



ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2024, Cilt 11 (1): 165-169

Covid-19 Enfeksiyonunda Molnupiravir Tedavisi Alan Hastaların Değerlendirilmesi

Evaluation Of Patients Treated With Molnupiravir For Covid-19 Infection

Yeliz Özdemir^{1*}, Melis Demirci¹, Selma Tosun¹, Hülya Özkan Özdemir¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı İzmir/Türkiye

e-mail: dr.yelizozdemir@hotmail.com, melis1084@yahoo.com, selma.tosun@yahoo.com,
drhulyaozkan@gmail.com
ORCID: 0000-0002-5473-7775
ORCID: 0000-0002-0041-1710
ORCID:0000-0001-9844-9399
ORCID:0000-0002-0041-1710

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Yeliz Özdemir
Gönderim Tarihi / Received:22.01.2024
Kabul Tarihi / Accepted: 25.03.2024
DOI: 10.34087/cbusbed.1423523.

Öz

Amaç: Bu çalışmada COVID-19 tanısıyla hastanemizde yatırılarak takip edilen hastalarda molnupiravirin hastalık seyri üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Retrospektif ve gözlemsel tasarımda olan bu çalışmada 01.11.2021-01.05.2022 tarihleri arasında COVID-19 tanısıyla hastanede yatan 78 hasta değerlendirilmiştir. Molnupiravir tedavisi için uygun olup tedavi verilen ve benzer özelliklerde olup tedavi verilmeyen hastaların verileri karşılaştırılmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, komorbid hastalıkları gibi sosyodemografik verileri, oksijen saturasyonları, toraks bilgisayarlı tomografideki akciğer tutulum oranları, steroid tedavisi alma durumları,takip ve tedavi sonuçları incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan 78 hastanın 39'una molnupiravir tedavisi verilmiş olup, taburculuk ve mortalite oranı arasında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=1). Geriatrik ve geriatrik olmayan hastaların verileri ayrıca karşılaştırılmış iki grup arasında mortalite ile cinsiyet, eşlik eden kronik hastalık varlığı, BT tutulumu, molnupiravir tedavisinin etkinliği açısından fark bulunmamıştır (p>0.05).

Sonuçlar: Çalışmamızda hastaneye yatarak takip edilen hastalarda MLP tedavisinin hastaneden taburculuk ve mortalite üzerinde olumlu veya olumsuz etkisi gösterilmemiştir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, Molnupiravir, Antiviral

Abstract

Purpose:The aim of this study was to evaluate the effect of molnupiravir on the course of the disease in patients hospitalized and followed up in our hospital with a diagnosis of COVID-19.

Materials and methods:In this retrospective and observational design study, 78 patients hospitalized with a diagnosis of COVID-19 between 01.11.2021 and 01.05.2022 were evaluated. The data of patients who were suitable for molnupiravir treatment and were given treatment and those who had similar characteristics but were not given treatment were compared. Sociodemographic data of the patients such as age, gender, underlying diseases, oxygen saturations, lung involvement rates in thorax computed tomography, steroid treatment status, follow-up and treatment results were examined.

Results: Molnupiravir treatment was given to 39 of the 78 patients included in the study, and no significant difference was detected between the groups in terms of discharge and mortality rates ($p = 1$). The data of geriatric and non-geriatric patients were also compared, and no difference was found between the two groups in terms of mortality, gender, presence of concomitant chronic disease, CT involvement, and effectiveness of molnupiravir treatment ($p>0.05$).

Conclusion: In our study, no positive or negative effects of MLP treatment on hospital discharge and mortality were shown in hospitalized patients.

Keywords: COVID-19, Molnupiravir, Antiviral

1. Giriş

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) tüm dünyada yeni varyantlarıyla yayılmaya devam etmektedir. Mortalite oranı %12-78 arasında değişmektedir ve hastalığın halen kanıtlanmış etkin bir antiviral tedavisi olmayıp araştırmalar devam etmektedir [1,2]

Molnupiravir (MLP), SARS-CoV-2'ye karşı antiviral aktivite gösteren bir ribonükleosit olan beta-D-N4-hidroksisitidin'in (NHC) oral ön ilacı olup virüsün RNA bağımlı RNA polimerazını hedef alarak, çoklu mutasyonlar yoluyla viral replikasyonu önlemektedir [3].

ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) COVID-19 tedavisi son güncelleme rehberinde hafif-orta seyirli, semptomlarının ilk 5 gününde olan ve ağır COVID-19'a ilerleme açısından yüksek riskli erişkin (≥ 18 yaş) COVID-19 hastalarında -ritonavirle güçlendirilmiş nirmatrelvir (Paxlovid) ve remdesivir kullanımı mümkün olmadığında- 5 gün süre ile oral 2x800 mg MLP kullanımını önermektedir. Tanımlanmış yüksek risk grupları ileri (>65) yaş, primer immün yetmezlikler, son bir yılda kemoterapi uygulanmış kanser hastaları, son 6 ayda radyoterapi alanlar, solid organ nakli yapılanlar, kemik iliği nakli alıcıları, AIDS ($CD4<200$) hastaları, son bir yıl içerisinde Rituksimab tedavisi alanlardır. Ayrıca MLP tedavisinin COVID-19 dışında bir tanı ile hastaneye yatırılan ve bu kriterlere uyan hastalarda da kullanılabilmesi belirtilmiştir [4]. Ülkemizde de 12 Şubat 2022'de yayınlanan T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberi ile kullanıma girmiştir [5].

Bu çalışmada COVID-19 tanısıyla hastanemizde yatırılarak takip edilen hastalarda MLP'in hastalık seyrindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. Yöntem

Çalışma retrospektif gözlemsel bir çalışma olarak planlanmıştır. Etik kurul onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi XXX Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (2022/150 sayılı) alınmış olup 01.11.2021- 01.05.2022 tarihleri arasında COVID-19 tanısıyla hastanede yatarak

takip edilen 18 yaşından büyük hastalar dahil edilmiştir.

NIH kriterlerine göre MLP tedavisi için uygun olan (yüksek risk grupları ileri (>65) yaş, primer immün yetmezlikler, son bir yılda kemoterapi uygulanmış kanser hastaları, son 6 ayda radyoterapi alanlar, solid organ nakli yapılanlar, kemik iliği nakli alıcıları, AIDS ($CD4<200$) hastaları, son bir yıl içerisinde Rituksimab tedavisi alanlar) ve tedavi verilen hastalar ile benzer özelliklerde (yaş, cinsiyet, komorbidite varlığı, toraks bilgisayarlı tomografi (BT) tutulum oranları) olup molnupiravir tedavisi verilmesi önerilen grubun dışında kalan >18 yaş hastaların verileri karşılaştırılmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, alta yatan hastalıklar gibi sosyodemografik verileri, oksijen saturasyonları, BT tutulum oranları, steroid tedavisi alma durumları incelenmiştir.

2.1 İstatistiksel analiz: Verilerin analizi IBM SPSS 27.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan, min-maks,) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnow testi ile değerlendirilmiştir. Araştırmada normal dağılım gösteren niceliksel verilerin değerlendirilmesinde Independent Samples t testi (bağımsız gruplarda t testi), normal dağılım göstermeyen verilerin değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. $P<0.005$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3. Bulgular

Toplamda 78 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm hastaların yaş ortalaması $72,8\pm 13,3$, %48,7'si ($n=38$) kadın, % 51,3'ü ($n=40$) erkektir. Tüm hastaların %97,4'ünün eşlik eden kronik hastalığı vardır. Hastalar eşleştirilerek (cinsiyet, yaş grubu, komorbidite varlığı, BT tutulum oranları) MLP tedavisi alan hasta grubu ve MLP almayan hasta grubu olarak iki gruba ayrılmıştır. Hastaların yaş ortalaması, cinsiyet, komorbid hastalıkları, BT tutulum oranları, yatış saturasyon değerleri, steroid tedavisi alıp almadıkları, entübasyon ihtiyacı ve mortalite oranları değerlendirilmiştir (Tablo 1). MLP alan grupta yoğun bakıma giden hastaların oranı %5,1' di ($n=2$). Yoğun bakıma giden

hastaların her ikisinin de başlangıç BT’de tutulum yoktu ve ikisi de kadındı. Hastalardan birincisi 87 yaşında, yatışında oksijen saturasyonu %95, ek hastalıkları HT ve DM idi. Takipte BT progresyonu oldu, pulse steroid ve tosilizumab tedavisi alan hasta entübasyona ilerlemeden şifa ile taburcu oldu. Yoğun bakıma giden diğer hasta 53 yaşında, yatışında oksijen saturasyonu %96, ek hastalıkları malignite, HT, DM ve KBY idi. Pnömonisi olmayan, kateter enfeksiyonuna bağlı kan dolaşımı enfeksiyonu nedeniyle entübe edilerek yoğun bakıma alınan hasta öldü.

MLP almayan grupta yoğun bakıma giden hastaların oranı %5,1’ di (n=2). Yoğun bakıma

giden hastaların (n=2) başlangıç BT’de tutulum yoktu. Hastalardan birincisi 72 yaşında kadın, yatışında oksijen saturasyonu % 84, ek hastalıkları HT, KKY ve DM idi. Yatış süresi 26 gündü. Yoğun bakıma giden diğer hasta 69 yaşında erkek hasta, yatışında oksijen saturasyonu %96 olup ek hastalığı yoktu. Yatış süresi 13 gündü. Her iki hastada da BT progresyonu oldu, entübe edilen iki hasta da öldü. Çalışmaya alınan 78 hastanın 39’u MLP tedavisi almış olup hastaneden taburculuk ve mortalite oranı arasında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=1).

Tablo 1: MLP Tedavisi Alan ve MLP Almayan Hastaların Verileri

Demografik veriler	Molnupiravir alanlar (n=39)	Molnupiravir almayanlar (n=39)	p
	n (%)	n (%)	
Yaş ortalaması	71.2±14	74.5±7.1	0.2
Cinsiyet (K/E)	19/20(48.7/51.3)	19/20 (48.7/51.3)	1
Komorbidite varlığı	97,4 (38)	97,4 (38)	1
Komorbidite, n (%)			
Kardiyovasküler hastalıklar	%41	%20.5	0.05
Hipertansiyon	%30.8	%79.5	<0.05
KOAH Kronik böbrek yetmezliği	%28.2	%7.7	0.01
Malignite	%12.8	%5.1	0.2
Diyabetes Mellitus SVO	%28.2	%7.7	0.01
SOT	%23.1	%46.2	0.03
	%10.3	%23.1	0.1
	%10.3	%5.1	0.6
BT tutulum oranı % 0	13 (33.3)	13 (33.3)	1
BT tutulum oranı % 0-5	3 (7.7)	3 (7.7)	1
BT tutulum oranı % 5-25	10 (25.6)	10 (25,6)	1
BT tutulum oranı % 25-50	10 (25.6)	10 (25,6)	1
BT tutulum oranı % 50-75	3 (7.7)	3 (7,7)	1
Steroid alan hastalar	26 (%67)	23 (%59)	0.4
Yatış oksijen saturasyonu	%92,3±4,6	%92,1±4,5	0.8
Mekanik ventilasyon	1	2	1
Mortalite	3 (%7.7)	2 (%5.1)	1

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; SVO: serebrovasküler olay; SOT: solid organ transplantasyonu.

Geriatric hastalarla (≥65 yaş) geriatric olmayan (<65 yaş) hastaların verileri ayrıca karşılaştırılmıştır (Tablo 2). Geriatric hastaların yatış oksijen saturasyon değerleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p=0.04). Geriatric hasta grubunda mortalite ile cinsiyet, eşlik eden kronik hastalık varlığı, yatış oksijen saturasyonu, BT tutulumu, MLP tedavisi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0.05).

4. Tartışma

Literatürde COVID-19 hastalarında MLP tedavisinin etkinliği ile ilgili farklı değerlendirmeler bulunmaktadır. Konu ile ilgili yapılan ilk çalışmaların birinde etkin doz ile tedavinin 3.

gününde virüs izolasyonu tedavi grubunda %1,9’a gerilerken, plasebo grupta %16,7 olarak saptanmıştır [6]. Yine Omicron varyantları ortaya çıkmadan önce sonuçlanan diğer bir çalışmada yüksek riskli, aşılınmamış, hastaneye yatırılmamış yetişkinler değerlendirilmiş olup bu hastalar arasında hastane yatışı ve mortalite MLP alan grupta plasebo gruba göre %31 oranında daha düşük olarak bulunmuştur [7]. Hastane yatışı gereken hastaların takip sonuçları değerlendirildiğinde MLP tedavisi verilen grupta plasebo gruba göre solunum destek ihtiyacının daha az olduğu saptanmıştır [8]. Ancak yakın zamanda MLP’in hastanede yatan 304 yetişkin (18 yaş ve üzeri) COVID-19 katılımcısında etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek üzere planlanan diğer faz 3, çift kör, randomize çalışma verilerin ilk analizi sonucunda, hastanede yatan hastalarda klinik fayda sağlamadığının gösterilmesi

nedeniyle erken sonlandırılmıştır [9]. Birleşik Krallık 'ta yüksek risk altındaki 26.411 hasta üzerinde yapılan randomize çalışmada MLP tedavisi ile hastaneye yatış veya ölüm oranlarında herhangi bir azalma gözlenmemiş ancak hastalık süresinde ve viral temizlenme oranlarında iyileşme saptanmıştır [10]. Benzer şekilde çalışmamızda da hastane yatışı

yapılan hastalarda MLP tedavisinin hastaneden taburculuk ve mortalite üzerinde olumlu veya olumsuz etkisi gösterilmemiştir.

Tablo 2: Geriatrik Olan ve Olmayan Hastaların Verileri

Demografik veriler	Geriatrik hastalar (n=71)	Geriatrik olmayan hastalar (n=7)	p
	n (%)	n (%)	
Yaş ortalaması	76.2±7.8	38.7±9	<0.001
Cinsiyet (K/E)	34/37(47.9/52.1)	4/3 (57.1/42.9)	0.7
Komorbidite varlığı	97,2 (69)	100(7)	1
BT tutulum oranı %0	20 (28.2)	6 (85.7)	0.005
BT tutulum oranı %0-5	6 (8.5)	0	0.9
BT tutulum oranı %5-25	19 (26.8)	1 (14,3)	0.7
BT tutulum oranı %25-50	20 (28.2)	0	0.3
BT tutulum oranı %50-75	6 (8.5)	0	0.9
MLP alanlar	32 (45.1)	7 (100)	0.01
Steroid alan hastalar	46 (%64.8)	3 (%42.9)	0.4
Yatış oksijen saturasyonu	%91,8±4,6	%95.5±1.1	0.04
Mekanik ventilasyon	2	1	0.3
Mortalite	4 (%5.6)	1 (%14.3)	0.3

Aşılama durumuna veya ağır hastalık için diğer risk faktörlerine bakılmaksızın COVID-19 tanısı olan 65 yaş üstü yetişkinlerde MLP tedavisi önerilmektedir. COVID-19' a bağlı ölümlerin çoğu 60 yaş üzeri hastalarda gözlenmiştir (11,12,13). Geriatrik hastalar arasında COVID-19 tedavilerinin etkinliğinin değerlendirildiği bir derlemede mevcut tedaviler karşılaştırılmış, mortalite üzerinde etkinliği saptanan standart bir tedavi protokolü olmadığı, bu hasta grubunda eşlik eden komorbiditelerin mortaliteyi artırması nedeniyle analizlerin tabakalandırılarak yapılacağı çalışmalar planlanması önerilmiştir (14). Tsai ve arkadaşlarının çalışmasında COVID-19 tanısıyla ayaktan takip edilen ≥65 yaş hastalarda molnupiravir tedavisinin tüm nedenlere bağlı hastane yatışı ve mortaliteyi azalttığı saptanmıştır (15).

Çalışmamızda geriatrik ve geriatrik olmayan hastalar kıyaslanmış ve iki grup arasında mortalite ile cinsiyet,eşlik eden kronik hastalık varlığı, BT tutulumu, MLP tedavisi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

5. Sonuç

COVID-19 tedavisinde kesin etkili olduğu gösterilmiş bir tedavi halen bulunmamakta ve tedavinin esasını destek tedavisi oluşturmaktadır. Molnupiravir iyileşme süresini kısaltmasına rağmen, hastaneye yatış veya mortalite oranları üzerinde olumlu veya olumsuz etkisi bulunmamaktadır. Mortalitesi yüksek olan bu hastalıkta etkin antiviral tedavinin bulunması hayati önem taşımaktadır.

Çalışmanın kısıtlı yönleri

Tek merkezden hastaların çalışmaya alınması, molnupiravirin pandeminin son döneminde kullanıma girmesi nedeniyle sınırlı sayıda hastanın çalışmaya dahil edilmiş olması, hasta grubunda komorbid durumları olan geriatrik hastaların ağırlıklı olarak yer almasına rağmen analizlerin tabakalı randomizasyon şeklinde olmaması araştırmanın kısıtlı yönleri olarak değerlendirilmiştir.

Referanslar

1. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-clinical-features-and-prognosis-of-the-critically-ill-adult>
2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in Lancet. 2020 Jan 30;]. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
3. Fischer WA, Eron JJ Jr, Holman W, Cohen MS, Fang L, Szecezyk LJ, Sheahan TP, Baric R, Mollan KR, Wolfe CR, Duke ER, Azizad MM, Borroto-Esoda K, Wohl DA, Coombs RW, James Loftis A, Alabanza P, Lipansky F, Painter WP. A phase 2a clinical trial of molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus. *Sci Transl Med*. 2022 19;14(628):eab17430. doi: 10.1126/scitranslmed.abl7430. Epub 2022 Jan 19. PMID: 34941423.
4. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/the-rapies/antivirals-including-antibody-products/molnupiravir/> April 20, 2023
5. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi, 12 Şubat 2022, Ankara
6. Fischer WA., et al. A phase 2a clinical trial of molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus. *Science translational medicine*, 2021, 14.628: eab17430

7. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for oral treatment of covid-19 in nonhospitalized patients. *N Engl J Med*. 2022;386(6):509-520. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34914868>
8. Johnson MG, Puenpatom A, Moncada PA, et al. Effect of molnupiravir on biomarkers, respiratory interventions, and medical services in COVID-19: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2022;175(8):1126-1134.
9. Efficacy and safety of molnupiravir (MK-4482) in hospitalized adult participants with COVID-19 (MK-4482-001) - full text view - ClinicalTrials.gov. (Last accessed on October 20, 2021)
10. Butler CC, Hobbs FDR, Gbinigie OA et al. Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with COVID-19 at increased risk of adverse outcomes (PANORAMIC): an open-label, platform-adaptive randomised controlled trial. *Lancet*. 2023; 401: 281-293
11. Serdar, E. K., İLHANLI, H., & Kahraman, S. Ö. (2020). COVID-19'un zayıf halkası: Yaşlı nüfus. *Türk Coğrafya Dergisi*, (76), 33-44.
12. Hotar, N., Omay, R. E., Bayrak, S., Kuruüzüm, Z., & Ünal, B. (2020). Pandeminin toplumsal yansımaları. *İzmir İktisat Dergisi*, 35(2), 211-220. <https://doi.org/10.24988/ije.202035201>
13. Soysal, G. (2020). Koronavirüs salgını ve yaşlılık. *Avrasya Sosyal ve Ekonomi Araştırmaları Dergisi*, 7(5), 290-301. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/asead/issue/54658/736807>
14. Senderovich H, Vinoraj D, Stever M, Waicus S. Efficacy of COVID-19 treatments among geriatric patients: a systematic review. *Ther Adv Infect Dis*. 2022; 9:20499361221095666.
15. Tsai YW, Wu JY, Liu TH, et al. Clinical effectiveness of oral antiviral agents in older patients with COVID-19 based on real-world data. *J Med Virol*. 2023;95(6):e28869.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

