

Güncel Bilgiler Işığında COVID-19 Tedavisi

Current Treatment Strategies of COVID-19

Özge AYDIN GÜÇLÜ^a, Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI^a

^aBursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ABD, Bursa, TÜRKİYE

ÖZET Wuhan Sağlık ve Sağlık Hizmetleri Komitesi (Hubei Eyaleti, Çin), 31 Aralık 2019'da, 8 Aralık'tan itibaren semptomları olan 27 pnömoni vakası olduğunu bildirdi. 7 Ocak 2020'de Çinli yetkililer, salgına neden olan ajanın geçici olarak "yeni koronavirüs (2019-nCoV)" olarak adlandırılan Coronaviridae virüs ailesinin yeni bir türü olduğunu uluslararası acil durum olarak ilan etti, Mart 2020'de pandemi olarak nitelendirdi. DSÖ tarafından daha önce 2019-nCoV olarak anılmakta iken 11 Şubat 2020'de hastalık, şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2 olarak isimlendirildi. Avrupa'dan Türkiye'ye dönen bir hastanın test sonucu pozitif çıktıktan sonra hastalığın, 11 Mart 2020'de Türkiye'ye ulaştığı doğrulanmıştır. Koronavirüs hastalığı-2019 [coronavirus disease-2019 (COVID-19)] için en uygun tedavi yaklaşımı hâlen belirsizdir. Mevcut tedavi protokolleri sınırlı verilere dayanmaktadır ve klinik veriler ortaya çıktıkça, hastalığa ve tedaviye yönelik bilgilerimiz hızla gelişmektedir. Randomize kontrollü çalışmalardan, gözlemsel kohortlardan ve vaka serilerinden çok sayıda veri ve yayın, bazıları hakemli dergilerde bazıları ise henüz hakemler tarafından gözden geçirilmemiş makaleler olarak hızla ortaya çıkmaktadır. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, uzmanlık dernekleri ile birlikte COVID-19 yönetimi için bir klinik protokol hazırlama amacı ile Türkiye Pandemi Çalışma Grubu'nu oluşturmuş ve kanıt dayalı güncel bilgiler doğrultusunda tedavi önerilerini düzenlemiştir. Ulusal ve uluslararası rehberlerdeki güncel tedavi önerileri doğrultusunda, COVID-19 tedavisinin özetlenmesi amaçlanmıştır.

ABSTRACT On 31 December 2019, the Wuhan Municipal Committee of Health and Healthcare (Hubei Province, China) reported that there were 27 cases of pneumonia of unknown origin with symptoms starting on the 8 December. On 7 January 2020, the Chinese authorities identified that the agent causing the outbreak was a new type of virus of the Coronaviridae family, temporarily called "new coronavirus, 2019-nCoV". On January 30th, 2020, the World Health Organisation (WHO) declared the outbreak an international emergency and described it as a pandemic in March 2020. While it was previously referred to as 2019-nCoV by WHO, on February 11, 2020, the disease was named as severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2. The disease was confirmed to have reached Turkey on 11 March 2020, after a patient who had returned to Turkey from Europe, tested positive. The most appropriate treatment approach to treating COVID-19 remains unclear. Current treatment protocols are based on limited data and are evolving rapidly as clinical data emerge. A large volume of data and publications from randomized controlled trials, observational cohorts, and case series are emerging promptly, some in peer-reviewed journals, others as manuscripts that have not yet been peer reviewed. The Republic of Turkey Ministry of Health invited the specialties societies to prepare a clinical protocol for the management of COVID-19. The Turkish Pandemic Working Group prepare the present recommendations with the evidence available at the time of preparing them. It is aimed to summarize the treatment management of COVID-19 in line with the current treatment recommendations in national and international guidelines.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; pandemi; tedavi

Keywords: COVID-19; pandemic; treatment

2019 yılının sonunda, Çin'de bir şehir olan Wuhan'daki bir dizi pnömoni vakasının nedeni olarak yeni bir koronavirüs [coronavirus (CoV)] tespit edildi. Hızla yayılan bu enfeksiyon, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Ocak 2020'nin sonlarında bir

halk sağlığı acil durumu olarak ilan edildi ve Mart 2020'de pandemi olarak nitelendirildi.¹ Koronavirüs hastalığı-2019 [coronavirus disease-2019 (COVID-19)]'a neden olan virüs, daha önce 2019-nCoV olarak anılmakta iken, şiddetli akut solunum sendromu-ko-

Correspondence: Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ABD, Bursa, TÜRKİYE/TURKEY
E-mail: asligorekd@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Archives of Lung.

Received: 03 Nov 2020

Received in revised form: 01 Dec 2020

Accepted: 01 Dec 2020

Available online: 20 Jan 2021

2619-9459 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ronavirüs-2 [severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2)] olarak adlandırılmaktadır.

Mevcut bilgilerimiz, COVID-19 enfeksiyonunun en sık klinik prezantasyonunun, pnömoni ile olduğunu göstermektedir. Hastaların başvuru semptomları ateş, halsizlik, kuru öksürük, iştahsızlık, kas ağrısı, nefes darlığı ve balgam olarak sıralanmaktadır.² Hastaneye yatarak tedavi edilmesi gereken hasta grupları **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

Ülkemizde olası vaka tanımları ve tedavi planı, Sağlık Bakanlığı COVID-19 Tanı ve Tedavi Rehberi'ne göre yapılmaktadır. COVID-19'un klinik özelliklerinin bakteriyel pnömoniden ayırt edilmesi zor olabileceğinden toplum kökenli pnömoni için ampirik tedavi uygulanması önerilmektedir. Ampirik antibiyotik tedavisi başlandığında, mikrobiyolojik değerlendirme ile birlikte günlük antibiyoterapiye devam etme ihtiyacı değerlendirilmelidir. Düşük prokalsitonin düzeyi, viral pnömoniye karşı ön fikir verebileceği gibi yüksek prokalsitonin düzeyinin COVID-19'da, özellikle hastalık seyrinin sonlarına doğru görülebileceği bildirilmiştir. Antibiyotik tedavi planı mevcut ise beta-laktam antibiyotik ile birlikte makrolid veya solunum kinolonu şeklinde atipik pnömoni etkenlerini de kapsayacak şekilde tedavi düzenlenmelidir.

Oseltamivir, COVID-19 tedavisi için önerilmektedir; klinik bulguları influenza ile uyumlu olan, mevsimsel faktörlere göre influenzayı dışlayamadığımız veya influenza tanı testi pozitif olgularda verilmelidir.

COVID-19'un tedavisine en uygun yaklaşım hâlen belirsizdir. Klinik çalışmalar, deksametazon ile mortalitede azalma ve remdesivir ile klinik bir fayda olduğunu bildirmektedir, ancak başka hiçbir tedavinin etkili olduğu açıkça kanıtlanmamıştır.

HİDROKSİKLOKOKİN/KLOKOKİN

Hidroksiklorokin ve klorokin, COVID-19 tedavisinde etkili olduğuna dair yeterli çalışma verileri bulunmamakla birlikte her 2 ilacın, SARS-CoV-2 virüsünü in vitro inhibe ettiği bildirilmiştir. Hidroksiklorokin, daha potent bir antiviral etkinliği bulunmaktadır.³ Klinik kullanımlarını değerlendiren randomize çalışmalar devam etmektedir. COVID-19 için bir dizi potansiyel tedaviyi değerlendiren büyük bir randomize çalışmanın ön, yayımlanmamış bir raporunda hidroksiklorokin, hastanede yatan hastalar için bir fayda göstermediği bildirilmiştir. Çalışmada, standart tedavi alan 3.132 hasta ile karşılaştırıldığında, hidroksiklorokin alan ve randomize edilen 1.542 hastada, 28 günlük mortalitede farklılık olmadığı bildirilmiştir [%25,7 vs %23,5; tehlike oranı (hazard ratio "HR") 1,11; %95

TABLO 1: Hastaneye yatarak tedavi edilmesi önerilen hasta grupları.

>50 yaş
Eşlik eden ek hastalık varlığı (Diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, kronik akciğer hastalıkları, başışıklığı baskılayan hastalıklar)
Ağır pnömoni bulgularının varlığı Nabız >125/dk veya konfüzyon Solunum sayısı >30/dk Tansiyon <90/60 mmHg SpO2 <%92 veya radyolojik görüntülemesinde akciğerlerde yaygın, bilateral tutulum varlığı Kardiyomiopati, aritmi, sepsis, septik şok veya akut böbrek hasarı
Başvuru tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü olan olgular Lenfosit <800/µL veya CRP >40 mg/l veya Ferritin >500 ng/mL veya D-Dimer >1.000 ng/mL

CRP: C-reaktif protein.

güven aralığı (confidence interval "CI") 0,98-1,26]. Ayrıca her 2 tedavi grubunda, hastanede kalış süresinde de farklılık izlenmemiştir. Bu verilere dayanarak, deneyin hidrosiklorokin kolu sonlandırılmıştır.⁴

Açık etiketli randomize bir klinik çalışmada, hafif-orta COVID-19 (pnömoninin eşlik etmediği ya da hipoksemik olmayan pnömoni) olan hastaneye yatırılmış 150 hastanın, hidrosiklorokin standart tedaviye eklenmesi ile SARS-CoV-2 virüs klirensinin iyileşmediği (%84 hidrosiklorokin+standart tedavi vs %81 standart tedavi) veya 28 gün içinde semptomatik iyileşme açısından fark yaratmadığı (%60 hidrosiklorokin+standart tedavi vs %66 standart tedavi) saptanmıştır.⁵

Hidrosiklorokin ve klorokin ile ilgili yayımlanmış klinik verilerin çoğu, metodolojik limitasyonlara sahip olmakla birlikte çalışmalar, açık bir fayda bildirmemektedir.

Hidrosiklorokin kullanımı ile QT aralığında uzama ile ventriküler taşikardiye eğilim meydana gelebilir. İleri yaşta kardiyak ek hastalığı, QT'de uzamaya neden olan başka ilaç kullanımı ve elektrolit bozuklukları olan hastalarda risk daha da artmaktadır.⁶

■ AZİTROMİSİN VE HİDROKSİKLOKİDİN

COVID-19 tedavisinde tek başına uygulandığında veya azitromisin ile kombine kullanıldığında hidrosiklorokin, tedavide etkili olabileceği in vitro çalışmalar ile gösterilmiştir. Klorokin, hidrosiklorokin ve azitromisinin QT aralığını uzatması ve aritmi riski, birlikte kullanımı ile beraber aritmiye bağlı ölüm riskini akla getirmiştir. Bu ilaçların, COVID-19'un viral klirensini hızlandırdığı düşünülmektedir. Kombinasyon tedavisinin güvenilirliğini değerlendiren veriler sınırlıdır, klorokin+azitromisin veya tek başına azitromisinin sinerjik aritmik etkilerinin olmadığı in vivo çalışmalarda gösterilmiştir. Yapısal kap hastalığı, konjenital uzun QT sendromları, karaciğer veya böbrek yetersizliğinin varlığı ve kadın cinsiyet gibi faktörler aritmi riskini artırabilmektedir. COVID-19 olgularında, başlangıçta QT'nin uzun olması hâlinde eşlik eden hastalıklar da varsa potansiyel aritmi riskinin daha da arttığı bildirilmiştir.⁷ Bu ilaçların,

COVID-19 enfeksiyonunda akut hastalıkta 5-10 gün süre ile kısa süreli kullanımı, pandeminin ilk aylarında önerilmekle beraber bu tedavi kombinasyonu artık rutin tedavi şemalarında yer almamaktadır.

■ LOPİNAVİR-RİTONAVİR

SARS etkeni olan SARS-CoV'un, 2003 yılında ortaya çıkması sonrasında, insan bağışıklık yetmezliği virüsü Tip 1 aspartat proteaz inhibitörü olan lopinavirin, SARS-CoV'a karşı in vitro inhibitör etkinliğinin olduğu saptanmıştır.⁸ Lopinavir, farmakokinetik güçlendirici olarak ritonavir ile kombine edilmiştir.

Sağlık Bakanlığının COVID-19 tedavi rehberinde, COVID-19 kesin tanıli gebelerde lopinavir/ritonavir (lop/r) (2x400/100, 10-14 gün) önerilmektedir.²

■ FAVİPİRAVİR

Japonya'da influenza tedavinde onaylanmış bir antiviral ajan olan favipiravir, bir nükleotid analogudur. Ebola ve influenza'nın yanı sıra birçok RNA virüsüne de etkilidir. Viral replikasyonu, virüsün RNA polimerazını inhibe ederek durdurur.⁹

Yapılan bir çalışmada, COVID-19 vakaları favipiravir (ilk gün 2x1.600 mg/gün, sonraki günler 2x600 mg/gün, 10 gün) ile umifenovir (3x200 mg/gün, 10 gün) tedavileri uygulanarak randomize edilmiş, 7. günde iyileşme hızı değerlendirildiğinde tüm olgularda 2 ilaç arasında iyileşme hızı bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,139). Ancak favipiravir alan olguların ateş ve öksürük semptomlarının iyileşmesine kadar geçen sürenin daha kısa olduğu tespit edilmiştir (p<0,0001).¹⁰ Yan etki profili bakımından ılımlı ve baş edilebilir olarak değerlendirilmiştir.¹¹

Sağlık Bakanlığı COVID-19 tedavi rehberinde favipiravirin, ayaktan izlenmesi planlanan komplike olmayan veya hafif-orta pnömonisi olan olası/kesin COVID-19 olgularında, asemptomatik kesin olgularda ve hastanede yatan tüm olgularda tek başına veya hidrosiklorokin ile birlikte uygulanması önerilmektedir. Tedavi dozu ilk gün 2x1.600 mg/gün, sonraki 4 gün 2x600 mg/gün olmak üzere 5 günlük tedavi şeklinde önerilmiştir.

REMDESİVİR

Remdesivir, ciddi akut solunum sendromu SARS-CoV-2'ye karşı in vitro aktiviteye sahip yeni bir nükleotid analogudur.¹² Amerika Birleşik Devletleri'nde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi, hastaneye yatırılan çocuklar ve şiddetli COVID-19'lu erişkinler [SpO₂ oda havasında yüzde \leq 94, oksijen desteği, mekanik ventilasyon veya ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (extracorporeal membrane oxygenation "ECMO") gerektiren olgular] için remdesivirin acil kullanımına izni vermiştir.¹³

Önerilen erişkin dozu, mekanik ventilasyon veya ECMO uygulanan hastalarda, ilk günde intravenöz olarak 200 mg, ardından 10 gün boyunca 100 mg/gün idi. Toplam tedavi, mekanik ventilasyon veya ECMO gerektirmeyen olgularda 5 gün önerilmekle birlikte klinik iyileşme olmaması hâlinde tedavinin 10 güne uzatılması önerilmektedir.¹⁴ Remdesivir, ALT normal üst sınırının 5 katı olan hastalarda önerilmemektedir. Tedavi esnasında bu düzeyin üzerine çıkması veya başka karaciğer hasarı belirtileri olması hâlinde tedavi kesilmelidir. Remdesivirin, böbrek yetersizliğinde farmakokinetiği belirsizdir ve renal yetersizlikte birikip, toksik olabilecek bir siklodekstrin aracılığı ile sentezlenmiştir. Potansiyel fayda, potansiyel riske ağır basmadığı sürece glomerüler filtrasyon hızı $<$ 30 mL/dk olan hastalarda remdesivir önerilmemektedir.

Süreç içerisinde ilk randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler, remdesivir için bazı klinik yararlar olduğunu göstermiştir. Bir çalışmanın ön sonuçlarında, remdesivirin şiddetli COVID-19'da iyileşme süresini kısalttığı zayıf kanıt nedeniyle erken sonlandırılmış, 2. bir çalışmada ise remdesivir ile istatistiksel anlamlı olmayan iyileşme süresinin kısalması olduğu tespit edilmiştir.^{15,16} Daha sonra çok-merkezli, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, 1.059 hastaya remdesivir 10 gün veya taburculuk ya da hastanın ölümüne kadar uygulanmış, birincil sonlanım noktası olarak tanımlanan, hastaneye başvurudan taburculuğa kadar olan sürede, iyileşme süresinde azalma olduğu ya da hastanede yatan hastaların oksijen desteği gereksiniminin kalmadığı tespit edilmiştir.¹⁵

Bir diğer çift-kör randomize kontrollü çalışmada, remdesivir plasebo ile karşılaştırıldığında klinik iyileşmenin istatistiksel anlamlı olmadığı,

mortalite oranlarının remdesivir ile plasebo arasında benzer olduğu, viral klirens açısından da farklılık olmadığı saptanmıştır.¹⁶ Remdesivir 10 günlük tedavi ile istatistiksel anlamlı olmasa da klinik iyileşme ve mortalitede azalma saptanmıştır. Ancak çalışmada, remdesivir kullanan hastaların çoğunun komorbid hastalığının olması, az sayıda hastanın çalışmaya dâhil edilmiş olması ve birçok hastada lopinavir-ritonavir, interferon alfa-2b, ve/veya kortikosteroid gibi ek tedavilerin uygulanmış olması bu çalışmanın kısıtlılıklarındandır.¹⁶

DSÖ, 30'dan fazla ülkede 500 hastanenin birer merkez olarak dâhil olduğu SOLIDARITY araştırmasında, toplam 11.266 erişkin hasta remdesivir, hidroklorokin, lopinavir ve interferon-b1a kollarına randomize edilmiş ve hastanede yatış sırasında gelişen mortalite birincil sonlanım noktası olarak alınmıştır. 16 Ekim 2020 tarihinde henüz hakem değerlendirmesi yapılmadan yayımlanan bu çalışmada, toplam 1.253 ölüm gözlenmiş, 28 günlük mortalite oranı %12, mekanik ventilatördeki hastalarda ise %39 oranında olduğu bildirilmiştir. Ölüme kadar geçen medyan sağkalım süresinin 8 gün olduğu gözlenmiştir. Remdesivir, hidroklorokin, lopinavir ve interferon-b1a kollarının, kontrol koluyla karşılaştırıldığında test edilen 4 molekülün de sağkalımı azaltmadığı saptanmıştır.¹⁷

Binden fazla hastanede yatan olguyu içeren başka birçok uluslu çalışmada, remdesivirin daha hızlı iyileşme süresi sağladığı, ancak yüksek akımlı nazal oksijen "high flow nasal oxygen (HFNO)" ya da ileri solunumsal desteği ihtiyaç olmaksızın oksijen desteği almakta olan alt grupta mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir.¹⁸

Bildirilen yan etkiler arasında bulantı, kusma ve transaminaz yükselmeleri bulunmaktadır. Bir çalışmada en sık görülen yan etkiler anemi, akut böbrek hasarı, ateş, hiperglisemi ve transaminaz yüksekliği olarak değerlendirilmiş ancak plasebo ile karşılaştırıldığında remdesivir ile benzer oranlarda bu yan etkiler saptanmıştır.

KONVALESAN PLAZMA

Konvalesan plazmanın (KP) etki mekanizmaları arasında virüsü direkt bağlayarak nötralize etmek, kom-

pleman aktivasyonu, antikor bağımlı selüler sitotoksitate ve/veya fagositoz yollarıyla virüs eliminasyonunu başlatmak sayılabilir. Nötralizan antikorlar, bu etki mekanizmalarında çok önemlidir. Virüsü inaktive ederek viral replikasyonu engellemesi, iyileşmedeki en önemli noktadır. Bu yüzden KP’de nötralizan antikor titresi ölçümü önemlidir.¹⁹

COVID-19’u geçirip iyileşen bireylerden alınacak KP, SARS-CoV-2 enfeksiyonu bulunan, hastanede tedavi gören hastaların tedavisinde bir seçenek olabilir. Bu grup hastanın tedavisinde KP kullanımı ile ilgili bilgilerimiz artmaktadır. Çin’den bildirilen bir açık etiketli araştırmada, tedavi koluna yüksek antikor titresine sahip KP verilmiştir. Bu araştırmada, toplam 103 hasta verisi analiz edilmiş, KP grubuna 72. saatte nazofaringeal RNA klirensi standart tedavi koluna göre daha hızlanmış (%87 vs. %38) olmakla birlikte klinik iyileşme (HR: 1,5; %95 CI 0,79-2,49) ve 28. gün mortalite oranlarında (HR: 0,59; %95 CI 0,22-1,59) anlamlı iyileşme gözlenmemiştir.¹ Ancak bu araştırma, dâhil edilebilen hasta sayısının düşüklüğü nedeniyle erken sonlandırılmış, bu araştırmanın gücünü zayıflatan bir faktör olabileceği akılda bulundurulmalıdır.²⁰

Duan ve ark.nın yaptıkları çalışmada, 200 mL KP ortalama 16,5. günde, 10 hastaya uygulanmıştır.²¹ Nötralizan antikor titreleri 1:640 üzerinde olan KP uygulamasının ardından 3 gün içinde ateş, öksürük, nefes darlığı şikâyetleri gerileyip, oksijen saturasyonlarının arttığı gösterilmiştir. Klinikle eş zamanlı olarak lenfosit sayısında artış ve C-reaktif protein (CRP) değerlerinde anlamlı bir düşüş, bir haftanın sonunda ise akciğerin radyolojik bulgularında gerileme olduğu saptanmıştır. KP uygulanmasından 1-2 gün sonra tüm hastalarda nötralizan antikor titrelerinin 1:640 üzerine çıkması ve 7 hastada serum SARS-CoV-2 RNA’sının negatif bulunması, bu çalışmanın dikkat çekici sonuçları arasındadır. Yine bu çalışmada, KP donörlerinin serumları incelendiğinde 40 donörün 39’unda nötralizan antikor titresi 1:160 üzerinde bulunmuş; iyileşen hastaların hemen hepsinin plazmasında nötralizan antikor geliştiği bu çalışma ile desteklenmiştir. Shen ve ark.nın yaptığı diğer çalışmada, KP alan 5 kritik düzey hasta sonuçları verilmiştir.¹⁹ Virüs spesifik antikor [immünglobulin G (IgG)] titresi 1:1.000, nötralizan antikor >40 olduğu gösterilmiş ve KP ortalama olarak 10-22. gün-

ler arasında verilmiş. İlk 3 gün içinde 5 hastadan 4’ünde ateşin gerilediği, 12 gün içerisinde ise virüsün kanda negatifleştiği ve 2 hafta içinde 3 hastanın mekanik ventilasyondan ayrıldığı gözlemlenmiştir.

Ülkemizde de nisan ayı içerisinde Sağlık Bakanlığı COVID-19 İmmün (Konvalesan) Plazma Tedarik ve Klinik Kullanım Rehberi’ni yayımlamış, periyodik olarak güncellenmiş ve alacak hasta grubu, ürün özellikleri ve donör kriterlerini standardize etmiştir.^{22,23}

İNTERLÖKİN-6 İNHİBİTÖRLERİ

Farklı enfeksiyonlara sekonder gelişen septik tabloların seyri sırasında farklı immün yanıtlar görülebilmekte ve bazı olgularda hiperinflamatuvar yanıtla bağlı gelişen sitokin fırtınası ile karakterize makrofaj aktivasyonu sendromu (MAS) (hemofagositik lenfositosis) bulguları gözlenmektedir.

Hastalık seyrinde, yüksek düzeyde proinflamatuvar sitokinler, inflamatuvar belirteçler (ferritin, D-dimer yüksekliği) COVID-19’da kritik ve fatal gidişle ilişkilidir. Tedaviye rağmen sebat eden dirençli ateşin varlığı, sürekli yüksek seyreden ya da artmaya devam eden proinflamatuvar sitokinler, inflamatuvar belirteçler, ferritin, lenfopeni ve trombositopeni, D-dimer yüksekliği, karaciğer fonksiyon testlerinde ve trigliserid değerlerinde artış veya fibrinojen düzeyinde azalma gibi bulgularının olması, hastalık seyrine MAS tablosunun eşlik ettiğini göstermektedir. Tekrarlayan ölçümlerde ferritin, CRP, D-dimer değerlerinde artış veya lenfosit, trombosit sayılarındaki azalmalara dikkat edilmesi, gelişmekte olan MAS bulgularını atlamamak için önem teşkil etmektedir. MAS erken tedavi ve yakın izlem gerektiren bir klinik durumdur.

İnterlökin (IL)-6 yolağını bloke etmeyi hedefleyen tedavi seçenekleri, IL-6 reseptör blokajı yapan tocilizumab, sarilumab ve direkt IL-6 inhibisyonu yapan siltuximab etkinliği, bu amaçla COVID-19 hastalarında randomize kontrollü çalışmalarda değerlendirilmiştir. Bu araştırmalarda, bir sağkalım avantajı sağlanmamıştır.²⁴⁻²⁹ Bir diğer yandan yayımlanan gözlemsel araştırma sonuçları, tocilizumab ile ölüm ve/veya entübasyon riskinin azaldığını düşündürmektedir.^{30,31} Her ne kadar randomize klinik araş-

tırmalarda gösterilemeye de bu tedaviler ile sekonder enfeksiyon riskinin arttığı düşünülmektedir.³²

■ TOCİLİZUMAB

Tocilizumab uygulanmasının COVID-19 ile ilişkili MAS tablosunda tedavide pozitif etkisinin olduğu yapılan araştırmalarda tespit edilmiştir.^{33,34} IL-1 blokajı yapan anakinranın ile tocilizumab ve diğer IL-6 blokajı yapan ilaçların ağır seyirli COVID-19 olgularında etkinliğini değerlendiren kontrollü klinik çalışmalar devam etmektedir. Tocilizumab, maksimum 800 mg olmak üzere 8 mg/kg dozunda uygulanabilmektedir. Hastadaki klinik ve laboratuvar bulgularının ciddiyeti doğrultusunda tek seferde 400 mg ya da 800 mg intravenöz olarak uygulanabilmektedir. İlk doz 400 mg olarak uygulandığında, klinik ve laboratuvar takip bulgularına göre 200-400 mg şeklinde 12-24 saat içinde doz tekrarı yapılabilir.^{35,36} MAS bulguları sebat eden hastalarda tekrar 200 veya 400 mg tocilizumab uygulaması konusunda çekimser kalınmalıdır.

Gebelik, aktif tüberküloz, nötropeni, aktif hepatit B veya C, alerji ve hipersensitivite varlığında tocilizumab kullanılmamalı, transaminaz düzeyleri ve trombosit sayısı takip edilmeli, divertikülit öyküsü olan hastalar gastrointestinal perforasyon riski açısından yakın izlenmelidir.

Tocilizumab tedavisi sonrasında tedavi yanıtından bağımsız olarak serum CRP değerleri düşebileceği için serum IL-6 düzeyleri, serum amiloid A proteini gibi ek incelemeler ile akut faz yanıtı takip edilebilir. Ferritin düzeyinde tedaviye yanıt olduğunda hızlı düşüş olmayabileceği akılda tutulmalı, bir süre ferritin değerlerinin yüksek seyretmesi tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmemelidir. Ateş, CRP, lökosit, ferritin gibi inflamasyon parametrelerinin yanı sıra hipoksi, solunum yetmezliği, şok ve multi-organ yetersizliği bulguları da tedavi etkinliğini değerlendirmede dikkatle değerlendirilmelidir.³⁷

Sarilumab ve siltuximab, hâlen klinik çalışmaları devam etmekte olan IL-6 blokajı yapan diğer hedefe yönelik tedavilerdendir.

■ DİĞER İMMÜNOMODÜLATÖR İLAÇLAR

MAS bulguları gelişen olgularda anakinra (rekombinant IL-1 reseptör antagonisti) tedavisi de güvenli bir

tedavi seçeneğidir. Yarılanma ömrü kısadır (4-6 saat) ve ihtiyaca göre değişken dozlarda (2-10 mg/kg) ve subkütan ya da intravenöz olarak farklı uygulama şekilleri ile uygulanabilmektedir.³⁸ Klinik bulguların ağırlığı doğrultusunda günde 1 ya da 2 kez 100 mg deri altına uygulanabileceği gibi çok şiddetli bulgular mevcut ise günde 3 kez 200 mg intravenöz uygulamaya kadar doz düzenlemesi yapılabilir. Anakinra tedavisi alan hastalarda, tocilizumab gibi doğrudan CRP sentezini engellemediği için akut faz yanıt takibinde güvenli bir test olarak CRP kullanılabilir.

Janus kinaz inhibitörleri (ruksolitinib ve diğerleri) de antisitokin tedavilerin yetersiz olduğu durumlarda kullanılabilir. İntravenöz Ig tedavisi de Ig düzey takibi ile (IgA eksikliğinde kullanılmamalı) 2 g/kg/gün toplam 2 gün verilebilir.³⁹

■ KORTİKOSTEROİDLER

Deksametazon ve glukokortikoidlerin, oksijen veya ventilatör desteği gereksinimi olan ağır COVID-19 vakalarında kullanımı önerilmektedir. 6-10 gün süreyle deksametazon 6 mg, hidrokortizon 150 mg, metilprednizolon 32 mg veya prednizon 40 mg kullanılabilir. Hafif-orta vakalarda, ağır tabloya gidişi önlemek düşüncesiyle kullanımı önerilmemektedir. Glukokortikoid tedavi alan hastalarda, hiperglisemi ve sekonder enfeksiyon gelişim riski açısından dikkatli olunmalıdır.

Randomize çalışmalardan elde edilen veriler, genel olarak ağır COVID-19 olgularında glukokortikoidlerin tedavideki etkin rolünü desteklemektedir. COVID-19 ağır hastalığı olan 1.703 hastayı içeren 7 çalışmanın metaanalizde, glukokortikoidlerin standart tedavi veya plaseboya kıyasla 28 günlük mortaliteyi azalttığı [%32 vs %40, göreceli olasılıklar oranı (odds ratio "OR") 0,66; %95 CI 0,53-0,82] ve ciddi yan etki riskinde artış ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir.⁴⁰ COVID-19 tedavilerinin değerlendirildiği 2020 Ağustos ortasına kadar mevcut olan randomize kontrollü çalışmaların başka bir sistematik derleme ve metaanalizinde, glukokortikoidler ile mortalitede azalma (OR 0,87; %95 CI 0,77-0,98) veya standart tedaviye kıyasla mekanik ventilasyon riskinde azalma (OR 0,74; %95 CI 0,58-0,92) olduğu değerlendirilmiştir.⁴¹

Randomize çalışmalar, glukokortikoidlerin (özellikle deksametazonun), COVID-19 hastalarında klinik faydası olduğunu göstermektedir. Metaanalizler, glukokortikoidlerin şiddetli COVID-19 hastalarında mortaliteyi azaltabileceğini göstermektedir.^{40,42} Bu analizlere dâhil edilen verilerin çoğu, İngiltere’de COVID-19 ile hastaneye yatırılan 9.000’den fazla hastanın katıldığı, düşük doz deksametazonun, tek başına plaseboya kıyasla 28 günlük mortaliteyi azalttığı, randomize, açık etiketli bir çalışmadan gelmektedir (%21,6 vs %24,6).⁴³ Bu çalışmada, başlangıçtaki komorbidite oranları ile oksijen veya ventilasyon desteği ihtiyacı açısından anlamlı farklılık olmayan kesin veya olası COVID-19 olgularında deksametazon uygulanması ile 28 günlük mortalitede azalma olduğu bildirilmiştir.

Subgruplar değerlendirildiğinde:

- Genel olarak; mortalitede %17 göreceli azalma [%25,7 vs %22,9; rölatif risk (RR) 0,83; %95 CI 0,75-0,93].

- Başlangıçta invaziv mekanik ventilasyon veya ECMO alan hastalarda; mortalitede %36 göreceli azalma (%29,3 vs %41,4; RR 0,64; %95 CI 0,51-0,81). Yaşa göre düzeltilmiş analizde, mortalitede %12,3’lük bir mutlak azalma olduğu gösterilmiştir.

- Başlangıçta noninvaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastalar; mortalitede %18 göreceli azalma (%23,3 vs %26,2; RR 0,82; %95 CI 0,72-0,94). Yaşa göre düzeltilmiş analizde, mortalitede %4,1’lik bir mutlak azalması olduğunu göstermiştir.

Bu bulguların aksine oksijen veya ventilasyon desteğine ihtiyaç duymayan hastalar arasında glukokortikoid tedavisinden bir fayda görülmediği; daha yüksek mortaliteye doğru istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir eğilim olduğu bildirilmiştir (%17,8 vs %14, RR 1,19; %95 CI 0,91-1,55). Analiz, laboratuvar onaylı COVID-19 hastaları (toplam popülasyonun %89’u) ile sınırlı olduğunda, sonuçların benzer olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, bir ön rapor olup, bazı belirsizlikler içermektedir. Rapordaki temel mortalite oranı, önceki çalışmalardan daha yüksek olarak bulunmuştur ve sekonder enfeksiyonlar raporda bildirilmemiştir. Noninvaziv mekanik ventilasyon uygulanan olgular, heterojen bir grubu içermektedir ve

bu hasta grubunda maksimum faydayı sağlayacak alt kümelerin olup olmadığının değerlendirilmesi için ek ayrıntı bilgilere ihtiyaç duyulmaktadır.

Alt grup analizinde, invaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda, noninvaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastalara göre mortalitede görece azalma daha fazla görülmüştür. Solunum desteğine ihtiyaç duymayan hastalarda mortaliteye etkisi görülmemiştir.

Ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı Tedavi Rehberi’nde oksijen ihtiyacı olan olgularda, 6 mg/gün deksametazonun (veya eş değeri glukokortikoidler örneğin 40 mg/gün prednisolon veya 32 mg/gün metilprednisolon) 10 gün kadar kullanılabileceği önerilmektedir.²²

İTERFERON

İnterferon, Orta Doğu solunum sendromu-CoV’a in vitro etkinliği mevcut olan, SARS-CoV-2’ye de etkili olabileceği umut edilen bir ajandır. Genellikle lop/r ya da ribavirin ile kombine uygulanmıştır. Çin, COVID-19 tedavi kılavuzunda ribavirin (2-3x500 mg/gün intravenöz)+inhale interferon alfa (2x5 MIU, nebul) kombinasyonunu şeklinde tedavide önerilmektedir. Özellikle ribavirin ile kombine edildiğinde, interferon tedavisi ile hepatotoksisite ve sitopeni gibi ciddi yan etkilerinin olabileceği akıld tutulmalıdır. İn vitro sonuçların çelişkili olması, yeterli sayıda klinik çalışma bulunmaması nedeniyle SARS-CoV-2 tedavisinde kullanılması günümüzde önerilmemektedir.⁴⁴

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Aslı Görek Dilektaşlı, Özge Aydın Güçlü; **Tasarım:** Aslı Görek Dilektaşlı; **Denetleme/Danışmanlık:** Aslı Görek Dilektaşlı; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Özge Aydın Güçlü, Aslı Görek Dilektaşlı; **Analiz ve/veya Yorum:** Özge Aydın Güçlü, Aslı Görek Dilektaşlı; **Kay-**

nak Taraması: Özge Aydın Güçlü, Aslı Görek Dilektaşlı; **Makalenin Yazımı:** Özge Aydın Güçlü, Aslı Görek Dilektaşlı; **Eleştirel İnceleme:** Özge Aydın Güçlü, Aslı Görek Dilektaşlı; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Özge Aydın Güçlü, Aslı Görek Dilektaşlı; **Malzemeler:** Özge Aydın Güçlü, Aslı Görek Dilektaşlı.

KAYNAKLAR

- Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, et al. World Health Organization declares global emergency: a review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg.* 2020;76:71-6. Erratum in: *Int J Surg.* 2020;77:217. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi, Bilim Kurulu Çalışması. Ankara; 2020. [Link]
- Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):732-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Recovery Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy [Internet]. © 2020 Nuffield Department of Population Health [cited 8.6.2020]. No clinical benefit from use of hydroxychloroquine in hospitalised patients with COVID-19. Available from: [Link]
- Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ.* 2020;369:m1849. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Chen CY, Wang FL, Lin CC. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin Toxicol (Phila).* 2006;44(2):173-5. [Crossref] [PubMed]
- Juurlink DN. Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection. *CMAJ.* 2020;192(17):E450-3. Erratum in: *CMAJ.* 2020;192(21):E590. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Choy KT, Wong AY, Kaewpreedee P, Sia SF, Chen D, Hui KPY, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Res.* 2020;178:104786. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Mentré F, Taburet AM, Guedj J, Anglaret X, Keïta S, de Lamballerie X, et al. Dose regimen of favipiravir for Ebola virus disease. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(2):150-1. [Crossref] [PubMed]
- Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering (Beijing).* 2020;6(10):1192-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *medRxiv.* 2020. [Crossref]
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269-71. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- US Food and Drug Administration. Remdesivir letter of EUA (May 01, 2021). Available from: [Link]
- Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al; GS-US-540-5773 Investigators. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1827-37. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - preliminary report. Reply. *N Engl J Med.* 2020;383(10):994. [Crossref] [PubMed]
- Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1569-78. Erratum in: *Lancet.* 2020;395(10238):1694. [PubMed] [PMC]
- Pan H, Peto R, Karim QA, Alejandria M, Henao-Restrepo AM, Garcia CH, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19- interim WHO SOLIDARITY trial results. *medRxiv.* 2020. [Link]
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al.; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-26. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Epub 2020 Oct 8. [PubMed] [PMC]
- Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA.* 2020;323(16):1582-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324(5):460-70. Erratum in: *JAMA.* 2020;324(5):519. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(17):9490-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- [Link] February 11, 2021
- Bakanlığı, TC Sağlık. "COVID-19 İmmün (Konvalesan) Plazma Tedarik ve Klinik Kullanım Rehberi." (Cited May 01, 2021)
- Sanofi and Regeneron provide update on Kevzara® (sarilumab) Phase 3 U.S. trial in COVID-19 patients, Paris and Tarrytown, N.Y. - July 2, 2020. Erişim linki: [Link]
- Roche [Internet]. © 2021 F. Hoffmann-La Roche Ltd. Roche provides an update on the phase III COVACTA trial of Actemra/RoActemra in hospitalised patients with severe COVID-19 associated pneumonia. Available from: [Link] (Cited 29 July, 2020)
- Tsai A, Diawara O, Nahass RG, Brunetti L. Impact of tocilizumab administration on mortality in severe COVID-19. *Sci Rep.* 2020;10(1):19131. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al; BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(24):2333-44. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P; CORIMUNO-19 Collaborative Group. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):32-40. [Crossref] [PubMed] [PMC]

29. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al; RCT-TCZ-COVID-19 Study Group. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):24-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
30. Malgje J, Schoones JW, Pijls BG. Decreased mortality in COVID-19 patients treated with tocilizumab: a rapid systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Infect Dis.* 2020:ciaa1445. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
31. Gupta S, Wang W, Hayek SS, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al; STOP-COVID Investigators. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):41-51. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
32. Busani S, Bedini A, Biagioni E, Serio L, Tonelli R, Meschiarri M, et al; Modena Covid-19 Working Group (MoCo19). Two fatal cases of acute liver failure due to HSV-1 infection in COVID-19 patients following immunomodulatory therapies. *Clin Infect Dis.* 2020:ciaa1246. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
33. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J Med Virol.* 2020;92(7):814-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
34. Sciascia S, Aprà F, Baffa A, Baldovino S, Boaro D, Boero R, et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(3):529-32. [[PubMed](#)]
35. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood.* 2014;124(2):188-95. Erratum in: *Blood.* 2015;126(8):1048. Dosage error in article text. Erratum in: *Blood.* 2016;128(11):1533. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
36. Maude SL, Barrett D, Teachey DT, Grupp SA. Managing cytokine release syndrome associated with novel T cell-engaging therapies. *Cancer J.* 2014;20(2):119-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
37. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
38. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(6):e325-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
39. Xie Y, Cao S, Dong H, Li Q, Chen E, Zhang W, et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. *J Infect.* 2020;81(2):318-56. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
40. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA.* 2020;324(13):1330-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
41. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2020;370:m2980. Update in: *BMJ.* 2020;370:m3536. Update in: *BMJ.* 2020;371:m4852. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
42. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, et al. Infectious diseases Society of America Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020:ciaa478. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
43. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report. *N Engl J Med.* 2020:NEJMoa2021436. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
44. McCreary EK, Pogue JM. Coronavirus disease 2019 treatment: a review of early and emerging options. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(4):ofaa105. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]