

# Bedelini romatoloji hastalarının ödediği kötü yapılmış COVID-19 tedavi çalışmaları

Rheumatology patients pay the price for the flawed clinical trials on the treatment of COVID-19

✉ Nurullah Akkoç

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Manisa, Türkiye

## Öz

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) potansiyel olarak ölümcül bir hastalıktır. Bu nedenle, acilen etkili bir tedaviye ihtiyaç vardır. Klorokin ve hidroksiklorokin, eskiden beri bilinen antiviral etkileri nedeniyle Çin ve Fransa'da COVID-19 tedavisindeki etkinliklerini araştıran klinik çalışmalarda test edilmiştir. Çin'de 100'den fazla hastada klorokinle elde edilen olumlu klinik sonuçlara dayanarak, bu ilaç COVID-19 pnömonisinin tedavisi için COVID-19 tedavi kılavuzuna dahil edilmiştir. Ancak, bu veriler henüz bilim dünyasına sunulmamıştır. Sözde kontrollü küçük bir Fransız çalışmada tek başına veya azitromisin ile birlikte hidroksiklorokin COVID-19 hastalarında 6. günde nazofarengeal sürüntüde virüsün temizlenmesinde de etkili olduğu bulunmuştur. Ancak bu çalışmanın kayıtlı resmi protokolü ile yayınlanan protokol arasında ciddi tutarsızlıklar vardır. Diğer büyük kusurları nedeniyle de ciddi eleştirilere maruz kalmıştır. Ama, bunlara rağmen umut uyandıran sonuçları nedeniyle bazı yüksek profilili kişilerin de katkılarıyla medyada geniş yer bulmuştur. Bu gelişmelerin sonucunda toplumda antimalaroyal ilaçların COVID-19 tedavisinde etkili olduğu algısı oluşarak klorokin ve hidroksiklorokin stoklanmaya başlanılmış, piyasada ilaç sıkıntısı baş göstermiş ve bu ilaçları kullanmak durumunda olan romatoloji hastaları zor durumda kalmışlardır.

**Anahtar Kelimeler:** Koronavirüs hastalığı 2019, hidroksiklorokin, klorokin, azitromisin, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit

## Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a potentially lethal disease. Therefore, an effective therapy is urgently needed. Due to their long known anti-viral effects, chloroquine and hydroxychloroquine have been tested to this purpose in clinical trials in China and France. Based on some favorable clinical results with chloroquine as compared to control in over 100 Chinese patients, chloroquine has been included in the Chinese guidelines for the treatment of COVID-19 pneumonia. However, these data have not yet been presented to the scientific community. Hydroxychloroquine alone or in combination with azithromycin has also been reported to be effective in an uncontrolled small French study, which has been highly criticized due to its serious flaws including the major discrepancies between its registered protocol and the published protocol. Nevertheless, its dubious, but hope invoking results attracted enormous media attention, contributed also by high profile public figures. Consequently, chloroquine and hydroxychloroquine have been widely perceived to be effective in the treatment of COVID-19, by not only the general public, but also a significant proportion of doctors and pharmacists. This perception led to the stockpiling and shortage of these drugs causing dire consequences for the rheumatology patients who rely on them.

**Keywords:** Coronavirus disease 2019, hydroxychloroquine, chloroquine, azithromycin, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis

## Giriş

2019 yılının Aralık ayında Çin'in Wuhan bölgesinde ortaya çıktıktan sonra hızla yayılarak bugün bütün dünyada acil bir halk sağlığı sorunu haline gelen Koronavirüs hastalığının 2019 (COVID-19) etkeni Severe Acute Respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV2) diye adlandırılan bir virüstür. Hastalık %15 hastada ciddi seyrediyor, %5 hasta yoğun bakım ihtiyacı gösteriyor; yoğun bakım ihtiyacı gösteren hastaların yaklaşık yarısı yaşamını yitiriyor.

[1] Bazı *in vitro* çalışmalar,[2,3] Çin'deki klinik gözlemler[4,5] ve yayınlanan sözde "kontrollü" bir Fransız klinik çalışması[6] sonucunda eski sıtma ilaçları olan ve birçok romatizmal hastalıkların tedavisinde de kullanılan klorokin (CLQ) ve hidroksiklorokin (HCQ) COVID-19 enfeksiyonunun tedavisinde etkili olduğuna dair iddialar ortaya atılmıştır. Gittikçe büyüyen COVID-19 pandemisi esnasında, etkisi kanıtlanmış başka bir tedavinin olmadığı bir ortamda Donald Trump'ın canlı basın toplantıları ve attığı twitlerin

## İletişim / Correspondence:

Nurullah Akkoç, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Manisa, Türkiye

Tel.: +90 532 551 13 88 E-posta: nurullah.akkoc@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3718-171X

Geliş Tarihi / Received: 13.04.2020 Kabul Tarihi / Accepted: 12.05.2020

**Atf / Cite this article as:** Akkoç N. Bedelini romatoloji hastalarının ödediği kötü yapılmış COVID-19 tedavi çalışmaları. Ulus Romatol Derg 2020;12(3):88-95

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



ve Elon Musk gibi ünlülerin attığı twitlerin etkisiyle bu iddialar tüm dünya medyasında kendine geniş yer bulmuştur (Figür 1). Sonuçta gelişen panik ortamında, aralarında yüksek risk altında olduklarından endişe eden sağlık çalışanlarının da olduğu çok sayıda kişi bu ilaçları stoklamaya başlamışlardır. Romatizmal rahatsızlıkları nedeniyle bu ilaçları kullanmak zorunda olan hastalar bu gelişmelerden dolayı zor durumda kalınca;<sup>[7]</sup> Türkiye ve Amerika dahil, birçok ülkede bu konuda tedbirler alınmıştır. Ancak, bu tedbirlerin bir kısmı nedeniyle romatizmal hastalıkları olanların bu ilaçlara erişimi zorlaşmıştır. Ülkemizde HCQ ilacının hastalara verilebilmesi için uygun endikasyonlara ait rapor ve reçete zorunluluğu getirilmiştir. Bu şartların sağlandığı durumlarda bile ilaç sadece bir aylık dozda hastalara verilebilmektedir. Bazı hastalar, rapor ve reçeteleri olmasına rağmen ilaç bulamadıklarını söyleyerek romatologlarından yardım istemektedirler. Amerika’da bu ilaçlara erişimde yaşanan sıkıntı nedeniyle birçok ilgili meslek örgütü veya hasta kuruluşu (American College of Rheumatology, American Academy of Dermatology, Arthritis Foundation, and Lupus Foundation of America) Trump yönetimine ve valilere HCQ erişimindeki zorlukların altını çizen bir ortak bildiri yazmış, sağlık hizmeti sağlayıcılarla ve hasta dernekleriyle birlikte çalışarak hastalara HCQ temini konusunda sürekliliğin güvence altına alınmasını istemiştir.<sup>[7]</sup>

Başta sistemik lupus eritematozus (SLE) ve romatoid artrit (RA) olmak üzere, birçok romatizmal hastalığın tedavisinde CLQ ve HCQ’nun etkinliği ispatlanmıştır. SLE hastalarında HCQ tedavisinin kesilmesi alevlenmelere neden olur, ve uzun dönem sağkalım azalır.<sup>[8-11]</sup> RA’da, HCQ, sadece artrit semptomlarını iyileştirmekle kalmaz, aynı zamanda olumlu metabolik ve kardiyovasküler etkiler gösterir.<sup>[12]</sup>

İşte bu nedenlerle bir romatolog olarak CLQ ve HCQ’nun COVID-19 üzerindeki etkinliğinin irdelenmesinin uygun olacağını düşünüyorum.

### **Klorokin’in COVID-19 Tedavisindeki Etkinliği ile İlgili İddiaların Kaynağı**

Bir kinin derivesi olan CLQ’nun 30’dan fazla virüse karşı direkt ve indirekt anti-viral etkisi olduğu yıllar öncesine dayanan *in vitro* çalışmalardan bilinmektedir.<sup>[13]</sup> Ancak, bugüne kadar herhangi bir virüse karşı gösterilmiş klinik bir etkinlikleri yoktur. Influenza ve Chikungunya virüslerine karşı CLQ’nun *in vitro* etkinlik göstermesine karşın, klinik çalışmalarda klinik yararları gösterilememiştir.<sup>[14,15]</sup> CLQ, SARS-CoV2’ye karşı da *in vitro* anti-viral etkilidir.<sup>[2]</sup> Elde bilinen başka etkin bir tedavi olmaması, yıllardır malarya ve romatizmal hastalıkların tedavi tecrübelerinden önemli bir güvenilirlik sorununa yol açmadığının bilinmesi ve

Çin’de kolay bulunur ucuz bir ilaç olması nedeniyle CLQ, Çin’deki COVID-19 salgını sırasında tedavide ilk denenen ilaçlardan biri olmuştur.<sup>[5,16]</sup> Bu denemelerin başarılı olduğu bilim dünyasına Şubat ayının ikinci yarısında bir Japon dergisinde “Büyük buluş: CLQ fosfat, klinik çalışmalarda COVID-19 ile ilişkili pnömoninin tedavisinde belirgin bir etkinlik göstermiştir” başlığıyla yayınlanan bir makale ile duyurulmuştur.<sup>[5]</sup> Makale 18 Şubat’ta dergiye gönderilmiş ve aynı tarihte kabul edilmiştir. Bu kadar hızlı kabul COVID-19 ile ilgili makalelerin hızlandırılmış kabulleriyle açıklanabilirse de makalenin ilk yazarının, yayınlanan dergideki kıdemli editörlerden biri olduğunun altını çizmek gerekir. “Mektup” formatında yazılan bu makalede bir gün önce Çin Devlet yetkililerince yapılan basın toplantısında söylenenlere dayanarak 100’den fazla hastanın sonuçlarının değerlendirilmesiyle pnömoninin iyileşmesi, akciğer görüntüleme bulgularının düzelmesi, virüsün temizlenmesi, hastalık süresinin kısalması gibi klinik ölçümler bakımından CLQ kullanımının kontrol tedavisine göre üstün etkinlik gösterdiği söylenmiş; ancak, hiçbir klinik veri sunulmamıştı. Bahse konu olan basın toplantısı, 15 Şubat’ta Çin’deki farklı departmanlardan uzmanların video-konferansla katılımıyla gerçekleştirilen uzman konsensüs toplantısının ardından yapılmış ve konsensüs toplantısında gözden geçirilen klinik bulgular özetlenmiş, bu bulgulara göre uzmanlar kurulunun COVID-19 pnömonisinin tedavisi için CLQ kullanımının Çin tedavi kılavuzuna eklenmesi için tavsiye kararı aldığı bildirilmişti.<sup>[4,17]</sup> Ancak ne basın toplantısında ne de daha sonra 12 Mart’ta yayınlanan uzman konsensüs raporunda bu kararı destekleyecek bilimsel hiçbir veri sunulmamıştı. Karara dayanak olarak sadece *in vitro* çalışmaların sonuçları ve Çin’deki klinik pratik tecrübeler gösterilmişti.<sup>[17]</sup> Yakın zamanda yayınlanan bir sistematik derlemenin yazarları Çin’deki ilgili klinik veri-tabanlarını gözden geçirdiklerinde CLQ’nun COVID-19’da etkinliği konusunda hiçbir kanıt bulamadıklarını bildirmişlerdir.<sup>[16]</sup>

### **COVID-19 Tedavisinde Hidroksiklorokin ile Yapılan İlk Kontrollü Çalışma**

CLQ’nun COVID-19 tedavisinde etkinliğinin Çin’li yetkililerce onaylandığı haberleri 15 Şubat’tan itibaren dünya medyasında geniş yer bulmasına ve Elon Musk’ın 16 Mart’ta bu konuda twit atmasına yol açmasına rağmen, medyanın ilgisi özellikle 20 Mart’ta International Journal of Antimicrobial Agents’da yayınlanan tek başına HCQ veya HCQ ile birlikte azitromisin (AZT) tedavisinin COVID-19 enfeksiyonunda çok başarılı olduğunu bildiren kontrollü bir çalışmanın sonuçları ile zirveye ulaştı (Figür 1).<sup>[6]</sup>

HCQ yan etkileri bakımından CLQ’ya göre daha güvenli bir ilaçtır. Daha önce salgın yapan SARS-CoV2’ye karşı<sup>[18]</sup>

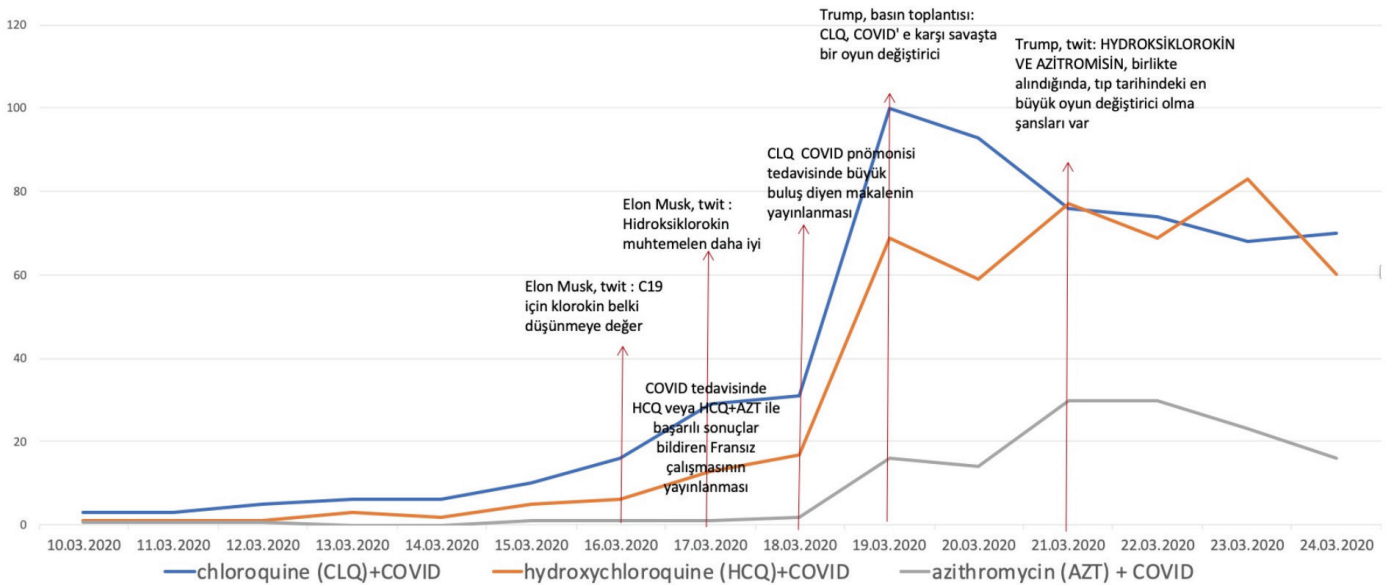
ve yeni salgından sorumlu SARS-CoV2'ye karşı da *in vitro* etkinliği vardır.<sup>[19,20]</sup> Yayınlanan Fransız çalışmasının bu bilgilerin üstüne ek bir kanıt sunduğunu söylemek zordur.

Çalışmada, HCQ (600 mg/gün x 10 gün) kullanımı ile COVID-19'lu hastaların nazofaringeal sürüntülerinde altıncı günde virüsün temizlenme oranını araştırmak amaçlanmıştır.<sup>[6]</sup> Çalışma protokolünde tek kollu bir çalışma olarak tanımlanmış olmasına karşın, araştırmacılar HCQ tedavi kolundaki 20 hastanın sonuçlarını HCQ almayan 16 kontrol hastası ile karşılaştırmıştır. Kontrollerin az bir kısmı aynı merkezde yatıp, HCQ almak istemeyen hastalardan; çoğu ise diğer merkezlerde yatıp HCQ almamış hastalardan oluşmuştur. Orijinal çalışma protokolünde bir alt çalışma tanımlanmamış olmasına rağmen (Tablo 1), HCQ alan hastalar, HCQ'ya ek olarak AZT (AZT, ilk gün 500 mg ve bunu izleyen dört gün boyunca 250 mg/gün) alan altı hasta ile de karşılaştırılmıştır. Altıncı günde viral klirens oranı kontrollerde %12,5 (2/16), HCQ alan tüm hastalarda %70 (14/20), sadece HCQ alan hastalarda %57,1 (8/14) ve HCQ + AZT alan hastalarda %100 (6/6) bulunmuştur. Çalışma protokolü 5 Mart'ta Fransız Ulusal İlaç Güvenliği Ajansı, 6 Mart'ta Fransız Etik Komitesi tarafından onaylandıktan sonra, 16 Mart'ta bitirilmiş ve 17 Mart'ta dergiye sunulmuş, 18 Mart'ta dergi tarafından kabul edilmiştir. Makalenin üç yazarı, biri baş editör olmak üzere yayınlayan derginin editörler kurulundadır. Çalışmanın bu gibi etik sorunları ve birçok metodolojik zaafları iki ayrı makalede,<sup>[21,22]</sup> "pubpeer"de ve web'de birçok sosyal medya ortamında genişçe tartışılmıştır. Gündeme getirilen

sorunlar arasında çalışmanın randomize olmayan tasarımı, başka merkezlerden kontrollerin kullanımı, küçük örneklem büyüklüğü, tedavi grubunda aralarında durumu kötüleşen 4 hastanın da olduğu, altı hastanın analizden dışlanması, negatif viral klirensi tanımlamak için alınan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) döngü eşliğinin (PCR Ct, PCR cycle threshold) genellikle kabul edilen Ct >40 yerine (FDA tarafından da istenen) Ct >35 olarak alınması, AZT ve HCQ grubundaki başlangıçtaki viral yükün, kontrollere göre daha düşük olması ve kontrollerin %44'ünde 7 günün 4'ünde PCR sonucunun olmaması söylenebilir.

Ancak, çalışmanın zaafları bu konularla da sınırlı değildir. Avrupa Birliği (AB) İlaç Düzenleyici Otoriteleri Klinik Çalışma Veri Tabanı'na (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database) kayıtlı çalışma protokolü ile makalede yer alan protokol arasında çarpıcı tutarsızlıklar vardır. Bu farklılıklar gerektiği yerlere eklenen yorumlarla birlikte Tablo 1'de özetlenmiştir. Çalışmadaki kusurların kapsamını tam olarak anlayabilmek için bu tutarsızlıklardan bazıları üzerinde durmak gerekir.

HCQ kullanan altı hastanın analizden dışlandığını ve bunun başkalarının da eleştirildiğini söylemiştik. Yazarlar makalelerinde bu hastaların altı günlük takip verileri olmadığı için dışlandığını söylemişlerdir. Halbuki resmi kayıtlı protokollerinde böyle bir kriter yoktu (Tablo 1). Üstelik analize dahil ettikleri, 16 kontrol hastasından 5'inin de altıncı günde PCR sonuçları yoktu, üstelik bunların ikisinde birinci ve ikinci günlerde de yapılmış PCR testi yoktu (Suplementer Tablo 1).



**Figür 1.** COVID-19 tedavisinde klorokin, hidroksiklorokin ve azitromisin'in medyada tartışılmasına yüksek profilli kişilerin katkısının bir göstergesi olarak 10 Mart -20 Mart arasında ilgili aramaları gösteren "google trend" sonuçları  
AZT: Azitromisin, HCQ: Hidroksiklorokin, CLQ: Klorokin

Analize dahil edilmek için şart koşulan altı günlük takip kriterinin, başka merkezlerden olan kontroller ve aktif tedavi kolları arasındaki potansiyel heterojeniteyi artıracığı açıktır. Çalışmanın bir hastane ortamında planlandığı ve günlük kantitatif PCR testi yapıldığı söylendiği için Suplementer Tablo 1'e bakarak, 1-5 numaralı hastaların çalışma merkezinden olduğu anlaşılabilir. Bu beş hastanın ikisi (%40) altıncı günde PCR negatiftir. Öte yandan, diğer 10 kontrol arasında (görünüşe göre diğer merkezlerden alınan) viral klirens oranı ise %0'dır. Bu fark, hastanedeki altıncı günlerinden önce PCR negatif olan hastaların taburcu olmasından, altıncı güne sadece PCR pozitif olmaya devam eden hastaların kalmasından kaynaklanabilir. Kontrol hastaları arasında takip dışı kalan hasta olmamasının nedeni de muhtemelen budur.

Çalışmaya dahil edilen ve nereden çıktığı anlaşılmayan HCQ + AZT grubu analizi kayıtlı protokolün açık bir ihlalidir (Tablo 1). Bu protokolda bir alt analiz yapılmayacağı açıkça bildirilmiştir. Yazarlar, HCQ üzerine hangi endikasyonla ve ne zaman AZT eklendiği konusunda müphem ve çelişkili açıklamalarda bulunmaktadır. Makalenin özet

kısımında klinik prezentasyona göre, sonuçlar bölümünde ise süper enfeksiyonu engellemek için AZT eklediklerini söylemektedirler. Yazarlar bu grubu nasıl analiz ettiklerini de açıklamamışlardır. AZT + HCQ grubundan tanımlanan bir hastanın altıncı günde PCR negatif, ancak sekizinci günde düşük titrede pozitif olduğu söylenmektedir. Tanımlanan bir kadın hastanın HCQ tedavisi altında altıncı gün sonunda PCR pozitif olduğu, sekizinci gün AZT ilave edildiği ve ertesi gün PCR negatif hale geldiği söylenmektedir. Suplementer Tablo 1'e bakılırsa bu olguların en çok 31 ve 33 numaralı kadın hastalara uydukları söylenebilir; 31 no'lu hasta tabloda altıncı gün pozitif ama yedinci gün negatif olsa da, negatif sonuçtan sonra düşük titrede pozitif sonucu olan (Ct=34) tek hastadır. Geriye kalan tek kadın hasta da 33 no'lu hastadır. Bu hasta tanımlarından AZA + HCQ grubundaki en azından bu iki hasta için tabloda altıncı gün diye sunulan verilerin aslında dahil edildikten sonraki en az 12. güne ait oldukları, bu nedenle kontrollerin ve sadece HCQ grubunun altı günlük verilerine göre daha uzun bir zaman dilimini gösterdikleri ve bu nedenle karşılaştırılabilir olmadığını gösterir.

**Tablo 1.** EudraCT\*'a kayıt edilen çalışma protokolü (2020-000890-25) ve yayınlanan makaledeki çalışma protokolü arasındaki tutarsızlıklar (gerekli yerlere yorum eklendi)

	Ne planlanmıştır	Ne yapılmıştır
Çalışmanın tam başlığı	Koronavirüs SARS-Cov2 solunum enfeksiyonlarının hidrokliklorokin ile tedavisi	COVID-19'un tedavisi olarak HCQ* ve AZT*: Açık etiketli randomize olmayan klinik araştırmanın sonuçları
Ticari ad (GMÜ*)	Plaquenil 200 mg, komprime	
Çalışma alt grubu var mı?	Hayır	HCQ* + AZT* grubu eklenmiş
Çalışmanın başlangıçta tek kollu bir çalışma olarak planlandığı açıktır.		
Çalışmaya dahil olma kriterleri	Koronavirüs SARS CoV2* ile solunum yolu enfeksiyonu belgelenmiş kadınlar ve erkekler	Klinik durumları ne olursa olsun başvuru sırasında nazofarengeal numune PCR ile SARS-CoV-2 taşıyıcısı olan hastalar
	12 yaşından büyük genç kızlar ve erkekler	Yaş >12
Asemptomatik olan altı hastada solunum yolu enfeksiyonu yoktu. Kontrol grubundaki 1, 2 ve 4 no'lu olgular sırasıyla 10, 12, 10 yaşındaydı.		
Birincil son nokta	SARS-CoV2* virüs tespiti edilmesi	Virüsün var ya da yok olması
Birincil son nokta değerlendirme zaman noktaları	1. gün, 4. gün, 7. gün ve 14. gün	Dahil edildikten sonraki 6. günde viral klirens
İkincil son noktalar	Apireksi, solunum hızının normalleşmesi, ortalama hastanede kalış süresi ve mortalite	Vücut ısısı, solunum hızı, hastanede kalış süresi ve mortalite, zamana göre viral klirens, yan etkilerin ortaya çıkması
Orijinal protokolda "zamana göre virolojik klirens" ya da yan etkilerin ortaya çıkması gibi ikincil son noktalar yoktur.		
Bu son noktalar için değerlendirme zaman noktaları	1. gün, 4. gün, 7. gün ve 14. gün Hastaneden çıkış günü, 6. gün	Çalışma süresince (spesifik zaman noktası verilmemiş).
Kontrollü çalışma	Hayır	
Çalışma ilgili ülkedeki tek bir merkezi içeriyor	Evet	Marsilya, Nice, Avignon and Briançon, dört merkez
Çalışma süresi için tahmin (yıl)	1	Mart başı - 16 Mart
Planlanan hasta sayısı	25	24 HCQ* hastası ve 24 kontrol (16 kontrol, 14 HCQ hastası, 6 AZT* + HCQ* hastası)
Hastanın araştırmaya katılımı sona erdikten sonra tedavi veya bakım planları (beklenen normal tedavisinden farklıysa)	Yok	Klinik prezentasyona göre, tedaviye AZT* eklendi

AZT: Azitromisin, EudraCT: European union drug regulating authorities clinical trials database, GMÜ: Girişimsel medikal ürün, HCQ: Hidrokliklorokin, SARS-CoV2: Severe Acute Respiratory syndrome coronavirus 2, COVID-19: Koronavirüs hastalığı-2019

Çalışmadaki hasta sayısının hesaplamasında sadece HCQ grubundaki viral temizlenme oranı için bir ön tahminde bulunulmuş, kontroller ve kombine tedavi grubunun yanıt oranları için hesaplamada gerekli ön tahminler tamamen göz ardı edilmiştir; bu da bu grupların dahil edilmesine çalışma sırasında sonradan karar verildiğini düşündürmektedir. Zaten kayıtlı resmi protokolden de çalışmanın prospektif olarak planlanmış bir kontrollü çalışma olmadığı anlaşılmaktadır. Tüm ciddi kusurlarına rağmen, Fransız çalışmasının sonuçları medyada yaygın olarak yer almış, sadece toplum üzerinde değil doktorlar ve sağlık otoriteleri üzerinde de antimalaryal ilaçların COVID-19'daki etkinliği hakkında önemli bir algı oluşturmuştur.

### HCQ ± AZT ile Yapılan Diğer Çalışmalar

HCQ'nun COVID-19 tedavisindeki etkinliğini araştıran yayınlanmış tek bir randomize çalışma vardır.<sup>[23]</sup> Çin'den gelen bu küçük kontrollü çalışmada yedinci gündeki nazofaringeal sürüntülerde viral temizlenme oranları HCQ (5 gün 400 mg/gün, n=13) alan hastalarda %86 ve standart tedavi alan hastalarda (n=14) %93 olarak bildirildi. Paris'teki bir merkezde yapılan küçük kontrolsüz bir çalışmada HCQ (600 mg/gün 10 gün) ve AZT (ilk gün 500 mg ve sonraki 4 gün 250 mg) ile beş ila altı günlük tedaviden sonra, 10 COVID-19 hastasının sekizinin hala PCR pozitif olduğu bildirildi.<sup>[24]</sup> Bu 10 hastadan biri kaybedildi, ikisi yoğun bakım ünitesine transfer edildi ve diğerinde gelişen ciddi komplikasyonlar nedeniyle tedavi sonlandırıldı.

Henüz hakem incelemesinden geçmemiş, ama preprint olarak ulaşılabilen 2 çalışma daha vardır. Bunlardan birisi ilk HCQ çalışmasını yapan Marsilya'daki Fransız grup tarafından yapılmıştır; AZT ve HCQ kullanan 80 hastanın dahil edildiği gözlemsel kontrolsüz bir çalışmadır.<sup>[25]</sup> Sonuçlar çok başarılı gözükmektedir. Ama hastaların ilk başvuruda %85'inde ateş olmaması, çalışma popülasyonunun oldukça hafif hastalardan oluştuğunu göstermektedir. Kontrolsüz olan bir çalışma olması nedeniyle sonuçlarının klinik uygulamaya etkisi olmayacaktır. Henüz hakem incelenmesinden geçmemiş bir başka çalışmaya 62 hafif COVID-19 enfeksiyonu olan hasta dahil edilmiştir. Randomize olduğu söylenen çalışmada, HCQ ve standart tedavi karşılaştırılmıştır. Çalışmanın orijinal protokolü ile makale arasında çalışmadaki gruplar ve primer etkinlik ölçümü tanımı dahil önemli farklar vardır. İlaç alan 31 hastada semptomlar kontrol grubuna göre 24 saat önce azalmıştır. Ayrıca, pnömoni semptomları altıncı günde HCQ grubunun %81'inde (25/31), kontrol grubunun %55'inde (17/31) düzelmiştir.<sup>[26]</sup> Umalım ki, makaledeki belirsiz kalan bazı durumlar hakem incelemesinden sonra açıklığa kavuşsun.

Brezilya'da yapılan paralel, çift maskeli, randomize, faz IIb bir klinik çalışmada farklı dozlardaki CLQ kullanımının

ciddi SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tedavisindeki etkinliği ve güvenliliği araştırılmıştır.<sup>[27]</sup> Bu çalışma başlangıçta 440 hasta için planlanmıştır. Ancak, ilk 81 hastanın sonuçları üzerinde yapılan ara değerlendirmede, yüksek doz CLQ (10 gün 600 mg 2x1) alan hastalarda 13. gündeki mortalite oranı düşük doz CLQ (ilk gün 450 mg 2x1, sonraki 4 gün 1x1) alan hastalara göre yüksek bulununca (%39 ve %15), çalışma "Veri Güvenliği ve İzleme Kurulu" tarafından durdurulmuştur. Erken durdurma nedeniyle çalışma grupları bazı prognostik faktörler bakımından dengeli değildir; yüksek doz grubu daha yaşlıdır ve bu grupta kalp hastalığı oranı daha yüksektir. Çalışmanın sonucunda araştırmacılar özellikle eşzamanlı AZT ve oseltamivir alan kritik durumdaki COVID-19 hastalarında potansiyel güvenlilik riskleri nedeniyle yüksek doz CLQ kullanımından kaçınılmasını önermişlerdir.

Çok yakın zamanda yayınlanan bir gözlemsel çalışmada New York'ta büyük bir hastaneye COVID-19 tanısı ile yatan ve ilk 24 saatte ölüm veya entübasyon olayı yaşamayan ardışık 1376 hastanın sonuçları analiz edilmiştir.<sup>[28]</sup> Eğilim skoruna göre ters olasılık ağırlıklandırılmalı Cox modeli (Cox model with inverse probability weighting according to the propensity score) kullanılarak yapılan analize göre, HCQ alan hastalarda entübasyon veya ölüm riski, HCQ almayan hastalardan farklı bulunmamıştır [tehlike oranı, 1,04; %95 güven aralığı (GA), 0,82 ila 1,32]. Gözlemsel bir çalışma olması, HCQ alan ve almayan gruplar arasında hastalık şiddetini gösteren bazı başlangıç değerleri arasında dengesizlikler olması ve bu dengesizliklerin istatistiksel yöntemle düzeltilmeye çalışılmış olması dikkat edilmesi gereken noktalaradır.

### Sonuç

Sonuç olarak halen elimizde CLQ veya HCQ'nun COVID-19 enfeksiyonunun tedavisinde veya profilaksisinde etkili olduğunu gösteren güvenilir hiçbir kanıt yoktur. Etkili olduğu ispatlanmış başka bir tedavinin olmadığı bir zamanda; bilinen *in vitro* etkinlikleri, ucuz olmaları ve önemli güvenlilik sorunlarına yol açmamaları nedeniyle antimalaryal ilaçların COVID-19 enfeksiyonunun tedavisinde ve profilaksisinde etkinliklerinin araştırılması son derece akla yatkındır. Fakat bunun için gerekli kanıtlar ancak randomize kontrollü çift kör çalışmalarla elde edilebilir; nitekim çok sayıda bu tip çalışma başlatılmıştır. Ümit edelim ve dileyelim ki bu çalışmaların sonucu COVID-19 enfeksiyonunun tedavisinde ve profilaksisinde CLQ ve HCQ'nun etkili ve güvenli olduğunu gösterebilir. Ancak, böyle bir sonuç elde edilse bile bu başarının kredisi aceleyle yayınlanan metodolojisi kusurlu çalışmaları yapanlara gitmemelidir. Bu esnada, onaylanmış endikasyonlar için CLQ ve HCQ temin etmekte zorluk çeken romatizma hastaları, kötü

yapılmış bilimsel çalışmaların sonuçları nedeniyle mağdur edilmemeli, ihtiyaç duydukları bu ilaçlara erişimlerinin kolaylaştırılması için gerekli tüm önlemler alınmalıdır.

### Yayına Kabul Sonrası Bu Alandaki Gelişmeler

Makalenin basımına kadar geçen sürede yayınlanan kontrollü çalışmaları da dikkate alarak bugüne kadarki gelişmeleri tekrar özetlemek yararlı olabilir. COVID-19 enfeksiyonu tedavisinde tek başına veya AZT ile kombine CLQ/HCQ kullanımı ile ilgili yayınlanan ilk makalelerdeki bilimsel yetersizliklere rağmen ABD Başkanı Trump'ın etkisiyle FDA Mart ayının sonunda COVID-19 enfeksiyonu tedavisinde CLQ/HCQ için acil kullanım yetkisi vermişti.<sup>[29]</sup> FDA'nın acil durum onayından sonra yayınlanan yeni çalışmaların büyük çoğunluğunun negatif sonuçlar bildirmesine rağmen, konunun politize olmasının da etkisiyle, COVID-19'a karşı etkili bir tedavinin olmadığı bir ortamda, HCQ kullanımı giderek yaygınlaştı.<sup>[30]</sup> Bu sırada, HCQ ve AZT kombinasyonunun yoğun bakımdaki yatan COVID-19 hastalarının %33'ünde QTc aralığını önemli derecede uzattığı bildirildi.<sup>[31]</sup> Ardından, New York'ta 1.438 hastanın verisine dayanan bir analizde HCQ ve AZT kullanan hastalarda kardiyak arrest riskinin, kullanmayanlara göre önemle derecede arttığı [risk oranı (RO) 2,13, %95 GA 1,12-4,05] gösterildi.<sup>[32]</sup> Nihayet, 167.000 hastayı kapsayan Dünya Sağlık Örgütü veri tabanını kullanan bir çalışma HCQ veya AZT'nin tek başına kullanıldıklarında bile akut fatal kardiyak olaylarını artırdığını bildirdi.<sup>[33]</sup> İki ilaç birlikte kullanıldığında risk daha da büyüktü.<sup>[32,33]</sup> Bu gelişmeler üzerine FDA Haziran ayının ortasında HCQ ve CLQ için daha önce verilen acil kullanım yetkisini kaldırdı ve ilacın kullanımını klinik araştırmalar ile sınırladı.<sup>[34]</sup> O zamandan beri yapılan iyi dizayn edilmiş farklı klinik araştırmaların hiçbirinde HCQ'nun COVID-19 enfeksiyonu üzerinde yararlı bir etkisi gösterilmedi.<sup>[35-39]</sup> HCQ ağır hasta gruplarında etkili bulunmadığı gibi,<sup>[35-37,39]</sup> COVID-19 hastaları ile teması olan kişilerde profilaksi amacı ile kullanıldığında da bir yararı gözlenmedi.<sup>[38]</sup> Bu çalışmalardan birisi İngiltere'de RECOVERY çalışması kapsamında HCQ alan 1.542 hasta ile yalnızca normal bakım alan 3.132 hastanın karşılaştırıldığı açık etiketli randomize çalışmadır. Bu çalışmada semptomların başlaması ile HCQ başlanması arasındaki medyan 9 gün süre vardır. Çalışmada aktif tedavi ile kontrol grubu arasında tedavinin 28. günündeki mortalite bakımından (birincil sonlanım noktası) önemli bir fark gözlenmedi (HCQ, %25,7 ve olağan bakım, %23,5; p=0,10). Hastanede kalış süresi veya diğer sonuçlar üzerindeki yararlı etkiler açısından da bir fark yoktu.<sup>[35]</sup> Dünya Sağlık Örgütü tarafından hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarında remdesivir,

HCQ, lopinavir ve interferon beta-1a'nın etkisini araştıran SOLIDARITY çalışmasının sonuçları da hiçbir ilaç için olumlu değildi.<sup>[36]</sup> Çalışmadaki HCQ kolu daha önceki ara analizde yararı görülmediği için 19 Haziran'da durdurulmuştu. RECOVERY ve SOLIDARITY çalışmaları birleştirilerek yapılan analizde HCQ için ortak mortalite RO 1,10 (%95 GA, 0,98-1,23) olarak hesaplandı. Nihayet, ABD'de 479 hastanın dahil edildiği çok merkezli, plasebo kontrollü, randomize, kör bir klinik çalışmada, COVID-19'a bağlı akciğer enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda tek başına kullanılan HCQ tedavisi (2 gün günde iki kez 400 mg, daha sonra 8 gün günde iki kez 200 mg) ile plasebo arasında primer sonuç olan 14. günde klinik durum bakımından, ve ayrıca mortalite, organ yetmezliği, oksijen kullanım süresi ve hastanede kalış süresi dahil 12 sekonder sonlanım noktaları bakımından bir fark gözlenmedi.<sup>[40]</sup> Bu çalışmada semptom başlangıcı ile randomizasyon arasındaki medyan süre 5 gündü, ve randomizasyondan sonraki 4 saat içinde HCQ başlanmıştı. Çok yeni yayınlanan randomize kontrollü bir başka çalışmada hastaneye yatırılmış hafif-orta şiddette COVID-19 hastalarında tek başına HCQ (n=217) ve HCQ ile birlikte AZT (n=221) tedavisi ve standart bakım tedavisi (n=229) karşılaştırıldı; 15. gün sonunda klinik durumdaki iyileşme bakımından arada bir fark bulunmadı.<sup>[37]</sup> Ağustos ayında yayınlanan 25 gözlemsel, üç randomize ve bir randomize olmayan toplam 29 araştırmayı kapsayan bir meta-analizde HCQ alan 11.932 hasta, HCQ ve AZT alan 8.081 hasta ve 12.930 kontrol hastası incelendi.<sup>[41]</sup> Bu meta-analizde hastaneye yatırılmış COVID hastalarında HCQ kullanımı ile mortalitede bir azalma tespit edilmedi; RO tüm çalışmalar için 0,83 (%95 GA 0,65-1,06, n=17 çalışma) ve randomize kontrollü çalışmalar için 1,09 (%95 GA 0,97-1,24, n=3 çalışma) olarak hesaplandı. HCQ ve AZT kullanan hastalarda ise mortalitede artış gözlendi (RO=1,27; %95 GA 1,04-1,54, n=7 çalışma). COVID-19 ile ilgili yeni tedavi çalışmaları yayınlandıkça düzenli olarak yenilenen "yaşayan" bir sistematik inceleme ve ağ meta-analiz çalışmasının son güncel versiyonu 35 klinik araştırma ve 16.588 hastayı kapsamaktadır. Bu analizin sonuçları da HCQ tedavisinin COVID-19 tedavisinde yararlı bir etkisi olmadığını söylemektedir.<sup>[42]</sup>

Elde güvenilir hiçbir kanıt olmadan, üstelik literatürdeki hakemli dergilerde yayınlanmış çok sayıda makalenin tam aksini tutarlı ve ikna edici bir şekilde söylemesine rağmen COVID-19 tedavisinde HCQ'nun tedavisinde tüm dünyada bu kadar yaygın bir şekilde kullanılması açıklanmaya muhtaç ve üzerinde durulması gereken bir durumdur. Bu öyküden gerekli dersler alınmadığı ve benzer olaylar tekrarlandığı takdirde bilimin saygınlığının zedeleneceği aşikardır.

## Etik

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

**Finansal Destek:** Yazar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

## Kaynaklar

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323:1239-42.
2. 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.
3. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virol J* 2005;2:69.
4. Multicenter Collaboration Group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for Chloroquine in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020;43:185-8.
5. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020;14:72-3.
6. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56:105949.
7. Evans J. Rheumatologists Seek to Reassure amid Hydroxychloroquine Shortage. *Frontline Medical Communications Inc, MDedge Rheumatology*. 2020. Accessed at: <https://www.mdedge.com/rheumatology/article/219665/coronavirus-updates/rheumatologists-seek-reassure-amid>
8. Aouhab Z, Hong H, Felicelli C, Tarplin S, Ostrowski RA. Outcomes of Systemic Lupus Erythematosus in Patients who Discontinue Hydroxychloroquine. *ACR Open Rheumatol* 2019;1:593-9.
9. Hsu CY, Lin YS, Cheng TT, et al. Adherence to hydroxychloroquine improves long-term survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:1743-51.
10. Tsakonas E, Joseph L, Esdaile JM, et al. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. *The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. Lupus* 1998;7:80-5.
11. Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991;324:150-4.
12. Rempnault C, Combe B, Barnette T, et al. Clinical and Structural Efficacy of Hydroxychloroquine in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020;72:36-40.
13. Chang R, Sun WS. Repositioning chloroquine as an ideal antiviral prophylaxis against COVID-19 - Time is now. *Pharmacol Toxicol* doi: 10.20944/preprints202003.0279.v1
14. Paton NI, Lee L, Xu Y, et al. Chloroquine for influenza prevention: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2011;11:677-83.
15. De Lamballerie X, Boisson V, Reynier JC, et al. On chikungunya acute infection and chloroquine treatment. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2008;8:837-9.
16. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care* 2020;57:279-83.
17. Antimalarial Drug Confirmed Effective on COVID-19 2020. Accessed at: [http://www.xinhuanet.com/english/2020-02/17/c\\_138792545.htm](http://www.xinhuanet.com/english/2020-02/17/c_138792545.htm)
18. Biot C, Daher W, Chavain N, et al. Design and synthesis of hydroxyferroquine derivatives with antimalarial and antiviral activities. *J Med Chem* 2006;49:2845-9.
19. Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* 2020;6:16.
20. Yao X, Ye F, Zhang M, 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;71:732-9.
21. Dahly D, Gates S, Morris T. Statistical review of Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. doi:10.5281/zenodo.3724167
22. Kim AHJ, Sparks JA, Liew JW, et al. A Rush to Judgment? Rapid Reporting and Dissemination of Results and Its Consequences Regarding the Use of Hydroxychloroquine for COVID-19. *Ann Intern Med* 2020;172:819-21.
23. Chen J, Liu D, Liu L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2020;49:215-9.
24. Molina JM, Delaugerre C, Goff JL, et al. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit With the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients With Severe COVID-19 Infection. *Med Mal Infect* 2020;50:384.
25. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: a pilot observational study. *Travel Med Infect Dis* 2020;34:101663.
26. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. Preprint. doi: 10.1101/2020.03.22.20040758
27. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2020;3:e208857.
28. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2411-8.
29. Food and Drug Administration (FDA). Request for emergency use authorization for use of chloroquine phosphate or hydroxychloroquine sulfate supplied from the strategic national stockpile for treatment of 2019 coronavirus disease. Accessed December 15, 2020. <https://www.fda.gov/media/136534/download>.

30. Saag MS. Misguided Use of Hydroxychloroquine for COVID-19: The Infusion of Politics Into Science. *JAMA* 2020;324:2161-2.
31. Bessiere F, Rocca H, Deliniere A, et al. Assessment of QT Intervals in a Case Series of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Treated With Hydroxychloroquine Alone or in Combination With Azithromycin in an Intensive Care Unit. *JAMA Cardiol* 2020;5:1067-9.
32. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA* 2020;323:2493-502.
33. Nguyen LS, Dolladille C, Drici MD, et al. Cardiovascular Toxicities Associated With Hydroxychloroquine and Azithromycin: An Analysis of the World Health Organization Pharmacovigilance Database. *Circulation* 2020;142:303-5.
34. Food and Drug Administration (FDA). Letter revoking EUA for chloroquine phosphate and hydroxychloroquine sulfate. Accessed December, 2020. <https://www.fda.gov/media/138945/download>.
35. Horby P, Mafham M, Linsell L, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:2030-40.
36. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *New England Journal of Medicine* 2020. doi:10.1056/NEJMoa2023184.
37. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020;383:2041-52.
38. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:517-25.
39. Casey JD, Johnson NJ, Semler MW, et al. Rationale and Design of ORCHID: A Randomized Placebo-controlled Clinical Trial of Hydroxychloroquine for Adults Hospitalized with COVID-19. *Ann Am Thorac Soc* 2020;17:1144-53.
40. Self WH, Semler MW, Leither LM, et al. Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial *JAMA* 2020;324:2165-76.
41. Fiolet T, Guihur A, Rebeaud ME, Mulot M, Peiffer-Smadja N, Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2020. doi:10.1016/j.cmi.2020.08.022.
42. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2020;370:m2980.