



Türk Tabipleri Birliği

— Turkish Medical Association —

PANDEMİ BÜLTENİ #2

COVID-19 TEDAVİSİNDE İLAÇ KULLANIMI

Türk Tabipleri Birliği olarak COVID-19 İzleme Kurulu ile pandemi sürecinin izlendiği bir yıl boyunca COVID-19 tedavisine yönelik Sağlık Bakanlığı düzenlemeleri izlenerek toplumu aydınlatma ve gerekli uyarıları yapma sorumluluğu yerine getirilmeye çalışılmış, Hidroksiklorokin ile ilgili tüm uyarılar ancak 14 ay sonra karşılık bulmuş ve bu ilaç tedavi rehberinden çıkartılmıştı. Bilimsel bilgiye dayanan bir tedavi rehberi uygulamayan bakanlık, şimdi de erişkinlerdeki etkisi dahi tartışılmakta olan Favipiravir için çocuklarda kullanımına ilişkin yeni bir düzenleme yapmıştır.

SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu COVID-19 hastalığı için henüz etkili bir antiviral bulunmamıştır. ABD'nin Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından onaylanmış, benzer etki mekanizmasına sahip tek bir ajan vardır ama o ilaç da Favipiravir değildir.

Favipiravir, SARS-CoV-2 virüsünde de bulunan, RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp) enzimine etkili ağız yoluyla kullanılan bir antiviral ajandır. Klinik öncesi erken çalışmalar ve hayvan deneyleri, Favipiravir 'in SARS-CoV-2 virüsüne etkili olabileceğini düşündürmüştür. Bazı "randomize kontrollü çalışma" da etkili olabileceğini düşündüren veriler var iken bazıları etki olmadığını göstermektedir.

Kanıt dayalı, uluslararası rehberler hafif olgularda herhangi bir tedavi verilmeden, risk faktörleri varsa hasta ile iyi iletişim içinde yakın izlem önermektedir. Böylece gerekli durumda, hastanın prognostik değeri olan kan testleri alınarak, oksijen düzeyi değerlendirilerek gerekirse hastane izlemine geçilebilmektedir. COVID-19 hastalığı %80 hafif, %15 ağır, %5 kritik olarak seyretmektedir.

Ülkemizde Favipiravir beş ayrı firma tarafından Sağlık Bakanlığı'nın verdiği ruhsatla üretilmektedir. Bu ilaç için bir perakende satış fiyatı belirlenmiş (açıklanmış) değildir. Pandemi döneminde Sağlık Bakanlığı tarafından hastanelere ve filyasyon ekiplerine ücretsiz olarak dağıtılmaktadır. Ancak bakanlıkla firmalar arasındaki sözleşmede satın alınma garantisi olup olmadığı, kutu başına ödenecek rakam açıklanmamıştır. Bu ilaç tıpkı bakanlığın Tanı-Tedavi Rehberi'nden bütün eleştirilere karşın ancak 14 ay sonra çıkartılabilen Hidroksiklorokin gibi bakanlık tarafından stoklanmıştı. Sayın bakan Hidroksiklorokin için bir milyon kutu aldıklarını söylemiştir. Favipiravir için de buna yakın bir rakamla stok yapılmış olması



Türk Tabipleri Birliği

_____ Turkish Medical Association _____

muhtemeldir. Kaç yüz bin kutu kullanıldığını bilmek olanaksızdır. Favipiravir, Avigan adıyla Japonya’da “grip” için ruhsatlıdır.

Erişkinlerde COVID-19’da kullanım başarısının tartışıldığı bir ilaç olan Favipiravir bakanlığın Tanı-Tedavi Rehberi’nde en baştan beri yer almaktayken, yeni bir düzenleme ile çocuklarda kullanım izni verilmiştir. Bu konuya ayrıca değinmek üzere Favipiravir’in erişkinlerdeki etkinliğine yönelik bir değerlendirme yapmak uygun olacaktır.

Rusya’dan bir yayın ile Faz-II/Faz-III çalışmaları irdeleyen bir “randomize kontrollü çalışma”nın ara analiz raporu yayımlanmıştır¹. Az sayıda hastanın yer aldığı bu çalışmada, viral klerens için etki gösterilmiş olsa da ilacın klinik yararını gösterecek bir çalışma olarak düşünülmemektedir.

Ayrıca antiviral etkinin doza bağlı olduğu ve yüksek dozların toksik olabileceğinin hayvan çalışmalarında gösterilmiş olduğu bilinmektedir^{2 3}.

29 çalışmada yer alan 4299 hastanın, 5-21 gün süreyle yapılan izlemi, ilacın karşılaştırıldığı diğer ilaçlardan daha fazla yan etkisi olmadığını göstermektedir, %28 düzeyinde yan etki gözlenmiştir. Ancak, hiperürisemi, teratojenite, QT uzaması gibi yan etkiler konusunda dikkatli izlem önerilmektedir. Ayrıca uzun süreli kullanımına bağlı yan etkilerin bilinmediği notu da bulunmaktadır⁴.

İngiltere’de başlatılan “İngiltere-Principle çalışmaları” ile 6 adet evde tedavi adayı olabilecek ilaçlardan birinin de Favipiravir olduğu anlaşılmaktadır. Ancak, araştırma sonuçlanana kadar ilaç kullanılmaya başlanılmayacaktır⁵.

Sağlık Bakanlığı yüzbinlerce kutu kullanılmış bu ilacın klinik sonuçlarına ilişkin müthiş bir veri madenine, bilgi birikimine sahiptir. Bunu bağımsız bilimsel kurulların değerlendirmesine açması gereklidir. Bu sonuçlara göre klinik bir başarı söz konusuysa devam edilebilir. Tedavi başarısı yoksa sonuç 14 ay beklenen Hidroksiklorokin’den farklı olmayacaktır. Bakanlık, kendi kayıtlarına bakmayacaksa

¹ Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, et al. AVIFAVIR for treatment of patients with moderate COVID-19: interim results of a phase II/III multicenter randomized clinical trial. Clin Infect Dis **2020**; ciaa 1176

² Kaptein SJ, Jacobs S, Langendries L, et al. Antiviral treatment of SARS-CoV-2-infected hamsters reveals a weak effect of favipiravir and a complete lack of effect for hydroxychloroquine. bioRxiv 2020; 2020.06.19.159053

³ Driouich J-S, Cochin M, Lingas G, et al. Favipiravir at high doses has potent antiviral activity in SARS-CoV-2-infected hamsters, whereas hydroxychloroquine lacks activity. Proc. Natl. Acad. Sci. USA **2020**; 117:26955–65. Available <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.07.07.191775>

⁴ Pilkington V, Pepperell I T, Hill A. A review of the safety of favipiravir: a potential treatment in the COVID-19 pandemic. J VirusErad **2020**; 6:45–51

⁵ <https://www.nihr.ac.uk/documents/case-studies/testing-treatments-for-covid-19-through-gp-surgeries-principle/25224>



Türk Tabipleri Birliği

— Turkish Medical Association —

–varsa- elindeki veri setini de paylaşmak zorundadır. Aksi takdirde ilacın etkinliğine yönelik tıbbi ve toplumsal kaygılar sürecektir.

COVID-19’da erişkinlerdeki başarısı yeterince ikna edici olmayan Favipiravir’in şimdi de çocuklarda kullanımı gündeme getirilmiştir. Konu bakanlığın Tanı-Tedavi Rehberi’ne girmiş durumdadır. Bu kararın hangi kanıtlara dayandığı anlaşılamamaktadır. Çünkü bu ilacın çocuklardaki kullanımına ilişkin veriler büyük oranda Ebola virüs pandemisindeki (Afrika) kullanımıyla ilişkilidir. Sayısal ve niteliksel olarak da yeterli değildir. Bakanlık bu konudaki değerlendirmesinin hangi bilimsel veri setine dayandığını ve verdiği kararı nasıl aldığını açıklamak zorundadır. Aksi takdirde erişkindeki kullanımına ilişkin kaygılar, tartişmalar aynen sürecektir. Biz 14 aylık Hidroksiklorokin sürecinin bir benzerinin yaşanmasının kaçınılmaz olduğunu öngörüyoruz. Buna engel olunmalıdır.

Bakanlığın çocuklardaki kullanımını Tanı-Tedavi Rehberi’ne almasının etik bir sıkıntı yaratacağı akılda tutulmalıdır. Rehber kullanım yaşını 12 yaşına çekerken, bir yandan da kullanım için ebeveynlerin vereceği “onam” koşulunu resmen getirmektedir. Yetişkinlerde kullanımın bilimsel dayanakları bu denli cılız bir ilacın pediatrik yaş grubunda “kimi riskli durumlarda parantezi ile ‘aile onamı’ alınarak uygulanabilir kılınması” da etik tartişmalar barındıran bir öneridir. Aileler uygun görürse 12 yaşındaki bir çocuğa bile Favipiravir verilebilecektir. Bu noktada şunu vurgulamak gerekir ki “aileler Favipiravir ile sınanacak”tır. Ailelerin çocuklarına ilişkin kaygılarının varlığında onam verirken ya da vermezken nasıl sağlıklı karar verebileceği, hangi parametreleri nasıl kullanabileceği ciddi biçimde ele alınmalıdır.

Burada ciddi bir etik sorun ortaya çıkacaktır. Dünyada pek çok bilim insanının halen karar veremediği bir konuda ailelerin nasıl karar vereceği etik olarak tartişılmalıdır. Ayrıca ele alınması gereken bu durum onam sorumluluğunu aileye yükleyerek, ortaya çıkması olası bir sağlık sorununda sorumluluktan kaçınmak anlamını taşıyacaktır ki bu başlı başına bir haksızlıktır. İnsanların ilacı etken madde ve pozoloji vb. teknik değerlendirmeye tabi tutması beklenmemelidir. İlacın mg içeriği, uygulanması önerilen doz için verilen tablet sayısı vb. değişkenler de sahada kimi başka sorunlara kapı aralayacak, insanların ilaçla imtihanı bakımından artçı dalgalar üretecek ve tedavi uyumu sorunları yaratacaktır. Halihazırda uygulamada ilaç dağıtımı, bu ilaçlarla ilgili aydınlatma yükümlülüğünde yaşanan eksiklikler ile bilimsel bilgiye dayalı bir tedavi rehberi olmaması sonucunda hastanın kendisi ve yakınları eliyle "kişiselleştirilmiş-ben dedim ki" doz değiştirme pratiği sahada belirgin olarak izlenmektedir.



Türk Tabipleri Birliği

_____ Turkish Medical Association _____

Sonuç olarak, Favipiravir'in erişkinde kullanımına ilişkin kaygılar giderilmeden çocuklardaki kullanımını gündeme almak kaygıların artmasından başka bir işe yaramayacaktır. Etik sorunlar da cabası olacaktır. 14 aylık Hidroksiklorokin felaketinin bir benzerinin yaşanmasından kamu sağlığı adına korktuğumuzu vurguluyoruz.

Türk Tabipleri Birliği Pandemi Çalışma Grubu