

ÇOCUKLARDA COVID-19 TEDAVİSİNDE ANTİVİRAL İLAÇLAR

ANTIVIRAL TREATMENT IN PEDIATRIC COVID-19 PATIENTS

Hakan SALMAN¹, Muhammet KÖŞKER²

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı

²Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Cite this article as: Salman H, Köşker M. Antiviral Treatment in Pediatric COVID-19 Patients. Med J SDU 2021; (özelsayı-1):133-135.

Öz

Çocuklarda COVID-19 tedavisi ile ilgili kabul edilmiş net bir protokol yoktur. Aynı zamanda erişkinler gibi nazofarengeal polimeraz zincir reaksiyon (PCR) testi pozitif her çocuk da tedavi endikasyonu oluşturmamaktadır. Çocukların altta yatan risk faktörleri, şikayetleri, fizik muayene bulguları ve laboratuvar değerlerine göre tedaviye karar verilmektedir. İlaçların gelişebilecek istenmeyen etkileri de tedaviye karar vermede önemlidir. Çocuklarda ana tedavi protokolünü destek tedavisi oluşturmaktadır. Antiviral tedavi gerekliliğine hastalık ciddiyeti, klinik seyir ve önceden mevcut risk faktörlerinin varlığı gibi durumlar belirleterek literatür eşliğinde karar verilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Antiviral; COVID-19; tedavi.

Abstract

There is no exact protocol that everyone agrees on the treatment of Covid 19 in children. Also, like adults, not every child with a positive nasopharyngeal polymerase chain reaction (PCR) test is an indication for treatment. The treatment is decided according to the children's underlying risk factors, complaints, findings of physical examination and laboratory values. Possible side effects of drugs should also be considered when making a treatment decision. Supportive treatment is the main treatment protocol in children. The necessity of antiviral treatment should be decided in the light of the literature by determining the conditions such as disease severity, clinical course, presence of underlying disease.

Keywords: Antiviral; COVID-19; treatment.

Öz

Tüm dünyayı derinden etkileyen COVID-19 pandemisi özellikle kronik hastalığı olan ve yaşlı bireylerin ölümüyle sonuçlanan bir salgın haline gelmiştir. Erişkinlerde tedavi protokolleri dünya çapında hazırlanmasına rağmen çocuk hastalarda COVID-19 enfeksiyonu ile ilgili tedaviye yönelik net yazık ki net bir protokol yoktur. Çocuk hastalarda ağır klinik bulgular

ve ölüm nadir olarak bildirilmiştir. Bu nedenlerle her çocuğun tedavisinin bireysel olarak değerlendirilmesi önerilmektedir. Çocukların hastane yatışına ihtiyaç duyup duymayacağına karar verirken çocuğun klinik görünümünü, destekleyici bakım gereksinimini, altta yatan tıbbi koşulları ve bakıcıların çocuğa evde bakma becerisi göz önünde bulundurulmalıdır. Çocukların fizik muayeneleri ve laboratuvar değerlerine göre karar verilmelidir. Erişkin hastalardaki gibi her

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: salmanhakan983@yahoo.com.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 03.04.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 06.04.2021

ORCID IDs of the authors: H.S. 0000-0002-4973-0122; M.K. 0000-0001-5004-3656

COVID-19 tanı testi pozitif saptanan çocukta tedavi gerekli değildir. Çocuklarda ilaçların gelişebilecek istenmeyen etkileri de tedaviye karar vermede önemlidir. Çocuklarda ana tedavi protokolü destek tedavisi, komplikasyonların önlenmesi ve yönetimini içerir. Oksijen saturasyonu, solunum destek ihtiyacı ve sıvı elektrolit dengesi belirlenerek desteğinin sağlanması, gereklilik halinde bakteriyel enfeksiyonlar açısından olası etkene yönelik antibiyotik uygulanması, hemodinamik instabilite durumunda vasopressör tedavi ve tromboprolaksi tedavinin ana unsurlarıdır. Antiviral tedavi verilme aşamasında mevcut durumun ciddiyeti, klinik seyir ve olası risk faktörlerinin varlığı gibi durumlar belirlenerek antiviral tedavi seçiminde hastaya göre literatür eşliğinde karar verilmelidir (1). Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) COVID-19'lu çocuk tedavisinde destek tedaviye ek olarak ağır vakalarda remdesiviri ve solunum sıkıntısı ön planda olanlarda ek olarak deksametazon tedavisini önermektedir (2).

Çocuklarda Antiviral Tedavi

Çocuklarda antiviral tedavi vaka bazında değerlendirilmelidir. Antiviral tedaviyi kullanma kararı; hastalığın ciddiyeti, klinik seyir, ilacın mevcut etkililik kanıtları ve hastalığın ilerleme riskini artırabilecek altta yatan koşullara göre kişiselleştirilmelidir. Antiviral tedavinin etkinliği ve güvenliği ile ilgili çalışmalar ağırlıklı olarak yetişkinlerde yapılmıştır. Çocuklarda kanıtlanmamış faydalarına rağmen şiddetli veya kritik COVID-19'u olan çocuklar için antiviral tedavi önerilmektedir (3).

Remdesivir

Remdesivir aktive olduğunda viral RNA polimeraza bağlanan ve RNA zinciri erken sonlanmasına neden olan bir nükleozid analogu ön ilaçtır. 2017 yılında Ebola tedavisi için geliştirilmiştir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) remdesivirin yalnızca tamamlayıcı oksijen, invazif veya noninvazif mekanik ventilasyon ihtiyacı veya ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) gerektiren hastalarda kullanımına izin verdiğinden, solunum desteği gereksinimi ilacın kullanımında birincil belirleyicidir. Asemptomatik, hafif veya orta derecede COVID-19'u olan ayakta tedavi gören ve hastanede yatan hastaların yalnızca destekleyici bakımla yönetilmesi önerilmektedir. FDA şiddetli veya kritik COVID-19'u olan yetişkinler ve çocuklar için 1 Mayıs 2020'de remdesivir için acil kullanım onayı vermiştir (4). COVID-19'lu çocuklar için remdesivirin faydalarına ilişkin veriler eksik olsa da, diğer antiviral ajanlara tercih edilir çünkü yetişkin hastalardaki randomize çalışmalardan ve vaka serilerinden elde edilen veriler, iyileşme süresini kısalttığını göstermekte olup (özellikle kritik hastalığı olmayan hastalarda) iyi tolere edildiği görülmektedir. Remdesivir tedariği

konusunda sıkıntı olduğunda kritik hastalığı olanlardan ziyade şiddetli hastalar için önceliklendirilmelidir. Normal tedavi süresi ciddi hastalığı olan çocuklar için 5 güne kadardır; 5 günden sonra iyileşmeyen kritik hastalığı olan çocuklar için süre 10 güne kadar uzatılabilir.

Kullanım Dozu:

- 3.5-40 kg arasında: 1. günde 5 mg / kg IV yükleme dozu, ardından sadece her 24 saatte bir 2.5 mg / kg IV liyofilize toz
- ≥ 40 kg: 1. günde 200 mg IV yükleme dozu, ardından her 24 saatte 100 mg IV; liyofilize toz veya çözelti kullanılabilir.

Böbrek Yetmezliğinde Kullanım:

> 28 günlük, eGFR (glomerüler filtrasyon hızı) <30 mL/dak olan hastalar veya serum kreatinini ≥ 1 mg/dL olan term yenidoğanlarda (7 ila 28 gün), yararları risklere ağır basmadığı sürece önerilmemektedir; eGFR > 30 mL/dak olan hastalar için doz ayarlaması yapılmamıştır (5).

Remdesivir, hidroksiklorokin veya klorokin ile birlikte uygulanmamalıdır çünkü birlikte uygulama remdesivirin antiviral aktivitesini azaltabilir. Remdesivir'in bildirilen yan etkileri mide bulantısı, kusma ve transaminaz yükselmelerini içerir (6).

Baricitinib

Baricitinib, romatoid artrit tedavisinde kullanılan bir Janus kinaz inhibitörüdür. İmmünomodülatör etkilerine ek olarak viral girişi engelleyerek antiviral etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. 18 yaş ve üzerindeki hastalarda yapılan çalışmalarda remdesivire baricitinib eklenmesinin, enfeksiyon oranlarında artış olmadan iyileşme süresini kısalttığı, venöz tromboembolizm veya diğer yan etkileri arttırmadığı görülmüştür (7).

FDA tarafından yayınlanan remdesivir ile birlikte baricitinib kombinasyonu acil kullanım yetkisine rağmen; 2 yaşından büyük COVID-19 ile hastanede yatan, oksijen veya solunum desteği gerektiren çocuklarda bu kombinasyon tedavisinin kullanımının yararları ve riskleri hakkında sınırlı bilgi mevcuttur. İdeal olarak bir klinik araştırma bağlamında kullanılması önerilmektedir (8).

Hidroksiklorokin

Hidroksiklorokin antiviral aktivitesinin kesin mekanizması belirsiz olmasına rağmen; hücre içine giriş için gerekli endozomların pH'ını artırarak insan hücrelerine viral girişin inhibisyonu, antiinflamatuvar, im-

münomodülatör etkiler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 reseptörünün glikosilasyonunun inhibisyonu gibi mekanizmalardan bahsedilmektedir (9). Klorokin ve hidroksiklorokin salgının başlangıcında tüm dünyada yaygın olarak kullanılmış olsa da belirgin yararı olmadığı ve toksisite potansiyeli yüksek olduğu için hastanede yatan hastalarda kullanılması önerilmektedir. Haziran 2020'de FDA ciddi COVID-19 hastalarında bu ajanlar için acil kullanım iznini iptal etmiştir. Bilinen ve potansiyel risklerinin artık faydalarından daha ağır bastığına dikkat çekilmiştir. QTc uzaması ve aritmiler dahil olmak üzere hidroksiklorokin ve klorokin potansiyel toksisitesi mevcuttur. Altta yatan QTc anormallikleri olan ve hidroksiklorokin ile ciddi ilaç etkileşim potansiyeli olan diğer ilaçlara ihtiyaç duyan çocuklarda hidroksiklorokin kullanımından kaçınılmalıdır (10).

Lopinavir/Ritonavir

İnsan immün yetmezlik virüsünün (HIV) tedavisi için FDA tarafından onaylanmış bir proteaz inhibitörü olan lopinavir-ritonavirin rutin kullanımı, etkinliği olmadığı ve olumsuz farmakodinamiğe sahip olduğu için önerilmemektedir. SARS-CoV2'ye karşı in vitro aktiviteye sahip olmasına rağmen, lopinavir-ritonavirin EC50'ye yakın plazma seviyelerine ulaşamadığı görülmektedir. Özellikle gastrointestinal etkiler olmak üzere yan etkilerinin yüksek prevalansı ve ayrıca uzun süreli sitokrom P4503A inhibisyonundan dolayı ilaç-ilaç etkileşimleri de olmaktadır (11). COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastaların randomize çalışmasında, lopinavir-ritonavir mortaliteyi veya mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltmamıştır. Ayrıca hastaneden taburcu olma oranlarını da iyileştirmemiştir. Lopinavir-ritonavirin ciddi olmayan ve ayakta tedavi gören hastalarda bir rolü olup olmadığı belirsizdir. Sadece ayakta tedavi gören hastalarda klinik araştırma bağlamında kullanılmasını önerilmektedir (12).

Favipravir

Favipiravir bazı Asya ülkelerinde influenza tedavisi için ve Hindistan'da hafif COVID-19 tedavisi için kullanılan bir RNA polimeraz inhibitörüdür. Amerika Birleşik Devletleri ve başka yerlerde COVID-19 tedavisi için klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir. Rusya'daki (13) ve Çin'deki (14) ilk denemeler bir miktar faydalı olduğunu göstermiştir. Ancak bu çalışmalarda immünomodülatör ajanlar gibi diğer tedaviler uygulandığından, sonuçlar bu faktörler dikkate alınarak yorumlanmalıdır. COVID-19 tedavisi için çocuk yaş grubunda henüz kullanım önerisi bulunmamasına rağmen ülkemizde çocuk hasta yönetiminde 15 yaş üstü kullanımına yer verilmiş olup bu yaş altı kullanım için endikasyon dışı ilaç kullanım onayı alınması gerekmektedir.

Sonuç

Çocuklarda ana tedavi protokolü destek tedavisi, komplikasyonların önlenmesi ve yönetimini içerir. Antiviral tedavi gerekliliğine hastalık ciddiyeti, klinik seyir ve mevcut risk faktörleri varlığı belirlenerek, ilaçların mevcut istenmeyen etkileri de göz önüne alınarak literatür eşliğinde karar verilmelidir. Her çocuğun tedavisinin bireysel olarak değerlendirilmesi önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Sankar J, Dhochak N, Kabra SK, Lodha R. COVID-19 in Children: Clinical Approach and Management. *Indian J Pediatr.* 2020 Jun;87(6):433-442. doi: 10.1007/s12098-020-03292-1.
2. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/pediatric-hcp.html>
3. Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, et al. Multicenter Interim Guidance on Use of Antivirals for Children With Coronavirus Disease 2019/Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2021; 10:34.
4. FDA emergency use authorization for remdesivir. Available at: <https://www.fda.gov/media/137564/download>. Accessed August 22, 2020.
5. Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, Jones SB, James SH, Pininti SG et al. Multicenter Interim Guidance on Use of Antivirals for Children With Coronavirus Disease 2019/Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 2021;10(1):34-48, <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa115>
6. US Food and Drug Administration. Remdesivir by Gilead Sciences: FDA Warns of newly discovered potential drug interaction that may reduce effectiveness of treatment. Available at: <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/remdesivir-gilead-sciences-fda-warns-newly-discovered-potential-drug-interaction-may-reduce> (Accessed on June 15, 2020).
7. Fact sheet for healthcare providers: Emergency use authorization (EUA) of baricitinib. <https://www.fda.gov/media/143823/download> (Accessed on November 20, 2020).
8. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384:795.
9. Al-Bari MA. Chloroquine analogues in drug discovery: new directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70:1608.
10. US Food and Drug Administration (FDA). FDA News Release. Coronavirus (COVID-19) update: FDA revokes emergency use authorization for chloroquine and hydroxychloroquine www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and (Accessed on June 15, 2020).
11. Schoergenhofer C, Jilma B, Stimpfl T, et al. Pharmacokinetics of Lopinavir and Ritonavir in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Ann Intern Med* 2020; 173:670.
12. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2020.
13. 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.
14. Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering* 2020.