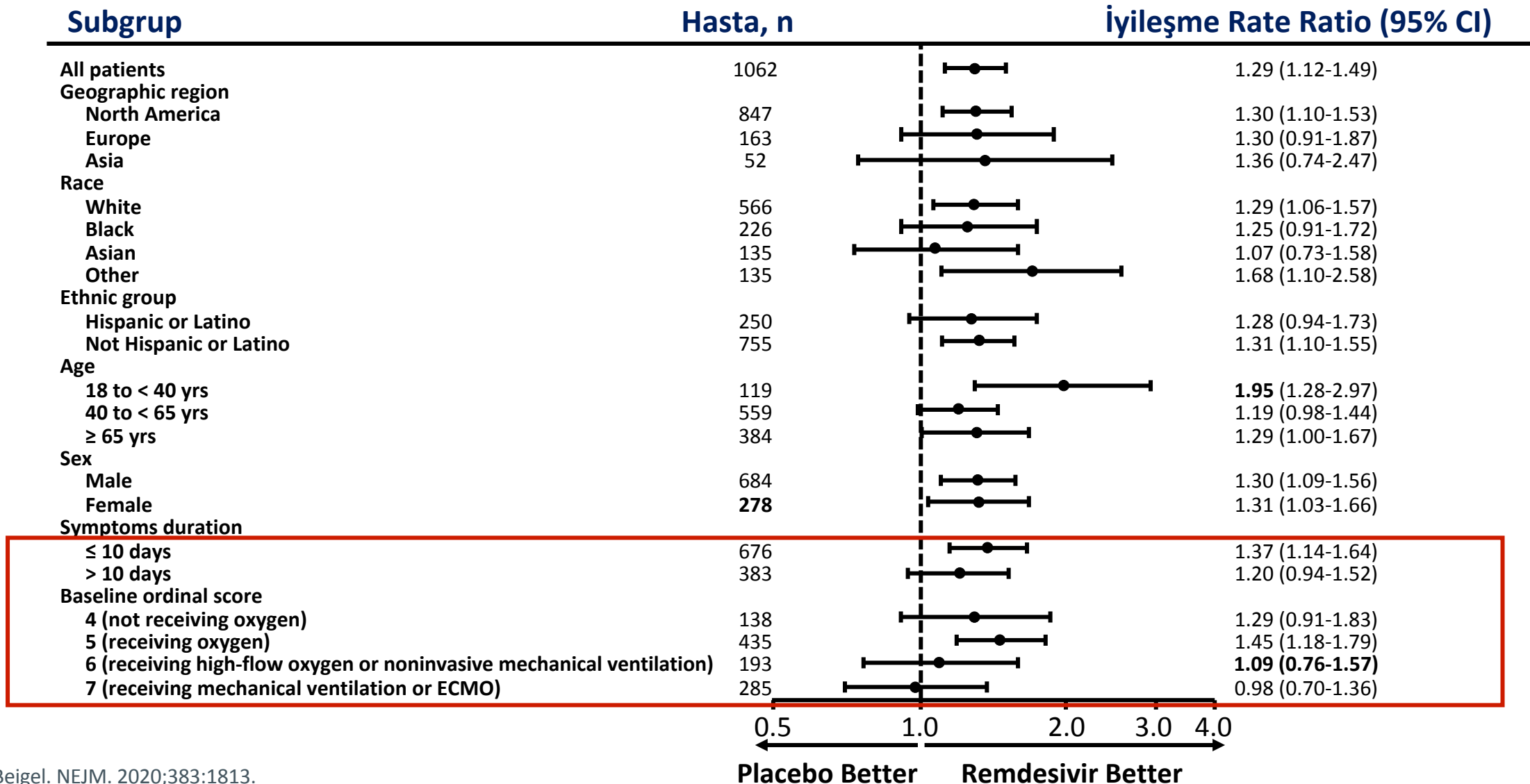
High-Flow Oksijen veya NIMV
(Bazal Klinik Skoru = 6)



Mekanik Ventilasyon / ECMO
(Bazal Klinik Skoru = 7)



İyileşme için geçen süre - Subgrup Analizi



İyileşme için geçen süre – Semptom süresine göre

- Hastalığın erken döneminde verildiğinde daha yararlı!

Semptom süresine göre Sonuçlar	Remdesivir	Plasebo	HR (95% CI)
≤ 6 gün			
▪ İyileşenler, n/N	119/158	65/124	--
▪ İyileşme için geçen süre-median, gün	10.0	24.0	1.92 (1.41-2.60)
7 - ≤ 9 gün			
▪ İyileşenler, n/N	110/148	116/152	--
▪ İyileşme için geçen süre-median, gün	10.0	12.0	0.99 (0.76-1.28)
10 - ≤ 12 gün			
▪ İyileşenler, n/N	86/113	76/108	--
▪ İyileşme için geçen süre-median, gün	7.0	14.0	1.45 (1.07-1.98)
≥ 13 gün			
▪ İyileşenler, n/N	84/121	94/135	--
▪ İyileşme için geçen süre-median, gün	12.0	16.0	1.15 (0.86-1.54)

Klinik Çalışmalar

Hidroksiklorokin

- İn vitro antiviral etkisinin olması ve viral yükü azalttığıının gösterilmesi üzerine COVID-19 tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.
- Birleşik Krallıkta yapılan çalışmada, fark anlamlı olmasa da hidroksiklorokin kolunda 28 günlük mortalite daha yüksek bulunmuştur.
- DSÖ'nün çalışması hidroksiklorokin olumlu etkisini gösterememiştir.
- Güncellenen network meta-analizde, hidroksiklorokin azitromisin ile veya yalnız kullanıldığında standart tedaviye bir üstünlük sağlamadığı bulunmuştur.

Klinik Çalışmalar

Hidroksiklorokin

- Güncellenen diğer meta-analiz ise ihmal edilebilir bir heterojenite ile hidroksiklorokin kullanımının survi üzerine olumlu bir etkisi olmadığını bildirmektedir.
- Çok uluslu bir büyük meta-analizde ise 10,319 kişinin verisi birleştirilmiş ve sonuçta hidroksiklorokinin artmış ölüm hızı ile birlikte olduğu saptanmıştır.

ORIGINAL ARTICLE

Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results

BACKGROUND

World Health Organization expert groups recommended mortality trials of four repurposed antiviral drugs — remdesivir, hydroxychloroquine, lopinavir, and interferon beta-1a — in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (Covid-19).

METHODS

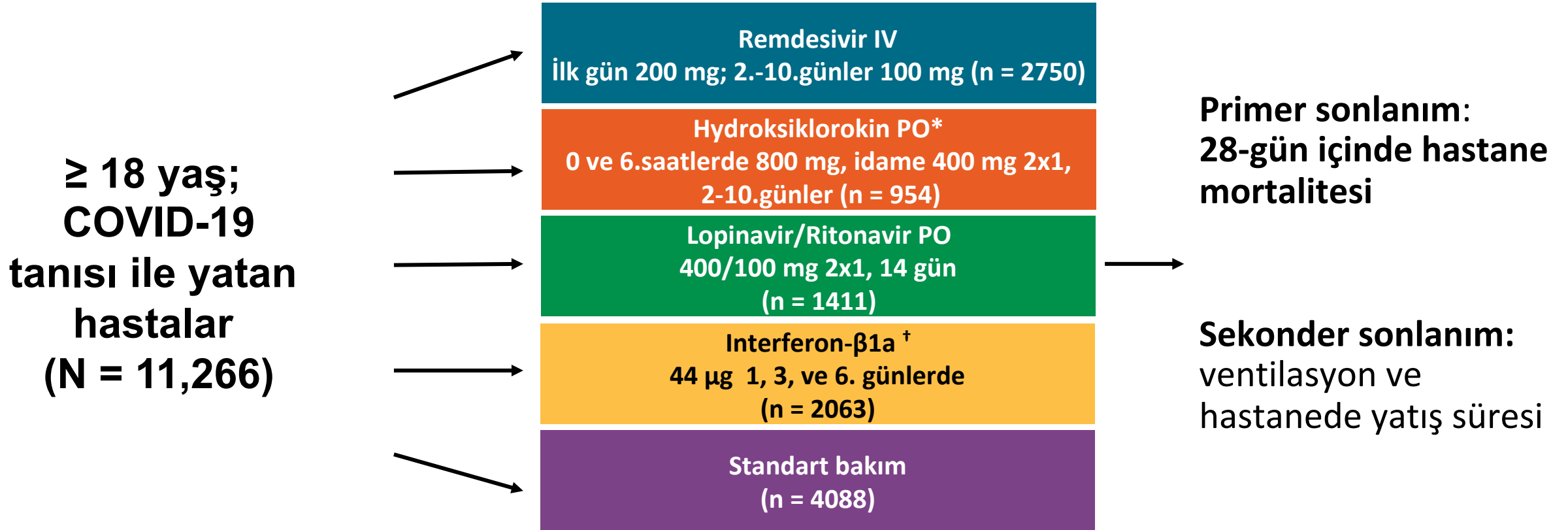
We randomly assigned inpatients with Covid-19 equally between one of the trial drug regimens that was locally available and open control (up to five options, four active and the local standard of care). The intention-to-treat primary analyses examined in-hospital mortality in the four pairwise comparisons of each trial drug and its control (drug available but patient assigned to the same care without that drug). Rate ratios for death were calculated with stratification according to age and status regarding mechanical ventilation at trial entry.

RESULTS

At 405 hospitals in 30 countries, 11,330 adults underwent randomization; 2750 were assigned to receive remdesivir, 954 to hydroxychloroquine, 1411 to lopinavir (without interferon), 2063 to interferon (including 651 to interferon plus lopinavir),

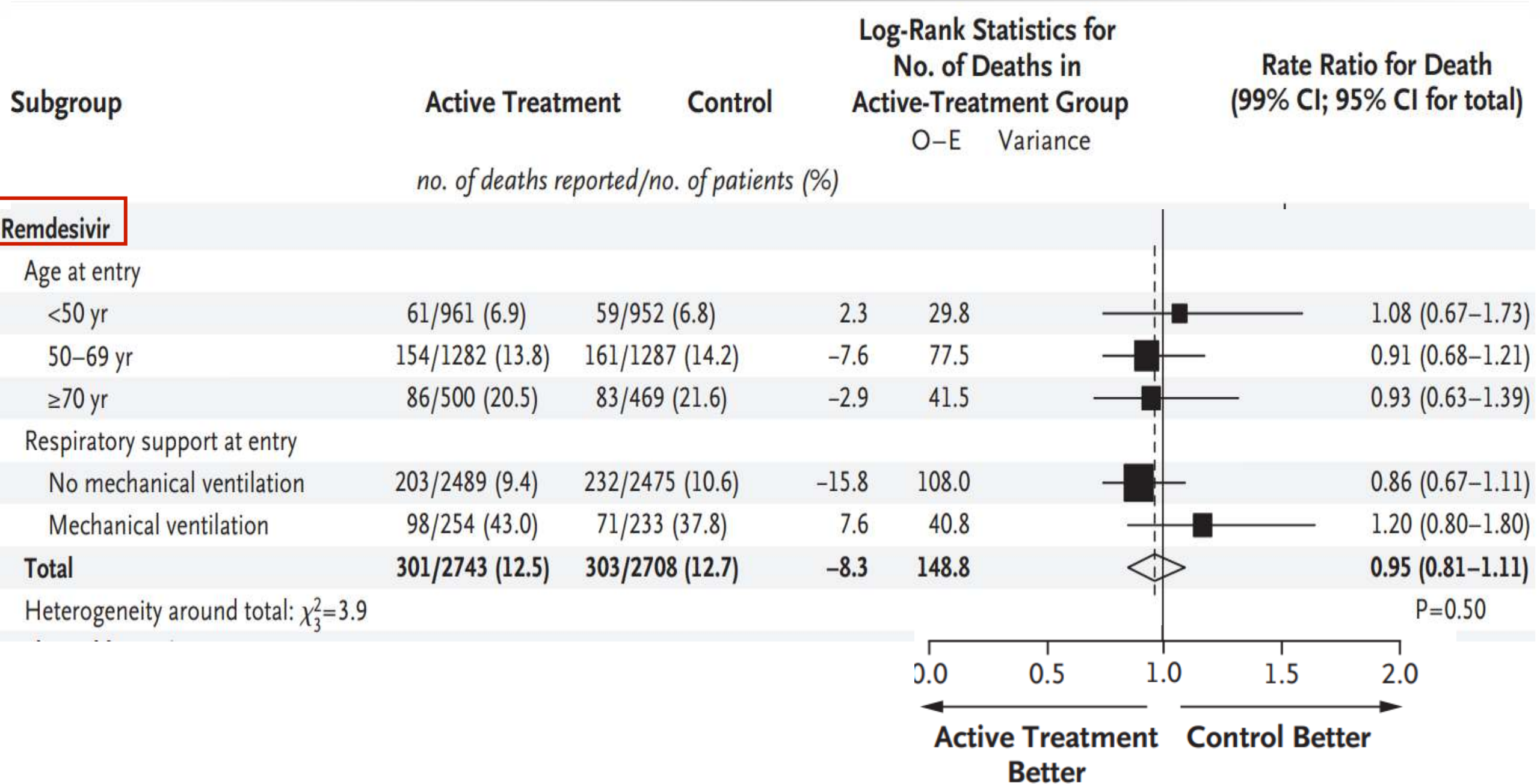
WHO SOLIDARITY Çalışması: COVID-19 ile Hospitalize Hastalarda Antiviral Tedavi

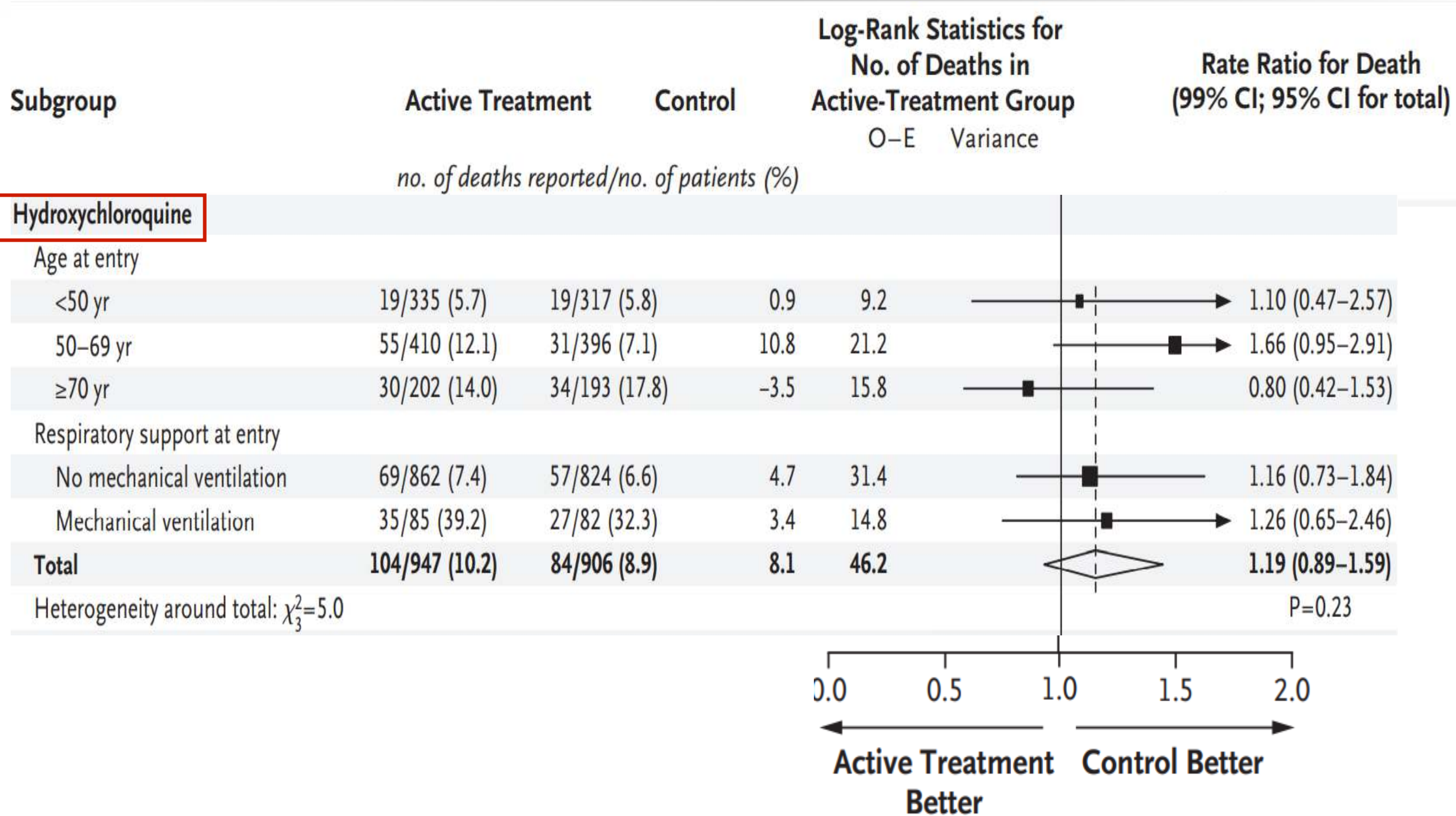
- Açık etiketli, randomize faz III çalışma; 30 ülke, 405 merkez



*NG ile uygulandığında, 2x600 mg yükleme ardından 400mg/gün 9 gün

†4/7/2020'ye kadar LPV/RTV ile birlikte verildi (n = 651). High-flow oksijen alan, ventilatöre bağlı veya ECMO tedavisi uygulanan hastalarda 10 µg/gün iV, 6 gün





Subgroup	Active Treatment	Control	Log-Rank Statistics for No. of Deaths in Active-Treatment Group		Rate Ratio for Death (99% CI; 95% CI for total)
			O-E	Variance	
	<i>no. of deaths reported/no. of patients (%)</i>				

Lopinavir

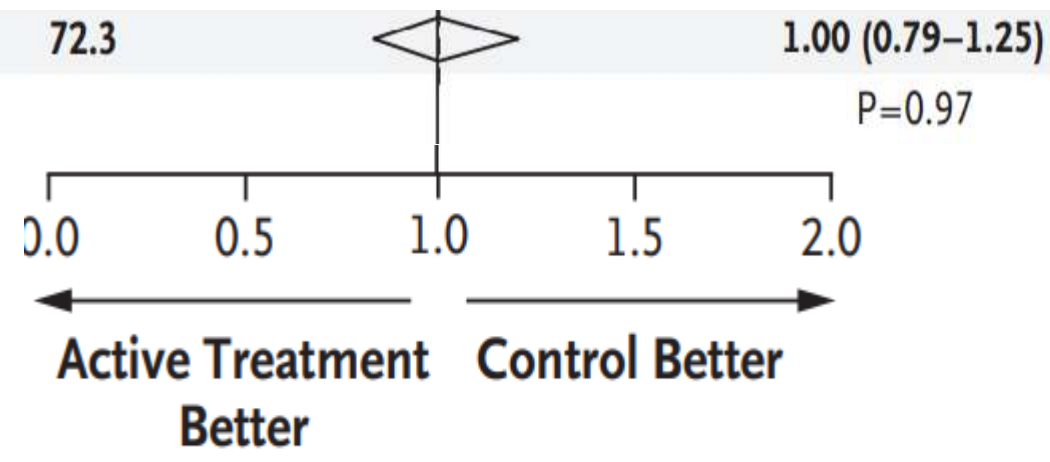
Age at entry

CONCLUSIONS

These remdesivir, hydroxychloroquine, lopinavir, and interferon regimens had little or no effect on hospitalized patients with Covid-19, as indicated by overall mortality, initiation of ventilation, and duration of hospital stay. (Funded by the World Health Organization; ISRCTN Registry number, ISRCTN83971151; ClinicalTrials.gov

Total	148/1399 (9.7)	146/1372 (10.3)	-0.4	72.3	1.00 (0.79-1.25)
-------	----------------	-----------------	------	------	------------------

Heterogeneity around total: $\chi^2_3=1.2$



Klinik Çalışmalar

Lopinavir/ritonavir

- HIV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan bir proteaz inhibitörüdür.
- Lopinavir/ritonavir SARS ve MERS salgınlarında başarı ile kullanılmıştır.
- Güncellenen meta-analizlerden birincisi lopinavir/ritonaviri önerecek veya reddedecek düzeyde kanıt bulunmadığı sonucuna varmıştır.

Klinik Çalışmalar

Lopinavir/ritonavir

- Network meta-analiz ise fark anlamlı olmamakla beraber ve düşük derecede kesinlikle lopinavir-ritonavirin ölüm üzerine olumlu etkisi olduğunu göstermiştir (risk farkı her 1000 hastada 12, 31 az ile 10 fazla sınırları içinde)
- Birleşik Krallığın ve DSÖ'nün yürüttüğü iki büyük çalışmada da lopinavir/ritonavirin etkili olabileceğine dair kanıt elde edilememiştir.

Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled open-label platform trial

Background

Lopinavir–ritonavir is a combination of two antiretroviral drugs used to treat HIV. It is also used in combination with other drugs to treat COVID-19. Lopinavir–ritonavir is a combination of two antiretroviral drugs used to treat HIV. It is also used in combination with other drugs to treat COVID-19.

Methods

In this randomised controlled trial, we compared lopinavir–ritonavir with usual care plus hydroxychloroquine. The trial was open-label and randomised. The trial was open-label and randomised.

Findings

Between 2020 April 8 and 2020 June 23, 3743 patients were recruited to the trial. 11847 patients were randomised to the trial. 11847 patients were randomised to the trial.

national studies. Here, we report the results of the RECOVERY trial.

admitted to hospital with COVID-19. We compared lopinavir–ritonavir with usual care plus hydroxychloroquine. The trial was open-label and randomised. The trial was open-label and randomised.

to receive usual care. Overall, 3743 patients were recruited to the trial. 11847 patients were randomised to the trial.

- ✓ **Randomize kontrollü açık etiketli çalışma**
- ✓ **Birleşik Krallık'ta 146 hastanede**
- ✓ **11847 hasta ---->7825 hasta randomize ediliyor**
- ✓ **Primer sonlanım: 28 günlük mortalite**
- ✓ **Sekonder sonlanım: MV ihtiyacı gelişmesi taburculuk, yatış süresi**

ELIGIBLE PATIENTS

1. Age ≥ 18 years
2. Admitted to hospital
3. Proven or suspected SARS-CoV-2 infection



No additional treatment

Lopinavir-ritonavir
400/100 mg bd PO for 10 days

Dexamethasone
6 mg od PO/IV for 10 days

Hydroxychloroquine
See protocol for dosing

Azithromycin
500 mg od PO/IV for 10 days

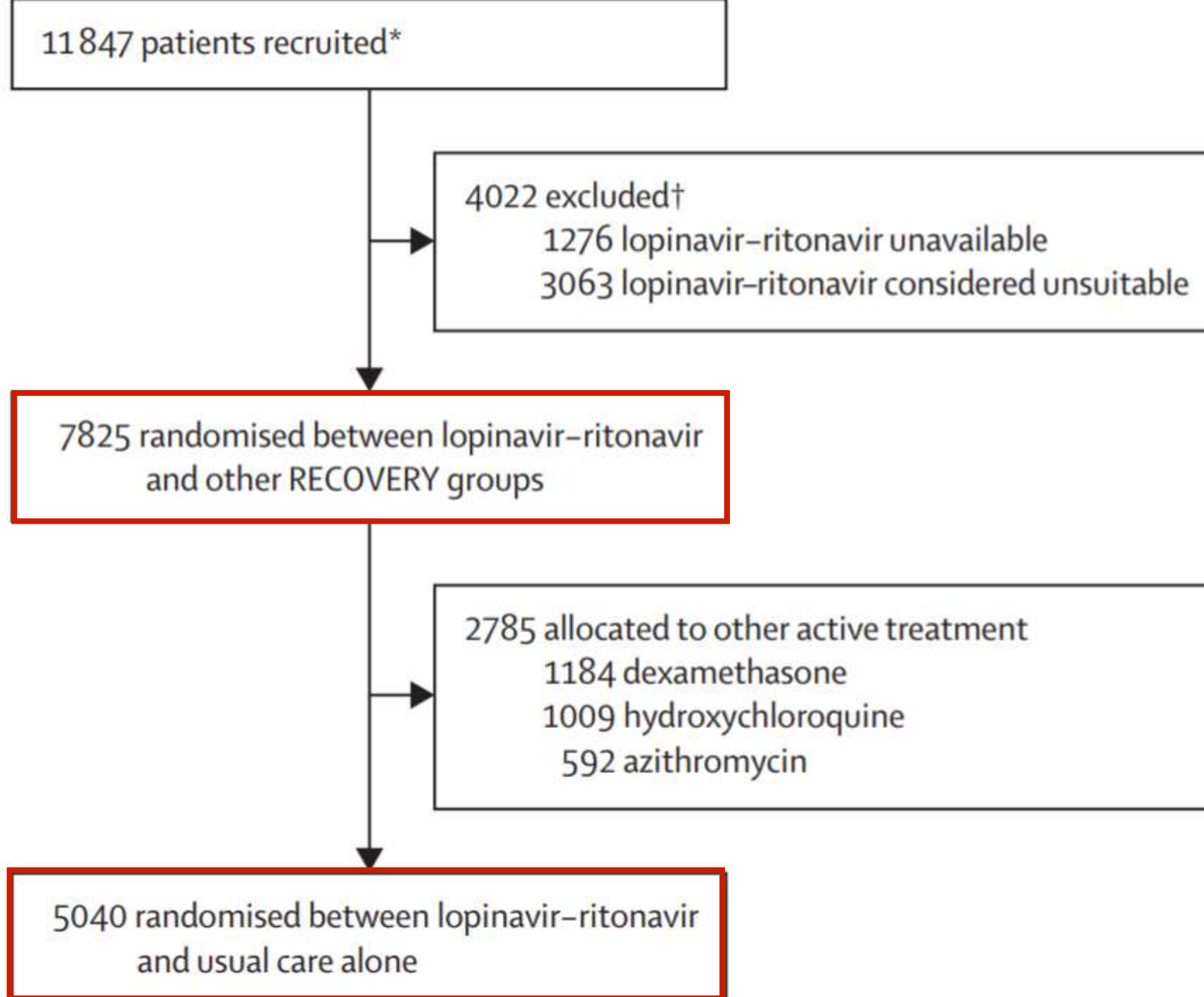


OUTCOMES

Primary: all-cause death

Secondary:

- Duration of hospitalisation
- Need for ventilation
- Need for renal replacement therapy

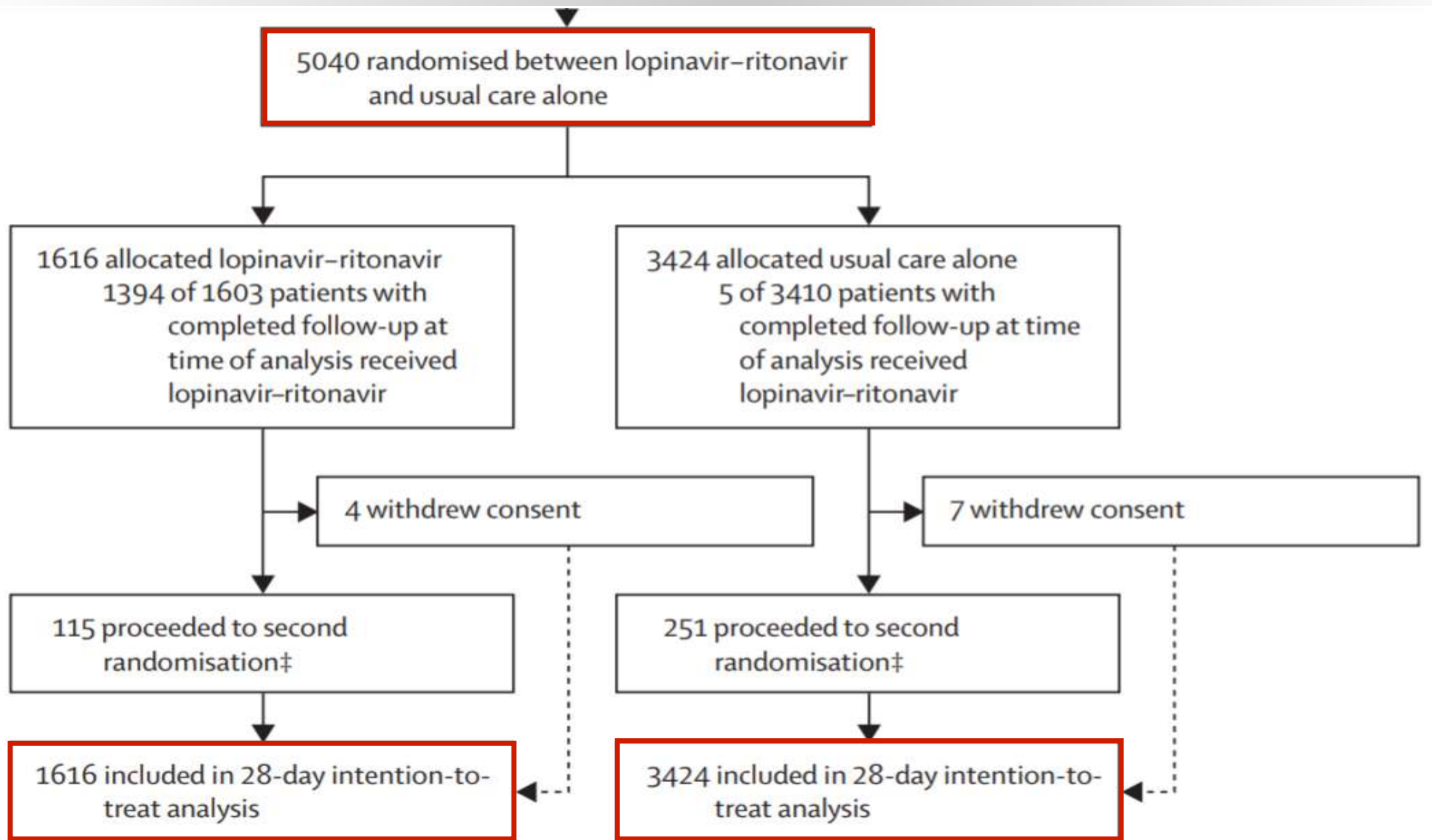


up was open for enrolment were
an was of the opinion that the patient
located to lopinavir-ritonavir and 3424
roups. The mean age of study
ad no ventilatory support, most were

roup and 3412 [$>99\%$] of 3424 patients
at least one dose ([figure 1](#); [appendix p](#)
navir. Use of azithromycin or another
p vs 862 [25%] in the usual care group),

ond randomisation and were allocated
plasma versus control (19 [1%] patients
63 sites that randomly assigned at least

e two randomised groups (374 [23%]
); [figure 2](#)). We observed similar results
ve SARS-CoV-2 test result, the result



Lopinavir-ritonavir

Usual care

Rate ratio (95% CI)

Age, years ($\chi^2=0.0$; $p=0.96$)

<70

112/920 (12%)

226/1910 (12%)



1.03 (0.82-1.30)

 ≥ 70 to <80

103/321 (32%)

212/706 (30%)



1.07 (0.84-1.36)

 ≥ 80

159/375 (42%)

329/808 (41%)



1.04 (0.86-1.27)

Sex ($\chi^2=1.4$; $p=0.24$)

Men

255/973 (26%)

508/2104 (24%)



1.10 (0.94-1.28)

Women

119/643 (19%)

259/1320 (20%)



0.94 (0.75-1.16)

Ethnicity ($\chi^2=0.3$; $p=0.57$)

White

311/1240 (25%)

634/2541 (25%)



1.00 (0.87-1.15)

Black, Asian, and minority ethnic

37/250 (15%)

82/615 (13%)



1.13 (0.76-1.68)

Days since symptom onset ($\chi^2=0.4$; $p=0.51$) ≤ 7

205/735 (28%)

396/1527 (26%)



1.08 (0.91-1.28)

>7

169/881 (19%)

365/1888 (19%)



0.99 (0.83-1.19)

Respiratory support at randomisation ($\chi^2=0.6$; $p=0.46$)

No oxygen received

71/425 (17%)

126/896 (14%)



1.21 (0.90-1.64)

Oxygen only*

279/1131 (25%)

586/2384 (25%)



1.00 (0.86-1.15)

Invasive mechanical ventilation

24/60 (40%)

55/144 (38%)



1.11 (0.67-1.82)

Baseline risk ($\chi^2=0.1$; $p=0.74$)

<30%

147/1101 (13%)

266/2266 (12%)



1.15 (0.94-1.42)

 $\geq 30\%$ to <45%

118/309 (38%)

274/695 (39%)



0.94 (0.76-1.17)

 $\geq 45\%$

109/206 (53%)

227/463 (49%)



1.11 (0.88-1.41)

All participants

374/1616 (23%)

767/3424 (22%)

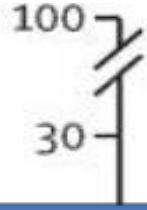
1.03 (0.91-1.17); $p=0.60$

0.5 0.75 1.0 1.5 2.0

Favours lopinavir-ritonavir Favours usual care

Table 2

Effect of allo



— Lopinavir-ritonavir
— Usual care

Prima

28-day

Secon

Discha

Receip

Inve

De

Interpr

In patients ad

progressing to invasive mechanical ventilation or death. These findings do not support the use of lopinavir-ritonavir for treatment of patients admitted to hospital with COVID-19.

- ✓ **Lopinavir/ritonavir tedavisinin;**
- ✓ **28 günlük mortalite**
- ✓ **Hastanede yatış süresi**
- ✓ **MV ihtiyacı gelişmesi**
- ✓ **Taburculuk, yatış süresi üzerine ANLAMLI ETKİSİ YOK!!!**

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to: R Siemieniuk
reed.siemieniuk@medportal.ca

<https://orcid.org/0000-0002-3725-3031>

Cite this as: *BMJ* 2020;370:m2980

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m2980>

Accepted: 2311 July December 2020
2020


Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis

Reed AC Siemieniuk,^{1,*} Jessica J Bartoszko,^{1,*} Long Ge,^{2,*} Dena Zeraatkar,^{1,*} Ariel Izcovich,³ Elena Kum,¹ Hector Pardo-Hernandez,^{4,5} Bram Rochweg,^{1,6} Francois Lamontagne,⁷ Mi Ah Han,⁸ Qin Liu,^{9,10} Arnav Agarwal,^{1,11} Thomas Agoritsas,^{1,12} Derek K Chu,^{1,6} Rachel Couban,¹³ Andrea Darzi,¹ Tahira Devji,¹


 85

Randomised trials included in this systematic review

- 4 Different doses/durations of same drug compared
- 4 No outcomes of interest reported
- 2 Data from primary authors needed
- 32 Did not meet 100 patient/20 event threshold for analysis

 43

Included in analyses

 45

Randomised trials will be included in upcoming update

	Mortality	Mechanical ventilation	Adverse events	Admission to hospital	Viral clearance at 7 days	Duration of hospital stay	ICU length of stay	Duration of mechanical ventilation	Time to symptom resolution	Time to viral clearance	Ventilator free days
Standard care*	130 per 1000	116 per 1000	15 per 1000	43 per 1000	484 per 1000	13 days	13 days	15 days	11 days	10 days	11 days
Azithromycin	6 (-40 to 62)	1 (-60 to 90)				0.4 (-2.9 to 3.9)					-1.7 (-5.1 to 1.8)
Colchicine	-106 (-129 to 42)					-1.6 (-2.8 to -0.3)**					
Corticosteroids	-17 (-34 to 1)	-29 (-54 to 1)			5 (-426 to 458)	-0.9 (-3.4 to 1.7)	-3.8 (-5.9 to -1.8)	-1.4 (-3.4 to 0.62)			2.6 (0.2 to 5.0)
Favipiravir	63 (-113 to 773)				81 (-301 to 399)						
Hydroxy-chloroquine	11 (-11 to 38)	20 (-18 to 76)	16 (-11 to 192)**	-26 (-38 to 12)**	18 (-293 to 334)	0.1 (-1.9 to 2.0)			-2.0 (-4.0 to 0.1)	-0.7 (-4.3 to 4.8)**	
Hydroxy-chloroquine + azithromycin	-48 (-103 to 66)	58 (-32 to 216)				0.6 (-1.2 to 2.4)**					

Most beneficial

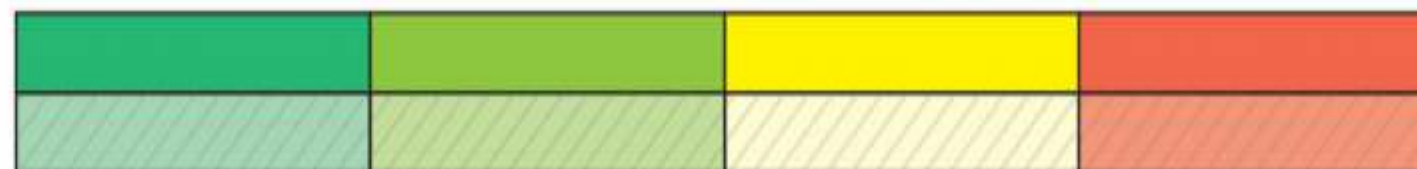
Intermediate benefit

Not different from SC

Harmful

High/moderate certainty

Low/very low certainty



What is already known on this topic

- Despite huge efforts to identify effective drug interventions for coronavirus disease 2019 (covid-19), evidence for effective treatment remains limited

What this study adds

- This living systematic review and network meta-analysis provides a comprehensive overview and assessment of the evidence published as of 21 October 2020 and will be updated periodically
- The certainty of the evidence for most interventions tested thus far is low or very low
- In patients with severe covid-19, glucocorticoids probably decrease mortality, mechanical ventilation. No other drug has compelling evidence of benefit.

Interventions for treatment of COVID-19: A living systematic review with meta-analyses and trials

So
Ka
An
Ch

1
Ho
Ho
An
Un
Ins
Ev
Ch
Un

- ✓ **33 randomize klinik çalışma- 13.312 hasta**
- ✓ **Tüm çalışmalar yüksek bias riski mevcut**


What did the researchers do and find?

- We conducted the first edition of a living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses to compare the effects of all treatment interventions for COVID-19.
- One single trial randomizing 6,425 patients showed evidence of a beneficial effect of dexamethasone versus standard care on all-cause mortality and mechanical ventilation.
- Meta-analysis of 2 trials showed evidence of a beneficial effect of remdesivir versus placebo on serious adverse events, but we found no effects on all-cause mortality or adverse events considered not serious.
- Meta-analysis of 6 trials showed evidence of a harmful effect of hydroxychloroquine on adverse events considered nonserious and did not seem to have any effect on all-cause mortality or serious adverse events.

What do these findings mean?

- No certain evidence-based treatment is currently available for COVID-19 patients.
- Dexamethasone may reduce all-cause mortality and need for mechanical ventilation in COVID-19 patients.
- Remdesivir may reduce serious adverse events in COVID-19 patients, but the clinical effects and the optimal treatment duration need confirmation.
- More high-quality, low risk of bias randomized clinical trials are urgently needed.

Interventions for treatment of COVID-19: A living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project)

Sophie Juul ^{1*}, Emil Eik Nielsen ^{1,2}, Joshua Feinberg ¹, Faiza Siddiqui¹, Caroline

Conclusions

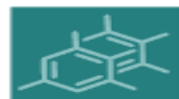
Our results show that dexamethasone and remdesivir might be beneficial for COVID-19 patients, but the certainty of the evidence was low to very low, so more trials are needed.

We can exclude the possibility of hydroxychloroquine versus standard care reducing the risk of death and serious adverse events by 20% or more. Otherwise, no evidence-based treatment for COVID-19 currently exists. This review will continuously inform best practice in treatment and clinical research of COVID-19.

Klinik Çalışmalar


Doksisiklin

- Doksisiklin SARS-CoV-2 üzerine antiviral aktivite gösterir.
- Antiviral aktivitesini Novel Splice Variants of Zinc Finger Antiviral Protein (ZAP)'leri uyararak yaptığı düşünülmektedir.
- Sitokin salınımını regüle ettiği için Dengue Kanamalı Ateşi tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır
- Doksisiklin, bu etkilerinden faydalanmak amacı ile COVID-19 tedavisinde ek ilaç olarak kullanılmaktadır.



Article

In Vitro Antiviral Activity of Doxycycline against SARS-CoV-2

Mathieu Gendrot ^{1,2,3,*} , Julien Andreani ^{3,4,*}, Priscilla Jardot ^{3,4}, Sébastien Hutter ^{2,3},

Abstract: In December 2019, a new severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2), causing coronavirus disease 2019 (COVID-19), emerged in Wuhan, China. Despite containment measures, SARS-CoV-2 spread in Asia, Southern Europe, then in America and currently in Africa. Identifying effective antiviral drugs is urgently needed. An efficient approach to drug discovery

is to evaluate whether existing approved drugs can be efficient against SARS-CoV-2. Doxycycline, which is a second-generation tetracycline with broad-spectrum antimicrobial, antimalarial and anti-inflammatory activities, showed in vitro activity on Vero E6 cells infected with a clinically isolated SARS-CoV-2 strain (IHUMI-3) with median effective concentration (EC₅₀) of 4.5 ± 2.9 μM, compatible with oral uptake and intravenous administrations. Doxycycline interacted both on SARS-CoV-2 entry and in replication after virus entry. Besides its in vitro antiviral activity against SARS-CoV-2, doxycycline has anti-inflammatory effects by decreasing the expression of various pro-inflammatory cytokines and could prevent co-infections and superinfections due to broad-spectrum antimicrobial activity. Therefore, doxycycline could be a potential partner of COVID-19 therapies. However, these

results must be taken with caution regarding the potential use in SARS-CoV-2-infected patients: it is difficult to translate in vitro study results to actual clinical treatment in patients. In vivo evaluation in animal experimental models is required to confirm the antiviral effects of doxycycline on SARS-CoV-2 and more trials of high-risk patients with moderate to severe COVID-19 infections must be initiated.

In Vitro Antiviral Activity of Doxycycline against SARS-CoV-2

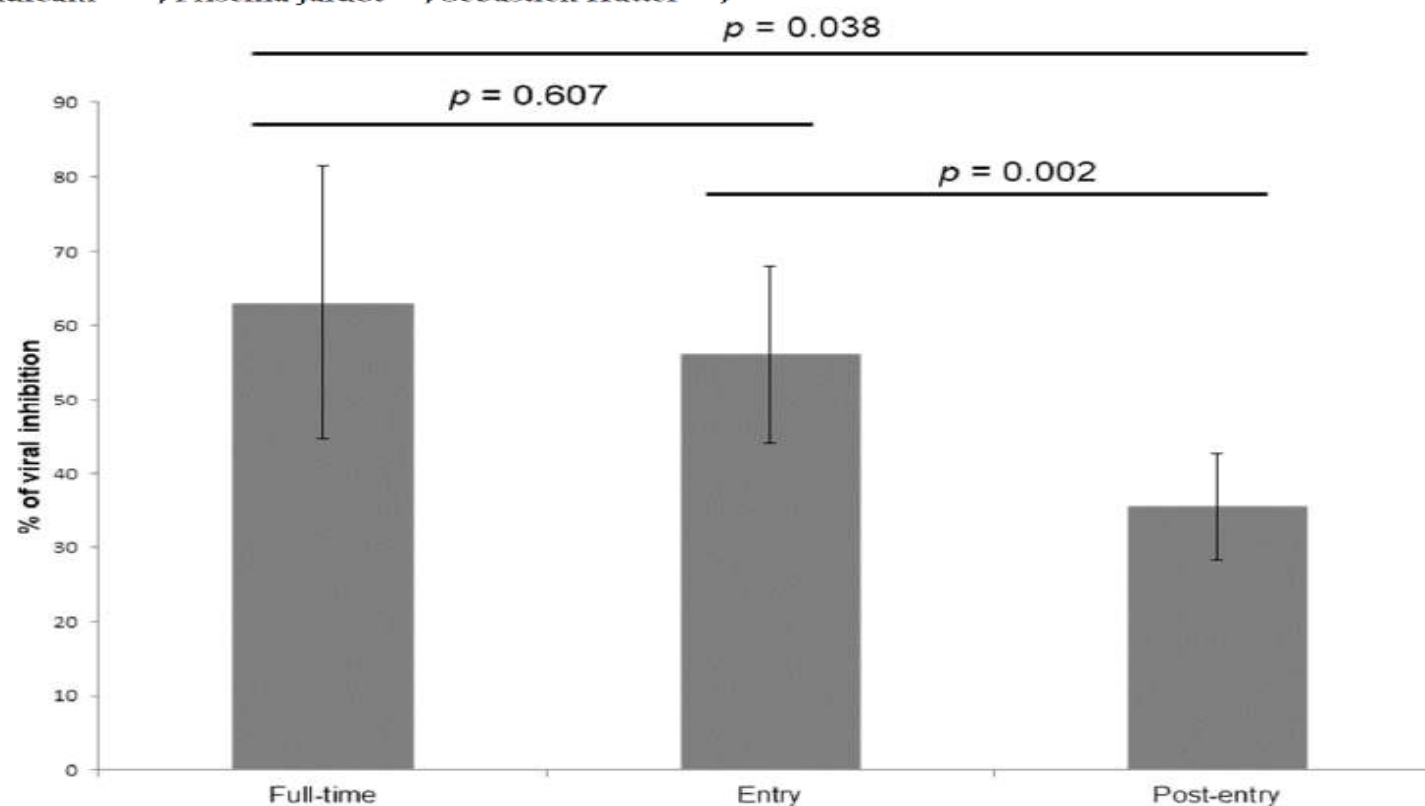
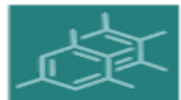

 Mathieu Gendrot ^{1,2,3,*}, Julien Andreani ^{3,4,†}, Priscilla Jardot ^{3,4}, Sébastien Hutter ^{2,3}


Figure 2. Antiviral activities of doxycycline at 5 μM against the SARS-CoV-2 IHUMI-003 strain in vitro. For full-time treatment, Vero E6 cells were pre-treated with doxycycline for 4 h and virus was then added for 48 h. For “entry” treatment, doxycycline was added to Vero E6 cells 4 h before viral infection and the virus-doxycycline mixture was replaced with fresh medium after 2 h post infection and was maintained for 46 h. For “post-entry” treatment, doxycycline was added 2 h post infection and was maintained for 46 h. Error bars represent the standard deviation of 10 experiments.

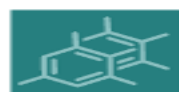


Article

In Vitro Antiviral Activity of Doxycycline against SARS-CoV-2


Mathieu Gendrot ^{1,2,3,*} , Julien Andreani ^{3,4,*}, Priscilla Jardot ^{3,4}, Sébastien Hutter ^{2,3},

Besides its antiviral activity, doxycycline has anti-inflammatory effects by decreasing the expression of various pro-inflammatory cytokines including interleukins 1 (IL-1), 6 (IL-6), and 8 (IL-8) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) by macrophages [17,52] and chemokines including monocyte chemoattractant protein 1, macrophage inflammatory protein 1 α and 1 β [53]. The immunomodulatory activity of doxycycline improved survival of septic mice with pulmonary inflammation [54]. Moreover, doxycycline is effective for the treatment of several chronic inflammatory airway diseases, including acute respiratory distress syndrome [55]. Doxycycline was the more effective tetracycline in the



Article

In Vitro Antiviral Activity of Doxycycline against SARS-CoV-2

Mathieu Gendrot ^{1,2,3,†} , Julien Andreani ^{3,4,†}, Priscilla Jardot ^{3,4}, Sébastien Hutter ^{2,3},

Early treatment with doxycycline of 100 mg a day for 7 days (per os or intravenous) in 89 high-risk patients with moderate to severe COVID-19 infections was associated with early clinical recovery, decreased hospitalization and reduced mortality [62]. Another observational study on 54 high-risk patients in 3 long term care facilities in New York revealed that the use of a combination of 100 mg of doxycycline twice a day for 7 days and 400 mg of hydroxychloroquine twice a day on the first day and daily for the next 6 days was associated with a decrease in transfer to hospital and reduced mortality [63]. Results were compared and analyzed against the data observed in a long term care facility in Washington. However, these results must be confirmed by rigorous studies. Many clinical trials on doxycycline alone or in combination to treat COVID-19 are in progress [64–66].

Klinik alışmalar

Favipiravir

- Viral RNA polimeraz inhibitörüdür.
- Asıl olarak dirençli influenza için geliştirilmiş bir moleküldür.
- Deney hayvanlarında (hamsterde) SARS CoV-2 etkinliği alışılmış ve ancak çok yüksek dozda etkili olabileceği ileri sürülmüştür.
- Randomize kontrollü bir çalışmada hastalığın birinci ve altıncı günlerinde favipiravir başlanan hastalar karşılaştırılmış ve arada bir fark bulunamamıştır.

Klinik Çalışmalar

Ivermectin

- **Ivermectin SARS CoV-2'yi in- vitro ortamda inhibe etmektedir.**
 - **İn- vivo kullanılacak dozlarda akciğerdokusunda yeterli konsantrasyona ulaşamamaktadır.**
 - **Klinik çalışmalarda tek başına kullanıldığında etkili olmadığı bildirilmektedir.**
-

Sonuç

- COVID-19 tedavisinde kullanılmakta olan ilaçlar remdesivir, lopinavir/ritonavir, hidroksiklorokin ve doksisisiklin, farmakokinetik özellikleri, in vitro etkinlikleri ve klinik çalışmaları açısından incelenmiştir.

1. Remdesivir ve lopinavir/ritonavirin in-vitro sonuçları bu iki ilacın COVID-19 tedavisinde kullanılabileceğini göstermektedir.

2. Klinik çalışmalar bu iki ilacın kullanımını destekleyecek veya reddedecek sağlam kanıtlar sunamamaktadır.

3. COVID-19 tedavisi mutlaka hastalığın evreleri göz önüne alınarak düzenlenmelidir.

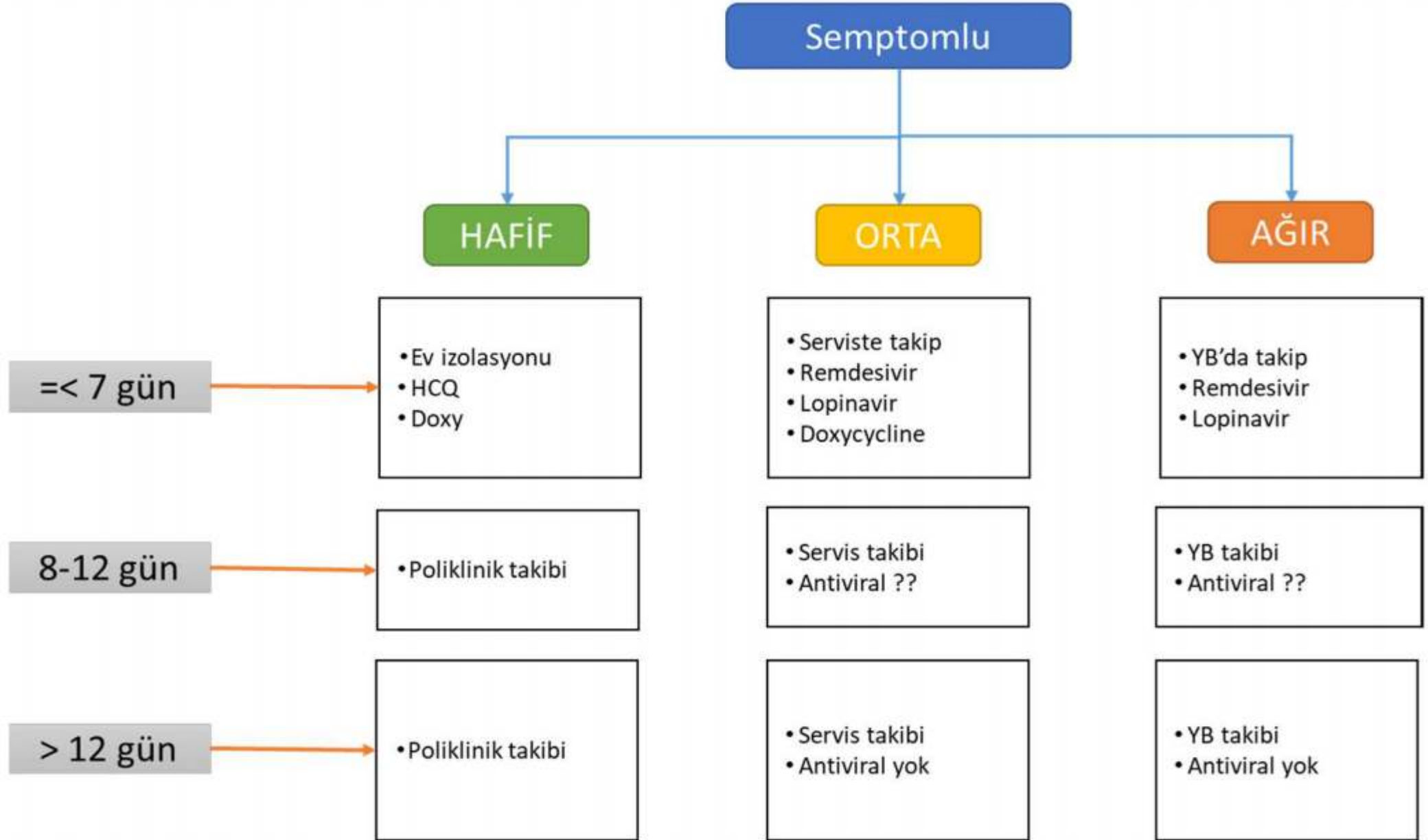
Sonuç

4. Doksisisiklin özellikle ayaktan tedavide de kullanılabilecek ucuz ve güvenli bir alternatiftir.

5. COVID-19 tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir ilaç olmadığı için tüm öneriler bilimsel bir çalışmanın parçası olarak değerlendirilmelidir.

6. Antiviral etkinlik açısından farklı mekanizmaları kullanan ilaçların birlikte ve erken kullanımı önerilebilir.

Tedavi Akış Şeması



Tanımlar

- Hafif semptomlu hasta; aşağıdaki parametrelere sahip olmayan, solunum yolu semptomları olan hastadır.
- Orta ağırlıkta semptomları olan hasta; aşağıdaki parametrelerden en az birine sahip olan hastadır
 - Ateş $\geq 38^{\circ}\text{C}$,
 - Oda havasında O₂ satürasyonu ≤ 93 mmHg ve
 - Dakika solunum sayısı < 24 olan hasta
- Ağır hasta; yüksek akım oksijen tedavisi veya non-invaziv / invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı nedeniyle yoğun bakımda takibi gerekebilecek olan hastadır.



www.tisekkurler.com