



KORONAVİRÜS HASTALIĞI (COVID-19) TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

DRUGS USED IN THE TREATMENT OF CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19)

✉ Oğuz Mutlu^{1*}, İbrahim Uygun¹, Faruk Erden¹¹Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

ORCID iD: Oğuz Mutlu: 0000-0003-0952-0742; İbrahim Uygun: 0000-0002-8786-1449; Faruk Erden: 0000-0002-2542-5158

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Oğuz Mutlu e-posta / e-mail: oguzmutlu@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 09.07.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 01.10.2020

Yayın Tarihi / Published: 02.10.2020

Öz

SARS-CoV-2 virüsü Aralık 2019'da ortaya çıkmış ve başlangıçta Çin, Japonya ve Güney Kore olmak üzere tüm dünyada hızlıca yayılmıştır. Bilim insanları virüse spesifik antiviral bulmak için çabalamaktadır. Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) tedavisinde hidroklorokin, azitromisin, favipiravir, remdesivir, lopinavir/ritonavir gibi ilaçlar denenmektedir. Dünyada bu ilaçlar halen klinik çalışmalardan geçmektedir, bazı umut veren sonuçlara ulaşılmıştır. Bu makalede SARS-CoV-2'ye karşı güçlü etkinliği olan ilaçlar özetlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, pnömoni, SARS-CoV-2, ilaç

Abstract

SARS-CoV-2 virus appeared in December 2019 and at the beginning spread in China, Japan, and South Korea, then all around the world. Scientists are trying to find specific antiviral to the virus. Hydroxychloroquine, azithromycin, favipiravir, remdesivir, lopinavir/ritonavir tried to be used in the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). These drugs are still in clinical trials in the world and there are some promising results. Drugs having efficacy against SARS-CoV-2 are summarised in this article.

Keywords: COVID-19, pneumonia, SARS-CoV-2, drug

Giriş

SARS-CoV-2 virüsü Aralık 2019'da ortaya çıkmış ve başta Çin, Japonya ve Güney Kore olmak üzere dünyada hızla yayılmıştır. Koronavirüs hastalığında (COVID-19) görülen yaygın semptomlar arasında ateş, öksürük ve nefes darlığı yer almaktadır. Kas ağrıları, balgam üretimi ve boğaz ağrısı ise daha az yaygın görülen belirtileri oluştururlar. Vakaların çoğu hafif semptomlara sahip olsa da bazı hastalarda şiddetli zatürre ve çoklu organ yetmezliği meydana gelebilir. Araştırma ve deneysel tedaviler, aşı geliştirme, eski antiviral ilaçların kullanımı, pasif bağışıklama ve sitokin fırtınası önlemeyi içerir. Bilim adamları bu hastalığın tedavisinde ilaç bulmak için çalışmaktadır. Yapılan çalışmalarda COVID-19'a karşı etkinliği olabilecek doğal ürünler, geleneksel Çin ilaçları ve batı ilaçlarını içeren 30'un üzerinde ilaç belirlenmiştir. Bu ilaçlardan bazıları klinik çalışmalarda çabucak test edilmiş ve COVID-19'a karşı ön etkinliği gösterilmiştir. İnterferon α (IFN- α), lopinavir/ritonavir, klorokin fosfat, ribavirin ve arbidol'u içeren antiviraller Çin Cumhuriyeti Ulusal Sağlık Komitesi tarafından yeni koronavirüsle indüklenen pnömoninin önlenmesi, teşhisi ve tedavisini içeren kılavuzun son baskısında yayınlanmıştır.¹

Halen COVID-19 için spesifik etkili bir antiviral tedavi bulunamamıştır. COVID-19 hastalarının çoğunda hafif veya orta derecede seyir olmasına rağmen, % 5-10'a kadar şiddetli, potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir seyir olabilir ve etkili ilaçlara acilen ihtiyaç vardır. Optimize edilmiş destekleyici bakım, tedavinin temel dayanağı olmaya devam etmektedir. COVID-19 için klinik özellikler, tedavi seçenekleri ve sonuçlarla ilgili hemen her saat yeni veriler ortaya çıktığından, hasta bakımı yapan doktorlar bu konuda kendilerini güncel tutmalıdır. Bununla ilgili şu anda 300'den fazla klinik çalışma devam etmektedir ve bazıları önümüzdeki birkaç ay içinde yayınlanacaktır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), remdesivir, hidroksiklorokin / klorokin ve lopinavir-ritonavirin etkinliğinin daha da iyi değerlendirilmesi için COVID-19 tedavilerinde "Dayanışma Denemesi Yürütme Grubu" olarak klinik denemeleri başlatmıştır. Diğer antiviral ve immünomodülatör ajanlar COVID-19 için farklı değerlendirme aşamalarında. Uluslararası klinik araştırmaların bir kaydı DSÖ web sitesinde ve ClinicalTrials.gov'da bulunabilir.

Şu anda, çoğu tedavinin yararlarının zararlarından daha ağır olup olmadığı belirlenmemektedir. Bu sebeple hastaların COVID-19 ile ilgili çeşitli tedavilerinin, etkinliği ve güvenliği konusunda ihtiyaç duyulan, kanıt sağlayacak sürekli çalışmalara alınması şiddetle tavsiye edilmektedir.² Randomize klinik çalışmalar kullanılmadığı sürece, antivirallerin COVID-19 tedavisi için etkili veya güvenli olduğu kanıtlanamayacaktır. 2014 Ebola salgınında, 30,000'e yakın kişi Ebola viral hastalığına yakalanmış ve bu virüse karşı klorokin, hidroksiklorokin, favipiravir, brincidofovir, monoklonal antikorlar ve iyileşen hastaların plazması dahil olmak üzere çok sayıda tedavi test edilmiştir. Etkilenen hastalara verilen çok sayıda terapötik uygulama ile amaç; hangisinin Ebola'ya karşı daha etkili olduğunu belirlemektir. Sonuçta hiçbirinin etkili veya güvenli olduğu kanıtlanamamıştır, çünkü neredeyse tüm çalışmalar eşzamanlı kontroller olmadan tek gruplu uygulamalarla gerçekleştirilmiştir. Bu da etkinlik veya güvenlikle ilgili kesin sonuçlara ulaşmayı engellemiştir.³

COVID-19'lu hastaların büyük çoğunluğu muhtemelen herhangi bir tedavi almadan da iyileşecektir, bu nedenle

aslında çoğu durumda antiviral tedavi gerekli değildir. Bununla beraber hastalık ağırlaşana kadar tedaviye başlamadan beklemek, hastalığın seyrinin değiştirilebilir olduğu erken dönem tedavi fırsatını kaçırmamıza sebep olabilir. Antiviral tedavinin, hem influenzada⁴ hem de SARS'ta (ağır akut solunum yolu yetersizliği sendromu)⁵ hastalık seyrinde daha erken başlatıldığında yarar sağladığı bilinmektedir. Hastaların kötüye giden semptomlarının belirlenmesi, antiviral tedaviden kimin yararlanıp yararlanamayacağını tahmin edilmesine faydalı olacaktır. COVID-19 hastaları için özellikle olumsuz gözükten semptomların öngörülmesi, antiviral tedaviye mümkün olan en kısa sürede başlanması için mantıklı bir yaklaşım olacaktır.

COVID-19 hastaları için antiviral ilaçların kombine kullanımı sırasında, güncel bilgiler ve duruma göre; olumsuz ilaç reaksiyonları ve ilaç-ilaç etkileşimleri yönünden her zaman dikkatli olunmalıdır. Randomize kontrollü çalışmalar yoluyla COVID-19 için etkili bir antiviral tedavi bulmaya ihtiyaç duyulmasına rağmen, şu anda tüm dünyada *in vitro* kanıtlara veya gözlemsel çalışmalara dayanan bazı ajanlar kullanılmaktadır. Türkiye'de ve dünyada klorokin, hidroksiklorokin, lopinavir/ritonavir, favipiravir ve remdesivir gibi en sık kullanılan ajanlar burada incelenecektir. Nitazoksanit ve ivermektin de yakın zamanda SARS-CoV-2'ye karşı *in vitro* bir aktiviteye sahip oldukları ve diğer bazı insan enfeksiyonlarının tedavisi için lisanslandığından bu incelemeye dahil edilmiştir.

In vitro Ağırlıklı Çalışmalar

Çin'de koronavirüs tedavisine klorokin fosfat ve arbidol klinik çalışmaların ön çalışmalarına dayanarak dahil edilmiştir.⁶ IFN- α uygulanmasının spesifik metodu erişkinlerde günde 2 kere 5 milyon U dozunda buhar inhalasyonudur (ve 2 mL steril su enjeksiyonu). Lopinavir/ritonavir dozu erişkinlerde günde 2 kere 400 mg/100 mg'dır. Ribavirin erişkinlerde intravenöz infüzyon şeklinde 500 mg dozunda günde 2-3 kere IFN- α veya lopinavir/ritonavir ile kombine edilerek uygulanmalıdır. Klorokin fosfat erişkinlerde oral olarak 500 mg dozunda (klorokin için 300 mg) günde 2 kere uygulanır. Arbidol erişkinlerde günde 3 kere 200 mg dozunda oral olarak uygulanır. Tedavi süresi 10 günden fazla değildir.

IFN- α genellikle hepatit tedavisinde kullanılan geniş spektrumlu bir antiviraldir, ayrıca SARS-CoV üremesini *in vitro* olarak inhibe ettiği raporlanmıştır.⁷ Lopinavir/ritonavir HIV-1 (insan immünyetersizlik virüsü) ile enfekte olmuş erişkin ve 14 gün üzerindeki çocukları tedavi etmek için diğer tedavilerle birlikte kullanılan bir tedavidir.⁸ Chu ve ark. lopinavir/ritonavir'in *in vitro* ve klinik çalışmalarda anti-SARS-CoV aktivitesine sahip olduğunu bulmuşlardır.⁹ Ribavirin geniş spektrumlu antiviral etkileri olan bir nükleozid analogudur. Yapılan bir çalışmada şiddetli akut solunum yetmezliği sendromu (SARS) olan 111 hasta ribavirin monoterapisi ile tedavi edilirken, 41 hasta lopinavir/ritonavir ve ribavirin kombine tedavisi ile tedavi edilmiş; kombine tedavi alan hastalarda daha az akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve ölüm riski görülmüştür.⁹ Klorokin 2006'da potansiyel geniş spektrumlu antiviral özelliklere sahip olduğu gösterilmiş yaygın olarak kullanılan bir sıtma ilacıdır.¹⁰ Klorokin yarı maksimal etkin konsantrasyonu (EC50) 1,13 μ M ve yarı-sitotoksik konsantrasyonu (CC50) 100 μ M'dan büyük

olacak şekilde SARS-CoV-2 enfeksiyonunu düşük-mikromolar konsantrasyonda bloke eden bir ilaçtır.¹¹ Arbidol grip virüsü tedavisinde kullanılabilen bir antiviraldir. Yapılan bir çalışma arbidol'un SARS-CoV-2 enfeksiyonunu *in vitro* 10-30 µM konsantrasyonda etkili şekilde inhibe edebildiğini göstermiştir.¹²

Kılavuzda mevcut yukarıdaki ilaçlar yanında, favipiravir dikkat çekmektedir. Favipiravir Çin'de 15 Şubat 2020'de yeni influenza tedavisinde onaylanmıştır. Bu ilaç COVID-19 tedavisinde şu anda klinik denemelerden geçmektedir. Favipiravir yeni bir RNA-bağımlı RNA polimeraz (RdRp) inhibitörüdür. Anti-influenza aktivitesine ek olarak, favipiravir flavi-, alpha, filo-, bunya-, arena-, noro-, ve diğer RNA virüslerinin çoğalmasını durdurma yeteneğine sahiptir.¹³ Favipiravir hücrelerde aktif fosforibozile formuna dönüşür (favipiravir-RTP) ve viral RNA polimeraz tarafından substrat olarak algılanır ve böylece RNA polimeraz aktivitesini inhibe eder.¹⁴ Bu yüzden favipiravir bir RNA virüsü olan SARS-CoV-2 karşısında potansiyel antiviral etkiye sahip olabilir. 14 Şubat'ta, Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Klinik Tıbbi Araştırma Merkezi ve Shenzhen'in 3. Kişiler Hastanesi tarafından COVID-19 tedavisinde favipiravir için klinik denemeye başlanmıştır ve olumlu sonuçlar alınmıştır. Deney grubu ve kontrol grubu olmak üzere 80 hasta üzerinde yapılan ilk çalışmalarda () favipiravir, lopinavir/ritonavir'e göre daha fazla antiviral etki göstermiştir.¹⁵ Favipiravir tedavi grubunda belirgin yan etkiler gözlenmemiş, hatta lopinavir/ritonavir grubuna göre belirgin olarak daha az yan etki görülmüştür.¹⁵

Remdesivir COVID-19 tedavisinde diğer bir potansiyel ilaçtır. Remdesivir bir nükleozid analogudur ve geniş spektrumlu bir antiviraldir. Hayvan deneyleri¹⁶ remdesivir'in MERS-CoV ile enfekte farelerin akciğer dokusunda virüs depolanmasını etkin şekilde azalttığını, akciğer fonksiyonunu düzelttiğini ve akciğer dokusunda patolojik hasarı azalttığını göstermiştir. Wang ve ark. remdesivir'in düşük mikromolar konsantrasyonlarda SARS-CoV-2 enfeksiyonunu güçlü şekilde bloke ettiğini göstermiştir.¹¹ Holshue ve ark. remdesivir'in Amerika'da COVID-19'lu hastaların tedavisinde umut verici sonuçlar gösterdiğini yayınlamıştır.¹⁷ COVID-19'lu hastalarda ilacın etkin ve güvenilir olduğunu değerlendirmek için, 5 Şubat 2020'de Çin'de randomize, plasebo kontrollü, çift kör, çok merkezli, faz 3 klinik denemelere başlanmıştır.^{18,19}

Çalışmalar yine COVID-19 tedavisinde başka ilaçların da etkili olabileceğini göstermiştir. Bu ilaçlardan biri ikinci jenerasyon HIV-1 proteaz inhibitörü olan darunavir'dir. 4 Şubat 2020'de, Çin'deki araştırmacılar darunavir'in *in vitro* olarak SARS-CoV-2 enfeksiyonunu inhibe ettiğini duyurmuşlardır.¹² Hücresel çalışmalar, darunavirin viral çoğalmayı *in vitro* olarak 300 µM konsantrasyonda anlamlı şekilde inhibe ettiğini ve bu etkinliğin tedavi almayan gruba göre 280 kat fazla olduğunu göstermiştir.¹²

Diğer potansiyel ilaçlar tip II transmembran serin proteaz (TMSPSS2) inhibitörlerini ve BCR-ABL kinaz inhibitörü imatinib'i içermektedir. Hoffmann ve ark. SARS-CoV-2'nin hedef hücrelere girmek için SARS-CoV reseptörü, ACE₂ ve hücresel proteaz TMPRSS₂'yi kullandığını belirlemiştir. Bir TMPRSS₂ inhibitörü girişi engelleyecek ve tedavi seçeneği olacaktır.²⁰ Imatinib'in anti-koronal aktivitesi vironların endozomal membrana füzyonunu inhibe etmesine bağlıdır.²¹

COVID-19 Tedavisinde Kullanılan Başlıca İlaçlar:

1. Klorokin (CQ), Hidroksiklorokin (HCQ)

Klorokin, FDA tarafından korona virüs tedavi etmek için onaylanmamıştır. Diğer taraftan, FDA COVID-19 tedavisi ve önlenmesi için henüz herhangi bir terapötik ajan veya ilaç için onay vermemiştir. Ancak, başka hastalıkların tedavisinde kullanılan klorokin için hekimlere gerekli gördükleri durumlarda endikasyon-dışı kullanımı için reçete etmelerine izin verilmiş, fakat koronavirüs açısından etkinliği ve güvenliğinin kanıtlanmadığı belirtilmiştir.

ABD Başkanı TRUMP'dan sonra toplantıda söz alan FDA komiseri, Dr. Stephen HAHN, klorokinin koronavirüs hastalarında kullanımıyla ilgili büyük bir klinik çalışmanın yapılmaya başlandığını söylemiştir. FDA tarafından yapılan açıklamada; klorokinin hastalığın yayılmasını azaltmada yardımcı olabileceği, hafif ve orta dereceli hastalarda virüsün çoğalmasının yanı sıra semptomların süresini kısaltmak için kullanımının, hükümet ve akademik çevrelerin birlikte çalışması ile araştırıldığı belirtilmiştir. Ayrıca Dr. Stephen HAHN, korona virüs durumunun acil olmasına rağmen, bu çalışmaların şart olduğunu vurgulamıştır.

Klorokin türevi bir ilaç olan hidroksiklorokin (HCQ) etki mekanizması hem polimeraz enzim inhibisyonudur, fagolizozomun PH sınıfını artırarak virus ile hücre reseptörlerinin glikosilasyonuna müdahale ederek birleşmeyi engeller. Hidroksiklorokin'in SARS-CoV-2'nin *in vitro* ortamda replikasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Hidroksiklorokin ilaç-ilaç etkileşimi düşük, kısa süreli kullanım için ucuz ve güvenilir bir ilaçtır. COVID 19 tedavisinde etkili olduğu net bilinmemekle beraber bu risk alınabilir görünmektedir. Yan etkileri orta derecede bulantı ve diyare, QTc uzaması ve 5 yıldan uzun kullanımda retinopati olasılığıdır. Dozlamı, ilk gün 2 x 400 mg, devam eden günler 4 gün 2 x 200 mg'dır. Birlikte başka QTc uzatabilen ilaç alanlarda, EKG kontrolü önerilmektedir. QTc kompleksi <120msec ise sorun oluşturmamakla beraber, QTc kompleksi >500msec ise kullanılmaması gerekmektedir. HCQ 600 mg/gün dozda 10 gün azitromisin ile birlikte kullanıldığında; viral yükte anlamlı azalma olduğu (7. günde vakaların % 83'ü, 8. günde % 93'ü polimeraz zincir reaksiyonu-PCR- negatif) belirtilmiştir. TC Sağlık Bakanlığı'nın COVID-19 tedavi rehberinde hem ayaktan tedavi ile izlenecek, hem de hastaneye yatırılarak tedavi edilecek hastalarda HCQ önerilmektedir.

2. Favipiravir

Favipiravir RNA virüslerinin RNA-bağımlı RNA polimerazını (RdRp) selektif ve güçlü şekilde inhibe eden antiviral bir ilaçtır. Favipiravir aktif formu olan favipiravir ribofuranosyl-5B-trifosfatı (favipiravir-RTP) oluşturmak için intraselüler fosforibosilazyona uğrar, bu aktif form RdRp tarafından substrat olarak tanınır ve RNA polimeraz aktivitesini inhibe eder. RdRp'nin katalitik alanı çeşitli tip RNA virüslerinde korunmuş olduğundan, bu etki mekanizması favipiravirin antiviral aktiviteleri için daha geniş etki spektrumu oluşturmaktadır. Favipiravir-RTP influenza virüsünün RdRp'sini 0,022 µg/mL IC50 ile inhibe eder, fakat insan DNA polimeraz α, β, γ altünitelerini 100 µg/mL'ye kadar etkilemez. Influenza virüs inhibisyonu dı-

şında favipiravir birçok RNA virüsüne inhibitör etki gösterir, bunlar arasında hemorajik ateşe yol açan arena-, bunya-, flavi- ve filovirüsleri^{22,23} vardır. Influenza ve bir derecede Ebola virüs hastalığına etkisi gösterilmiştir.²³ 2019-nCoV'un SARS-CoV ve MERS-CoV'a benzer RdRp genine sahip tek zincirli RNA beta koronavirüsü olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden favipiravir COVID-19 için potansiyel ilaç adaylarındandır. Bir *in vitro* çalışmada, SARS-CoV-2 favipiravir tarafından Vero E6 hücrelerinde 61,88 µMol EC50 ile inhibe edilmiştir.²⁴ Fakat başka bir çalışmada favipiravir SARS-CoV-2 virüsüne karşı *in vitro* 100 µM konsantrasyonların altında belirgin antiviral etki göstermemiştir.²⁵

Laboratuvar onaylı 80 hastalı açık etiketli, kontrollü bir çalışmada, oral favipiravir artı aerosol inhalasyonu ile interferon (IFN)-α alan 35 hasta ile lopinavir/ritonavir artı aerosol inhalasyonu ile interferon (IFN)-α alan 45 hasta karşılaştırılmıştır. Favipiravir alan grupta kontrolle karşılaştırıldığında daha kısa viral atılım zamanı saptanmıştır. Favipiravir grubu yine kontrolle karşılaştırıldığında toraks görüntüsünde anlamlı düzelme göstermiştir. Ancak bu makale geçici olarak yayıncı tarafından kaldırılmış ve makalenin geri çekildiği açıklanmamıştır, bu da çalışma sonuçları hakkında şüphe uyandırmıştır.

Randomize klinik bir çalışmada favipiravir alan 120 hasta, arbidol alan 120 hasta ile karşılaştırıldı. Hafif-orta derece COVID-19'u olan hastalarda, arbidol grubunda 7 günlük klinik iyileşme oranı % 55,86 iken favipiravir grubunda %71,43 idi ($p=0,0199$). Hafif-orta dereceli COVID-19 hastalarında ateş düşme zamanı ve öksürük iyileşmesi favipiravir grubunda arbidol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak kısaydı (her ikisi de $p<0,001$), yardımcı oksijen tedavisi veya non-invazif mekanik ventilasyon hızı açısından farklılık yoktu (her ikisi $p>0,05$). En sık yan etkiler anormal karaciğer fonksiyon testleri, psikiyatrik semptom reaksiyonları, sindirim sistemi problemleri ve yüksek ürik asid seviyeleri idi [3 (%2,50) arbidol grubunda ve 16 (%13,79) favipiravir grubunda, $p<0,0001$]. Bu çalışma henüz bilimsel bir dergide yayınlanmadı, çünkü eşlik eden tedaviler, gruplar arasında temel farklılıklar, körleme veya plasebo kontrol olmadığı için sonuçlarla ilgili endişeler vardı.

Mevcut bilgi şu anda favipiraviri COVID-19 tedavisi için önermeye yeterli değildir, ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Çin'de devam eden birçok randomize kontrollü çalışma mevcuttur.

Favipiravir, Sağlık Bakanlığı'nın COVID-19 tedavi rehberinde; ağır pnömonili olası/kesin olgularda, tek başına veya HCQ ile birlikte önerilmektedir. Ayrıca HCQ tedavisi alırken kliniği ağırlaşan ya da pnömoni bulguları ilerleyen olgularda birinci gün 2x1600 mg/gün, sonraki 4 gün 2 x 600 mg/gün olmak üzere 5 günlük tedavi şeklinde önerilmiştir.

3. Remdesivir

Remdesivir Gilead Bilimleri tarafından geliştirilmiş yeni bir antiviral ilaçtır, orijinal olarak Ebola virüs hastalığı ve Marburg virüs enfeksiyonları tedavisinde kullanılmaktadır. Remdesivir viral RNA polimerazı inhibe eden bir hücre içi adozin trifosfat analoguna metabolize olan bir nükleotid analogunun ön ilacıdır. Remdesivir filovirüsleri (örneğin Ebola) ve koronavirüsleri [örneğin SARS-CoV ve Orta Doğu solunum yetmezliği sendromu koronavirüsü (MERS-CoV)] içeren birçok virüs ailesine karşı geniş etki spektrumuna sahiptir ve bu koronavirüslere karşı klinik

olmayan modellerde profilaktik ve terapötik etkinlik göstermiştir. *In vitro* testlerde remdesivir SARS-CoV-2'ye karşı 1,76 µM EC50 değeri ile Vero E6 hücrelerinde aktivite göstermiştir.²⁶ İntravenöz remdesivir ile tedavi Amerika Birleşik Devletlerinde ilk COVID-19 vakasında anlamlı düzelme göstermiştir²⁷ ve daha sonra 2019-nCoV enfeksiyonu ile hastaneye yatmış hastalarda remdesivirin etkinlik ve güvenliğini değerlendirmek için klinik denemeye başlanmıştır. Ciddi COVID-19 ile hastaneye yatırılmış hastalarda remdesivir kullanıldığında 53 hastanın 36'sında (% 68) klinik iyileşme görülmüştür.²⁸ Ancak bu çalışmada plasebo veya aktif karşılaştırıcı olmadığından net bir sonuç çizebilmek mümkün gözükmemiştir ve remdesivirin klinik etkinliğini değerlendirebilmek için devam etmekte olan randomize-kontrollü klinik deneme sonuçlarını beklemek gerekmektedir. Remdesivirle ilgili Amerika Birleşik Devletleri'nde devam eden 4 klinik çalışma ve Çin'de devam etmekte olan 2 klinik çalışma mevcuttur.²

4. Lopinavir/ritonavir (LPV/r)

Lopinavir, ritonavir ile güçlendirilerek HIV enfeksiyonunu tedavi etmek için kullanılan bir proteaz inhibitörüdür. Proteaz, koronavirüs poliprotein işleminde önemli bir enzimdir. Lopinavir ve/veya ritonavir *in vitro* anti koronavirüs aktivitesine sahiptir. Çoğu *in vitro* çalışma SARS - CoV'nin lopinavir tarafından inhibe edilebildiğini ve lopinavirinin EC50 değerinin kabul edilebilir olduğunu göstermiştir. Lopinavir, Vero E6 hücrelerinde SARS-CoV-2 virüsüne karşı antiviral bir etki göstermiştir.²⁹

Ayrıca bir çalışmada SARS hastalarına yönelik iki retrospektif uyumlu kohort çalışması, LPV / r'nin klinik sonuçta, özellikle erken aşamada önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Hong-Kong'da yapılan bir çalışmada sadece ribavirin ile karşılaştırıldığında, lopinavir / ritonavir artı ribavirin ile tedavi edilen hastalarda akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) veya SARS-CoV'nin neden olduğu ölüm riski daha düşük bulunmuştur.³⁰

LPV/r tedavisi tek başına veya interferon ile kombinasyon halinde, marmosetlerle yapılan deneylerde ve bazı MERS hastalarında klinik sonuçları iyileştirmiştir.³¹

LPV/r uygulama sonrası profilaksinin, MERS enfeksiyonu riskinde %40'lık bir azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur, ancak çalışmanın tasarımında bazı endişeler oluşmuştur.³²

Singapur'da COVID-19 olan beş hasta, desatürasyondan önceki 1 ila 3 gün içinde LPV/r ile tedavi edilmiş, ancak klinik fayda net kanıtlanamamıştır. LPV/r başlangıcından itibaren 1-3 gün içinde 2 hastada hastalığın ilerlemesi önlenememiştir. Nazofaringeal sürüntülerin eşik döngü değeri ile gösterildiği gibi viral yükte azalmada LPV/r ile tedavi edilen ve tedavi edilmeyenler arasında benzerlik görülmüştür.³³

Başka bir çalışmada, hafif/orta COVID-19 olan 44 hastaya randomize olarak LPV/r (21 hasta), arbidol (16 hasta) verilmiştir ve kontrol grubu olarak antiviral ilaç verilmemiştir (7 hasta). Üç grup arasında ateş düşürücü, öksürük hafifletme, göğüs tomografide iyileşme veya klinik durumun bozulma oranında istatistiksel fark bulunmamıştır (tüm $p>0,05$). Genel olarak, LPV/r grubundaki 5 hastada (% 23,8) takip süresi boyunca advers etkiler görülmüştür. Arbidol veya kontrol grubunda belirgin bir advers olay meydana gelmemiştir. Bu çalışmadan, LPV/r veya arbidol monoterapisinin, hafif/orta COVID-19 klinik sonuçlarını iyileştirmek için çok az fayda sağladığı sonucuna varılmıştır.

Şiddetli COVID-19 olan 199 hastanın randomize bir çalışmasında, standart bakıma günde iki kez LPV/r (400/100 mg) eklenmesi, standart bakıma kıyasla klinik iyileşme süresini azaltmamıştır.³² LPV/r ile mortalitenin azalmasına yönelik bir eğilim görülmüştür (%19) fakat mortalitedeki sayısal fark, semptom başlangıcından sonraki 12 gün içinde başlananlarda randomize edilenlerden daha fazlaydı, ancak hiçbir fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. SARS-CoV-2 düşüş hızı LPV/r alan grupla almayan grupta benzerdi. Yan etkiler nedeniyle, LPV/r çalışması yüzde 14 hastada erken durdurulmuştur. Çalışmaya alınan hastalarda enfeksiyon oluşması önlenememişti ve zaten önemli miktarda doku hasarı olmuştu (zayıf akciğer fonksiyonu ve kontrol grubunda %25 mortalite ile kanıtlandığı gibi). Oldukça aktif antibakteriyel ajanlar bile ileri bakteriyel pnömonide sınırlı etkinliğe sahiptir.³⁴ Semptomların başlamasından sonraki 12 gün içinde tedavi edilenlerin post hoc alt grubunda hızlandırılmış klinik iyileşme (16,0 gün ve 17,0 gün) ve azalmış mortalite (%19,0 -%27,1) gözlenmiştir, ancak daha sonra tedaviye başlananlarda bu sonuç görülmemiştir.

Ayrıca 280 COVID-19 hastasının bir başka çalışmasında, hastalık başlangıcından antiviral alana kadar geçen süre, hastalık için ciddi bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Hafif gruptaki hastalar daha önce antiviral tedaviye başlamışlardı (hafif grupta $1,19 \pm 0,45$; şiddetli grupta $2,65 \pm 1,06$ gün, $p < 0,001$).³⁵ COVID-19'da daha önce LPV/r tedavisinin klinik fayda sağlayıp sağlamayacağı sorusu, daha fazla çalışma gerektiren önemli bir sorudur.

Mevcut verilerle, LPV/r'nin COVID-19'un monoterapi olarak veya kombine tedavide bir rolü olup olmadığını değerlendirmek zordur. En önemlisi, COVID-19 pnömonisinde yapılan son randomize kontrollü çalışmada, semptomun başlamasından tedavinin başlamasına kadar geçen ortalama sürenin 13 gün olduğu ve SARS-CoV terapisine erken başlanırsa etki görüldüğü, ancak hastaların iyileşme ve mortaliteden kurtulmasında etkili olmadığı belirtilmiştir.

LPV/r ile tedavide, ilaç etkileşimleri taranmalı ve ishal, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal toksisiteler ve hepatoksisite yakından izlenmelidir, özellikle de yüksek AST veya ALT, COVID-19 hastalarını klinik çalışmalardan hariç tutabilir. LPV / r kullanılırsa, hastanın HIV durumu bilinmeli ve hastanın HIV'si varsa, LPV/r standart bir antiretroviral rejim kombinasyonunun parçası olarak kullanılmalıdır.

TC Sağlık Bakanlığı'nın COVID-19 tedavi rehberinde; lop/r (2 x 400/100, 10-14 gün) COVID- 19 kesin tanıli gebelerde HCQ'e alternatif ajan olarak yer almaktadır. (Rehber; gebelerde komplike olmayan COVID-19 için tedavisiz izlem seçeneğinin düşünülmesini, olası tanı almış olan gebelerde risk faktörü varsa veya ağır seyir söz konusu ise tedavi verilmesini önermiştir). Mevcut veriler, şimdilik LPV/r'in COVID-19 tedavisindeki rolünün sınırlı olduğunu düşündürmektedir. Kullanıldığı durumlarda; LPV/r'in ciddi ilaç etkileşimleri (CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, P-gp, UGT1A1) olduğunu unutmamak gerekir. En sık gastrointestinal, hepatotoksik yan etkiler ve hiperlipidemiye neden olmaktadır.

5. Nitazoksanid

Nitazoksanid ve aktif metaboliti tizoksanid Vero E6 hücrelerinde sırasıyla 2,12 μM ve 0,92 μM EC50 değerleriyle SARS CoV-2 ve MERS CoV'a karşı güçlü *in vitro* aktivite göstermiştir. Koronavirüs dışında ayrıca influenza, solunumsal sinsityal virüs, parainfluenza,

rotavirüs ve norovirüse karşı geniş spektrumlu antiviral aktivite gösterir. Bu geniş spektrumlu antiviral aktivite virüs-spesifik yollardan ziyade viral replikasyon sırasında konakçı ile düzenlenen yollarla ilişkilidir.³⁶ Nitazoksanid kalıtsal antiviral mekanizmaları sitoplazmik RNA ve tip 1 interferon yolları üzerinden tetikler. Geniş spektrumlu antiviral aktivitesine bağlı olarak nitazoksanidin influenza ve diğer akut solunum enfeksiyonlarında etkinliği randomize klinik denemeler ile araştırılmıştır ancak sonuçları henüz umut verici veya yeterli değildir. Ancak nitazoksanidin SARS-CoV-2 karşısındaki *in vitro* aktivitesi umut vericidir, COVID-19 karşısında etkinliği için daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır.

6. Tosilizumab

Tosilizumab, membrana bağlı veya çözümlü interlökin-6 reseptörlerini (rIL-6) inhibe eden monoklonal antikordur. Esas olarak romatoid artrit vakalarının tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır. Ancak son zamanlarda CART (chimeric antigen receptor T-cell) tedavisi alan kanser hastalarında ortaya çıkan sitokin salınım sendromunun tedavisi için de kullanılmaktadır. Tosilizumabın başlanma kararı açısından şu kriterlerden yararlanılabilir: *H skoru (sHLH olasılığını hesaplayan skorlama) kriterleri *Bakılabilirliği IL-6 düzeyi (Tosilizumab başlama zamanına karar vermede kullanılacak, belirlenmiş bir IL-6 eşik değeri bulunmamaktadır) *Sitokin salınım sendromu derecelendirmesinde; oksijen ihtiyacı %40 olması, sıvı tedavisine cevap veren hipotansiyon varlığı veya düşük doz tek bir vazodilatör ajan kullanımı kriterlerinden herhangi birinin varlığı halinde başlanması düşünülebilir. Tosilizumab'ın tek doz veya en fazla 2 doz uygulanması nedeniyle, romatizmal hastalıklarda uzun süreli kullanımda görülen; bakteriyel, fungal enfeksiyon eğilimi, çene osteonekrozu gibi yan etkilerin görülmesi pek beklenmemektedir. Önerilen kullanım dozu; 4-8 mg/kg veya 400 mg standart intravenöz dozdur.

7. İvermektin

İvermektin, FDA onaylı geniş spektrumlu bir antiparazitik ilaçtır. *In vitro* olarak birçok virüse karşı antiviral aktivitesi gösterilmiştir. İvermektin integrin protein nükleer içe alımını ve HIV-1 replikasyonunu inhibe eder. İvermektin konakçının nükleer içe alımını ve viral proteinleri inhibe eder. İnfluenza ve Batı nil virüslerini içeren bazı RNA virüs enfeksiyonlarını sınırlandırdığı gösterilmiştir. İvermektin hem *in vitro* hem *in vivo* olarak bazı DNA virüslerine karşı da etki göstermiştir.³⁷

Bir *in vitro* çalışmada, ivermektin SARS-CoV-2'ye karşı inhibitör etki göstermiştir. Bu durumun ivermektinin viral proteinlerin IMP α / β 1-ilişkili nükleer içe alımını inhibe etmesine bağlı olduğu (diğer RNA virüslerinde gösterildiği gibi) ve bu inhibisyonun virüsün immün kaçma mekanizmalarını bozduğu öne sürülmüştür.³⁸ COVID-19 tedavisinde kullanılabilmesi için *in vitro*, *in vivo* ve klinik çalışmalara gerek vardır.

Tartışma

Günümüzde COVID-19 için güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmış spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Bu hastalığa etkili bir tedavi bulabilmek amacıyla şu anda çok sayıda ilaçla 100'den fazla randomize kontrollü çalışma yapılmaktadır. Tedavi seçeneklerinin, randomize kontrollü çalışmalar çerçevesinde ve diğer bilimsel araştırmalar ile

elde edilen bilgilere dayalı kullanımının, daha akılcı olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, içinde bulunulan durumun aciliyeti ve bilimsel verilerin kısıtlılığı nedeniyle, etkili olabileceği yönünde sınırlı da olsa veri bulunan tedavi seçenekleri, tüm dünyada yaygın bir şekilde bu hastalar için kullanılmaktadır.

Viral enfeksiyonların genelinde olduğu gibi, SARS'tan ve influenzadan elde edilen veriler, antiviral tedavinin erken başlanmasının daha yararlı olduğunu düşündürdüğü için de antiviral ilaçların mümkün olduğunca erken başlanması önerilmiştir. COVID-19 hastalarında olası tedavi seçeneklerinin kombine kullanımı, hasta özelinde ve var olan ilgili literatürün tümü değerlendirilerek düşünülmeli,

kullanılan ilaçların etkileşimleri ve istenmeyen etkileri konusunda tedbirli olunmalıdır.

COVID-19'a özgü bir tedavinin bulunması çok zaman alacağı için, mevcut pandemi sırasında ülkemizde ve başta Avrupa ve ABD olmak üzere diğer ülkelerde bu hastalığa karşı antiviral olarak, insanlarda daha önce başka hastalıkların tedavisi için ruhsatlandırılmış, bu endikasyonlarda yaygın bir şekilde kullanılmış, güvenli olduğu gösterilmiş ve *in vitro* olarak SARS-CoV'ye etkili olduğu belirlenmiş hidrosiklorokin, favipiravir, remdesivir, lopinavir-ritonavir gibi ilaçlar önerilmiş ve kullanılmıştır. Bu ilaçların COVID-19'daki etkinliği ve güvenilirliği konusunda çok sayıda çalışma halen devam etmektedir.

Hidrosiklorokin tek başına veya azitromisinle kombinasyonunda gözlenen istenmeyen etkiler konusunda bazı uyarılar ve çalışmalar yayımlanmıştır. COVID-19 salgınından önce yapılmış çalışmalarda farklı endikasyonlarda kullanıldıklarında hem hidrosiklorokin, hem de azitromisinin, ayrı ayrı QT' aralığının uzaması riskini artırdığı, ilaçla ilişkili torsades de pointes'e ve ani kardiyak ölüme yol açabildiği gösterilmişti. Geçtiğimiz 1 ay içinde hem ülkemizden, hem de diğer ülkelerden bu ajanların COVID-19 hastalarında kullanıldığında da kardiyotoksikite yaratabildiği özellikle azitromisin-hidrosiklorokin kombinasyonu yapılan gruplarda bu riskin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

QT uzaması için risk faktörleri, ileri yaş, kadın cinsiyet, kalp hastalığı öyküsü, hipokalemi başta olmak üzere elektrolit dengesizliği, diüretik (furozemid, tiazid) kullanımı, böbrek ve karaciğer yetmezliği, QT aralığını uzatan başka ilaç kullanımı ve sepsis varlığıdır. QT uzaması açısından riskli olan hastalarda hidrosiklorokin kullanımından kaçınılmalıdır. Riski olmayan hastalarda ilaca başlamadan önce bazal EKG çekilerek düzeltilmiş QT (QTc) hesaplanmalıdır. Bazal QTc >500 msn ise hidrosiklorokin tedavisinden kaçınılmalıdır. QTc uzunluğu normal ise tedavi başlanır, 2. doz hidrosiklorokinden 2-3 saat sonra ve günlük kontrol EKG çekilmesine devam edilir. QTc >500 msn veya bazal değerinden > 60 msn uzama var ise hidrosiklorokin kesilmelidir. QTc uzaması tespit edildiğinde kardiyoloji konsültasyonu istenmelidir.

Yakın zamanda Lancet'te yayımlanan bir makalede, hidrosiklorokin COVID-19 hastalarında düzensiz kalp atışlarını artırdığı ve uygulandığı hastanelerde hastaların yaşama oranını düşürdüğü sonucuna varılmıştır. Bu araştırma hemen ciddiye alınmış ve ilacın denemeleri derhal durdurulmuştur. Aynı günlerde, bu çalışmayı, bizzat kaleme alan üç yazarın talebi üzerine, bu çalışma yayından tamamen kaldırılıp geri çekilmiştir. Yazarlar araştırmada temel alınan verilerin doğruluğuna kefil olamayacaklarını söylemişlerdir. Lancet'in Editörü Richard Horton, yaşanan gelişmelerden

dolayı büyük bir şok yaşadığını söylemiştir. Horton, "Bu olay, küresel ölçekte sağlık alanında olağanüstü bir dönemden geçerken kötü araştırmaların şoke edici bir örneği" demiştir.

Bu çalışmalardan bir diğeri DSÖ'nün başlattığı 'Solidarity' çalışmasıdır. Pek çok ülkeden hastaneye yatan COVID-19 kesin tanılı erişkin yaş grubundaki hastalar tek bir merkezden randomize edilerek ilaç çalışma gruplarına alınmaktadır. Hastalar standart bakım alanlar ve standart bakım + remdesivir veya CQ/HCQ veya lop/r veya lop/r + IFN- α alanlar şeklinde randomize edilmektedir. Test edilen bu 4 tedavi grubundan herhangi birinin yeterli vaka sayısına ulaşip etkisiz olduğunun anlaşılması durumunda, o ilacın çalışmadan çıkartılıp beşinci yeni bir ilacın test edilmesine başlanacağı belirtilmiştir. Böylece normal koşullarda uzun zaman alacak randomize kontrollü klinik araştırmaların süresi, % 80 kısaltılmış olacaktır.

Dünyadaki bilim adamları aktif olarak COVID-19'la savaşılabilecek potansiyel etkili ilaçları keşfetmeye çalışmaktadır. Genel olarak, şu anda COVID-19'a spesifik bir antiviral ilaç yoktur. Bu derlemede bahsettiğimiz aday ilaçların etkinliği ve güvenliliği ileri prelinik ve klinik denemelerle onaylanmalıdır.

Sonuç

SARS-CoV-2 salgını, henüz bir tedavisi ve aşısı olmadan tüm dünyayı etkilemektedir. Tedavide adı geçen pek çok ajan, daha önceki salgın deneyimlerinde etkili olduğu görülen veya *in vitro* etkili olduğu için *in vivo* etkili olması umuduyla kullanılan ilaçlardan oluşmaktadır. Tedavide COVID-19'a ilişkin bilgiler hızlı değişim göstermektedir. Tüm dünyada tedavi ve profilaksi çalışmaları hızla başlatılmıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarlar arasında çıkar çatışması tarif eden herhangi bir kişi bulunmamaktadır.

Maddi Destek

Bu çalışmada herhangi bir fon veya destekten yararlanılmamıştır.

Yazar Katkıları

OM, İU, FE: Fikir; OM, İU, FE: Tasarım; OM, İU: Veri toplama; OM, İU: Kaynak Tarama; OM, FE: Analiz ve/veya yorum; OM, İU, FE: Makale Yazımı; OM, FE: Eleştirel İnceleme; OM, İU: Yayınlama süreci

Kaynaklar

1. Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus-induced Pneumonia, The 5th ed. <http://www.nhc.gov.cn/yzygi/s7653p/202002/d4b895337e19445f8d728fcaf1e3e13a/files/ab6bec7f93e64e7f998d802991203cd6.pdf> (Erişim Tarihi: 18.02.2020). (in Chinese).
2. McCreary EK, Pogue JM. Coronavirus disease 2019 treatment: a review of early and emerging options. *Open Forum Infect. Dis.* 2020; 7(4): ofaa105. doi: 10.1093/ofid/ofaa105
3. Kalil AC. Treating COVID-19—Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. *JAMA* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4742
4. 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 influenza. *Clin. Infect. Dis.* 2019; 68: e1. doi: 10.1093/cid/ciy866
5. Chan KS. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med. J.* 2003; 9: 399-406.
 6. Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus-induced Pneumonia, The 6th ed. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326d494d329df351d7da8aefc2/files/b218cfcb1bc54639af227f922bf6b817.pdf> (accessed February 23, 2020). (in Chinese).
 7. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: Systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006; 3:e343.
 8. Su B, Wang Y, Zhou R et al. Efficacy and tolerability of lopinavir/ritonavir- and efavirenz-based initial antiretroviral therapy in HIV-1- infected patients in a tertiary care hospital in Beijing, China. *Front Pharmacol.* 2019; 10:1472.
 9. Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: Initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004; 59:252-256.
 10. Savarino A, Di Trani L, Donatelli I et al. New insights into the antiviral effects of chloroquine. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:67-69.
 11. 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.
 12. News: Abidol and darunavir can effectively inhibit coronavirus <http://www.sd.chinanews.com/2020/0205/70145.html> (accessed February 21, 2020). (in Chinese).
 13. Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Res.* 2018;153:85-94.
 14. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad, Ser B, Phys Biol Sci.* 2017;93:449-463.
 15. News. <http://www.szdsyy.com/News/0a6c1e58-e3d0-4cd1-867a-d5524bc59cd6.html> (accessed February 22, 2020). (in Chinese).
 16. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020;11:222.
 17. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020.
 18. Mild/Moderate 2019-nCoV Remdesivir RCT. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252664> (accessed February 22, 2020). (in Chinese).
 19. Severe 2019-nCoV Remdesivir RCT. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04257656> (accessed February 22, 2020). (in Chinese).
 20. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *bioRxiv.* 2020.2001.2031.929042.
 21. Coleman CM, Sisk JM, Mingo RM, Nelson EA, White JM, Frieman MB. Abelson kinase inhibitors are potent inhibitors of severe acute respiratory syndrome coronavirus and Middle East respiratory syndrome coronavirus fusion. *J Virol.* 2016;90:8924-8933.
 22. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proceedings of the Japan Academy Series B.* 2017;93(7):449-463. doi:10.2183/pjab.93.027
 23. Du YX, Chen XP. Favipiravir: pharmacokinetics and concern about clinical trials for 2019-nCoV infection. *Clin. Pharmacol Ther.* 2020. doi: 10.1002/cpt.1844
 24. Gautret P, Lagier JG, Parola P et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International J. Antimicrobial Agents* 2020. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
 25. 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. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104786.
 26. 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. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
 27. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States . *N Engl J Med.* 2020;382:929-936. doi:10.1056/NEJMoa2001191
 28. Grein J, Ohmagari N, Shin D et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2007016
 29. 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. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104786
 30. Chu CM, Cheng VC, Hung IFN et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: Initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004;59:252-256. doi: 10.1136/thorax.2003.012658
 31. Yao TT, Qian JD, Zhu Y, Wang Y, Wang GQ. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus—A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J. Med. Virol.* 2020. doi: 10.1002/jmv.25729
 32. Park SY, Lee JS, Son JS et al. Post-exposure prophylaxis for Middle East respiratory syndrome in healthcare workers. *J. Hospital Infection* 2019;101(1):42-46. doi: 10.1016/j.jhin.2018.09.005
 33. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020. doi:10.1001/jama.2020.3204
 34. Baden LR, Rubin EJ. Covid-19—The Search for Effective Therapy. *N Engl J Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001282
 35. Wu J, Li W, Shi X et al. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients With novel coronavirus Disease (COVID-19). *J. Int Med.* 2020. doi: 10.1111/joim.13063
 36. Rossignol JF. Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J. Infect. Public Health* 2016;9:227-230. doi: 10.1016/j.jiph.2016.04.001
 37. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro*. *Antiviral Res.* 2020. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104787
 38. Ketkar H, Yang L, Wormser GP, Wang P. Lack of efficacy of ivermectin for prevention of a lethal Zika virus infection in a murine system. *Diag Microbiol Infect Dis.* 2019;95(1):38-40. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.03.012