



Türk Toraks Derneği

Değerli üyelerimiz,

Türk Toraks Derneği'nin COVID-19'da hidrosiklorokin kullanımına ilişkin görüşünü sizlerle paylaşıyoruz.

Ülkemizde ilk COVID-19 olgusu 11 Mart 2020' de saptanmış; aynı tarihte Dünya Sağlık Örgütü, COVID-19 salgınına pandemi olarak tanımlamıştır. T.C. Sağlık Bakanlığı (TC-SB) salgının henüz ülkemize ulaşmadığı dönemlerde bir Bilim Kurulu oluşturmuş, salgının (daha sonra pandeminin) yönetiminde alınması gereken önlemler, izlenmesi gereken yöntemler konusunda bu Kurul'un danışmanlığına başvurmuş ve düzenli olarak güncellenen tanı ve tedavi rehberleri hazırlayıp yayınlamıştır. Bu rehberlerdeki öneriler, rehberin hazırlandığı dönemde dünyadaki deneyim ve giderek artan sayılarda yayınlanan bilimsel çalışmaların verileri ışığında oluşturulmuştur. Bu rehberler, içerdikleri tanımlara göre kesin ya da olası COVID-19 tanısı alan tüm hastalara tedavi başlanmasını önermiştir ve önermektedir. Diğer bir anlatımla, TC-SB, öncelik olarak, hastaların tedavisiz kalmamalarını benimsemiş, henüz etkinliklerine ilişkin yeterli kanıt olmayan bu ilaçlar hakkında kanıt elde etmek (ve izleyen dönemlerde daha kanıta dayalı tedavi algoritmaları hazırlamak) amacıyla prospektif, karşılaştırmalı klinik çalışma yapılmamış, dolayısıyla tedavisiz izlenen bir kontrol grubu olmamış, tüm hastalara tedavi verilmiştir. Bu nedenle, ülkemizdeki COVID-19 deneyiminden yola çıkarak, uygulanan tedavilerin etkinliği konusunda net bir yargıya varmak mümkün olamamaktadır.

Buna karşılık, pandemi sürecinde uluslararası alanda, COVID-19'un seyrine, uygulanan tedavilerin etkinliği ve güvenilirliğine, tedavi başarısızlığı (ya da ölüm) ile ilişkili bağımsız risk faktörlerine ilişkin çok sayıda klinik çalışma yapılmış ve yayınlanmıştır. TC-SB rehberince önerilen ilk ilaç olan *hidrosiklorokin*'in (HK) etkinliği ve güvenilirliği de bu bağlamda tartışma konusu olmuştur. Çin deneyimini aktaran ilk çalışmalar, kontrolsüz olmalarına ve çok sınırlı hasta sayısına dayanmalarına karşın, HK'nin etkinliğine ilişkin olumlu bir izlenim yaratmış ve Türkiye gibi pek çok ülkede COVID-19 tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Ancak, izleyen dönemde yayınlanan bilimsel açıdan daha nitelikli ve çok daha büyük hasta popülasyonlarında yapılan çok sayıda çalışma HK'in klinik iyileşmeyi hızlandırmadığını, ölüm oranlarını düşürmediğini göstermiştir. Buna karşılık,

özellikle hastaların düzenli olarak EKG ile izlenmediği çalışmalarda, HK kullanan hastalarda daha sık aritmiler gelişebildiği, daha sık kalp kökenli ölümlerin olabildiği bildirilmiştir.

Türk Toraks Derneği Solunum Sistemi İnfeksiyonları Çalışma Grubu, hidrosiklorokin (ya da klorokin) ile yapılan 12 klinik çalışmayı klinik etkinlik açısından değerlendirmiştir. Bu çalışmalardan sekizinde HK etkin bulunmamış ya da HK kullananlarda daha kötü sonuçlar elde edilmiştir. Bir çalışmada, etkili olmadığı görülmüş; ancak HK kullanan hasta grubunun başvuruda daha ağır ve daha yüksek oranda eşlik eden kronik hastalıklarının olması nedeniyle kesin yargıya varılamamıştır. Bir başka çalışmada ise, HK kullanan hastaların klinik sonuçları daha iyi bulunmuş, ancak HK kullanan hastalar daha yüksek oranda sistemik steroid kullandıkları için yine kesin yargıya varılamamıştır. İki çalışmada HK kullananlarda mortalitenin daha düşük olduğu gözlenmiştir. Yayınlanan üç meta-analizde de, HK'nin etkin olduğuna ilişkin bir kanıt saptanmamıştır. Bu çalışmalar ekteki tabloda özetlenmiştir. HK'e yanıt ile tedaviye başlama zamanı (erken tedavi) ve hastalığın ağırlık düzeyi (oksijenasyon) arasında bir ilişki görülmemektedir.

Bu bulgularla, COVID-19 tedavisinde HK kullanılması önerisinin gözden geçirilmesinde yarar olduğu düşünülmüştür. Ayrıca, kanımızca daha önemli olarak, TC-SB'nin şimdiye dek tanı konulan 225.000 hastanın verilerini değerlendirmesi ve yayınlaması ya da bilim insanlarınca incelenmeye açması gereklidir. Önümüzdeki dönemde yüksek olasılıkla yeniden şiddetlenmesi beklenen pandeminin yönetiminde bu verilerden elde edilecek kanıtlar çok değerli olacaktır.

Türk Toraks Derneği, Solunum Sistemi İnfeksiyonları Çalışma Grubunun yaptığı bu kapsamlı araştırma ve görüş oluşturma çalışmalarının sonucundaki önerisini paylaşırken ülkemizde TC-SB'nin rehberlerinde COVID-19 tedavisi konusunda güncel bilgiler ışığında hızla düzenleme yapmasının önemine dikkat çekmektedir. Sahada hasta tedavi eden hekimlere bilimsel yaklaşım olanağı tanımak için bu yönde yeni bir rehber önerisi ihtiyaç görünmektedir.

Türk Toraks Derneği adına

Solunum Sistemi İnfeksiyonları Çalışma Grubu

Tablo. Hidrosiklorokin (ya da klorokin) ile yapılan 13 klinik çalışmanın değerlendirilmesi

Yazar, Ülke, Dergi	Hasta sayısı	Hastalık ağırlığı	Çalışma türü	Semptom - HK başlanmasına dek süre, SpO2	Sonuç
Cavalcanti AB, Brezilya, NEJM	504	O2 kullanmayan ya da en fazla 4	RKÇ, açık, üç gruplu 1:1:1 Standart	Süre median: 7 gün SpO2 ?	15 günde klinik düzelmede fark yok

		L/dk düzeyinde kullananlar	bakım HK HK+Azi		
RECOVER Y, UK, BMJ' de haber	HK 1542 Standart bakım 3132	Hospitalizasyon	RKÇ	Süre ? SpO2 ?	28 günlük mortalite: HK %25.7 Standart bakım %23.5 Çalışma erken sonlandırılmış Başka bir klinik parametrede de anlamlı etki görülmemiş. Yarar gören herhangi bir alt grup gözlenmemiş.
Tang W, Çin, BMJ	150 (75 HK+standart bakım vs 75 standart bakım)	Hafif-orta	Açık, RKÇ	16.6±10.5 (3-41) gün SpO2: 97.4	28 günde PCR negatifleşme oranı aynı (%85.4 vs 81.3), semptomların hafifleme süresi aynı Advers olaylar, HK grubunda daha sık (%30 vs 10). En sık diyare (%10) 2 HK hastasında ciddi advers olay
Mahevas M, Fransa, BMJ	181	Hospitalizasyon, ağır, O2 gerektiren, YB gerektirmeyen hastalar	Kontrollü, gözlemsel	Süre ? SpO2 ?	21. günde YB gerektirmeden sağkalım olasılığı: HR: 0.9, 0.4-2.1 Toplam sağkalım HR: 1.2, 0.4-3.3 ARDS olmadan sağkalım HR: 1.3, 0.7-2.6 21. günde O2 ihtiyacı kalmaması HR: 1.1, 0.9-1.3 HK kullanan %10 hastada EKG değişiklikleri nedeniyle tedavinin sonlandırılması
Geleris J, USA, NEJM	1376, 811 HK	Hospitalizasyon HK verilen hastalar daha ağır PaO2/FiO2 223 vs 360	Gözlemsel, propensity score matching	Süre ? PaO2/FiO2: HK 223 Non-HK 273	HK verilen ve verilmeyenler arasında entübasyon ve ölüm riski açısından fark yok (HR: 1.04, 0.82-1.32)

Molina JM, Fransa, Med Mal Infect	11	Hospitalizasyon, tümüne nazal oksijen +	Gözlemsel	? ?	1 hasta ex, 8 hasta tedavi bitiminde PCR (+)
Saleh M, USA, Circ Arrhythm Electrophysiol	201	Hospitalizasyon	Prospektif gözlemsel	? ?	EKG izlemi KK/HK mono alanlarda QTc 441ms > 453 ms KK/HK + AZI kombine alanlarda 440 ms > 470 ms 7/201 (%3.5) belirgin uzama nedeniyle discontinuity Artimiye bağlı ölüm yok
Gautret P, Fransa, Travel Med Infect Dis	80	Hafif-orta hospitalize	KontROLSUZ, gözlemsel	4.9±3.6 (1-17) gün SpO2 ?	78/80 hasta iyileşmiş 7. günde viral yükte %83 negatifleşme; 8. Günde %93
Magagnoli J, ABD, VA çalışması CellPress ??	807 (HK / HK+AZI, hiçbiri)	Hospitalizasyon	Retrospektif analiz, çok merkezli, propensity score adjustment	%33.6 hastada SpO2<%94 Süre ??	Tüm nedenlere bağlı mortalite HK grubunda daha yüksek (HR: 1.83, 1.16-2.89). HK+AZI grubunda daha yüksek değil (HR: 1.31, 0.80-2.15) MV riski ve MV sonrası ölüm riski tüm gruplarda benzer
Arshad S, ABD, IJID	2541	Hospitalizasyon, hafif-orta-ağır	Retrospektif, karşılaştırmalı, gözlemsel	Süre ? SpO2: 90.0±8.1	Mortalite HK ile %66, HK+azi ile %71 daha düşük Ama, HK ve HK+AZI kullanan hastalar kullanmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek oranda steroid kullanmış (%79, %74 vs %36) Hiç ölümcül aritmi yok (seri EKG kontrolü ve telemetri)
Rosenberg ES, ABD, JAMA	1438	Hospitalizasyon	Retrospektif, karşılaştırmalı, gözlemsel	Yatıştan önce geçen süre:2-4 gün HK+AZI kullananların %43.5'inde, HK mono alanların %29.4'ünde,	HK +/- AZI kullananlar daha ağır, daha hipoksemik, daha sık DM var Mortalitede fark yok HK+azi grubunda kardiyak arrest daha sık (OR: 2.13). HK ve AZI mono

				hiçbirini almayanların %23.0'ünde SpO2<%94	gruplarında anlamlı artış yok Herhangi bir ilaç (HK/ AZI /kombine) kullanan hastalar daha sıklıkla obes, DM, kronik akciğer hastalıkları var
Mikami T, NYC, J Gen Intern Med	6493 858 ex	Yatan ve yatmayan tüm hastalar	Retrospektif, mortalite risk faktörlerini belirleme amaçlı	Süre ? %13.4'ünde SpO2<%93	HK kullanımını düşük mortalite ile ilişkili (HR: 0.53, 0.41-0.67) Diğer RF: yaş>50, SKB<90 mmHG, SS>24, SpO2<92, GFR<60 ml/dk/1.73m2, IL-6 >10pg/mL, D-dimer >2000 mcg/L, troponin > 0.03 ng/mL
Chowdury MS, Acad Emerg Med	7 çalışma		Sistematik review		Belirgin metodolojik sorunlar 5/7 çalışmada olumlu etki, 2/7 çalışmada etkisiz
Sarma P, J Med Virol	7 çalışma n=1358		Meta-analiz		Virolojik yanıt (virological cure), klinik kötüleşme/ölüm composite endpoint' inde fark yok. Radyolojik kötüleşme riski daha düşük
Das S, Clin Drug Investig	17 çalışma N= 3543		Meta-analiz	?	Belirgin metodolojik sorunlar, farklı sonuçlar

Kırmızı: Negatif çalışmalar

Sarı: HK kullanan ve kullanmayan hastaların benzer özellikte olmaması nedeniyle, sonuç hakkında yargıya varılamayan çalışmalar

Yeşil: HK ile daha iyi klinik sonuç elde edilen çalışmalar

HK: hidrosiklorokin, KK: klorokin, MAK: makrolid, AZI: azitromisin RKKÇ: randomize kontrollü çalışma