

DERLEME

SARS COV2 tedavisinde favipiravir yan etkilerinin araştırılması

Emine Kübra DİNDAR DEMİRAY¹, Mehmet DURGUN², Serpil OĞUZ MIZRAKÇI³¹Bitlis Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Bitlis,²Özel Akdeniz Sağlık Vakfı Yaşam Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, Antalya,³Özel Lara Anadolu Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Antalya.

Geliş tarihi: 13.10.2021; Kabul tarihi: 07.12.2021

Sorumlu yazar: Emine Kübra DİNDAR DEMİRAY, Adres: Bitlis Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Bitlis, Türkiye, E-posta: e.kubradindar@hotmail.com, Telefon:+905334743527.

ÖZET

COVID-19 pandemisinin dünyaya yayılma hızındaki korkutucu hız, bize mevcut antiviral ilaç seçeneklerimizin ne kadar az olduğunu gösterdi. Şu an COVID-19 pandemisi neredeyse ikinci yılını doldurmak üzere ve favipiravir tedavide ilk basamakta halen kullanılan önemli bir antiviral ajandır. Son dönemde, özellikle kullanımı konusunda fikir ayrılıkları yaşanan bu ilacın, gün geçtikçe, SARS CoV2 tedavisinde kullanımını hakkında daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Ancak literatürde, bu ilaç ile ilgili yan etki bilgileri sınırlı olup yan etki sıklığı ve etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Japonya’da yapılan bir çalışmada, düşük doz favipiravir alan hastaların yaklaşık %20’sinde yan etkilerin görüldüğü bulunmuştur. Seyrek olmakla birlikte en çok hiperürisemi, diyare, nötropeni ve psikiyatrik semptomlar ile teratojeniteden bahsedilmektedir. Favipiravirin düzeltilmiş QT mesafesi uzamasındaki etkisi ise hala belirsizdir. Genel olarak, aslında favipiravir, geniş bir sistematik incelemeyle onaylandığı gibi iyi bir güvenlik profiline sahiptir. Hala net olmayan birçok bilgi sebebi ile favipiravirin yan etkilerini literatür ışığında gözden geçirerek bu çalışmaya katkı sağlamayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: SARS COV2, favipiravir, COVID-19

Investigation of favipiravir side effects in the treatment of SARS COV2

ABSTRACT

The frightening speed at which the COVID-19 pandemic is spreading around the world has shown us how few antiviral drug options we have available. Currently, the COVID-19 pandemic is almost in its second year, and favipiravir is an important antiviral agent still used in the first line of treatment. It is thought that there is a need for more advanced studies on the use of SARS COV2, as this drug, which has recently had disagreements about its use, day by day. However, the literature information on the side effects of this drug is limited, and the frequency of side effects and the mechanism of action have not been fully explained. A study conducted in Japan found that approximately 20% of patients receiving low-dose favipiravir experienced side effects. Although with low frequency, hyperuricemia, diarrhea and neutropenia, and psychiatric symptoms and teratogenicity are mostly mentioned. The effect of favipiravir on corrected QT interval prolongation is still unclear. Overall, in fact, favipiravir has a good safety profile, as confirmed by a large systematic review. We aimed to contribute to this study by reviewing the side effects of favipiravir in the light of the literature due to a lot of information that is still unclear.

Keywords: SARS COV2, favipiravir, COVID-19

GİRİŞ

Çin’de, 2019 Aralık’ta SARS COV 2’ye bağlı gelişen ilk solunum yolu enfeksiyonu vakası bildirilmiştir. Bunun ardından, 2020 Mart ayında SARS-CoV-2 (novel-virüs) enfeksiyonunu, Dünya Sağlık Örgütü pandemi olarak ilan etmiş ve bu hastalığı Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırmıştır. Hastalık Mart 2020 tarihinden beri tüm Dünya’da artan sayıda kişide görülmeye başlamıştır. Pandemi’nin 1,5 yılını doldurmamıza rağmen hastalığın henüz etkinliği kesin kanıtlanmış bir tedavisi bulunmamaktadır [1,2]. Tedavinin en önemli stratejisi %100 ölümcül seyreden akut solunum yetmezliği sendromu tablosunu önlemek olmalıdır. COVID -19’da en etkili olabilecek tedavi konusunda ülkelerin rehberleri arasında çok farklı yaklaşımlar mevcuttur [2]. Hafif ve

orta hastalık tablosu varlığında ve risk yok ise; İtalya, Fransa, Hollanda ve İsviçre COVID-19 tedavi rehberlerinde tedavi önerisi yoktur [2,3]. Elli beş yaş üzerinde olmak, altta yatan akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, diyabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, biyolojik ajan kullanımı, organ nakli hastası, insan bağışıklık yetmezliği virüsü enfeksiyonu gibi risk kategorileri literatürde COVID-19 pnömonisi için hastalığın yaygın seyretmesi açısından riskli durumlar olarak bildirilmiştir [3]. Ülkemizde de antiviral tedavi almadan iyileşen vaka bildirimleri mevcuttur [3]. Ancak bu konu oldukça tartışmalıdır [2]. COVID-19 için favipiravir ile erken klinik deneyimler umut vericidir. Çin’de COVID-19’lu 80 hasta üzerinde yapılan randomize olmayan bir çalışmada, favipiravir ile tedavi edilen hastalarda lopinavir/ritonavir ile tedavi edilenlere kıyasla SARS-

COV-2 viral klirens süresinde önemli bir azalma tespit edildiği bildirilmiştir [4]. Favipiravir, çoğu ülkede olduğu gibi ülkemizde de COVID-19 tedavisinde en önemli tedavi seçeneklerinden biridir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı COVID-19 Tedavi Rehberi'nde tek başına veya hidroklorokinle beraber favipiravir tedavisi önerilmektedir [5].

COVID-19'da favipiravir tedavisinin etkinliği ve yan etkileri ile ilgili mevcut literatür bilgisi yavaş yavaş ilerlemeye başlasa da sınırlıdır. Tüm bu sebeplerden dolayı biz bu çalışmayla, favipiravir yan etkilerini literatür eşliğinde derleyerek katkıda bulunmayı amaçladık.

FAVİPİRAVİR

Favipiravir (T-705; 6-floro-3-hidroksi-2-pirazinkarboksamid), ribonükleik asit (RNA) virüslerinin RNA'ya bağımlı RNA polimerazını (RdRp) seçici ve güçlü bir şekilde inhibe eden bir antiviral ajandır. Favipiravir, Toyama Chemical Co., Ltd., Japonya tarafından keşfedilmiştir. Favipiravir, aktif bir form olmak için hücre içi fosforilasyona uğrar, favipiravir-RTP (favipiravir ribofuranosil-5'-trifosfat), RdRp tarafından bir substrat olarak tanınır ve RNA polimeraz aktivitesini inhibe eder. RdRp'nin katalitik alanı, çeşitli RNA virüsleri türleri arasında korunduğundan, bu etki mekanizması ile favipiravir daha geniş bir antiviral aktivite spektrumuna neden olur. Arenavirüsler, Bunyavirüsler ve Filovirüsler gibi ölümcül hemorajik ateşe neden olduğu bilinen diğer RNA virüslerine karşı da etkilidir [6]. Favipiravir, daha önceden oseltamivire dirençli influenza virüsü türlerinde in vitro etkin olduğu bilinen, Ebola salgınında da kullanılan ve son zamanlarda COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların tedavisinde de umut verici sonuçlara yol açan bir nükleotid öncüsüdür [7,8]. Etkinliğini virüs polimerazının RdRp aktivitesini doğrudan inhibe ederek gösterdiği ve virüs genomu üzerinde ölümcül mutasyonlara yol açtığı düşünülse de etki mekanizması tam olarak anlaşılammıştır [4,6,7,8].

FAVİPİRAVİR YAN ETKİLERİNİN LİTERATÜR EŞLİĞİNDE ARAŞTIRILMASI

Cai ve ark. [4] tarafından yapılan kontrollü bir çalışmada, favipiravir alanlarda yan etkilerde hafif bir artış görüldüğü, ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Otuz-beş hastanın dahil edildiği bu çalışmada; diyare %5.7, karaciğer ve böbrek hasarı %2.9 ve diğer yan etkiler %2.9 oranında bildirilmiştir [4].

Ülkemizde 134 favipiravir kullanan hastanın dahil edildiği tek merkezli bir çalışmada [9], hastaların %13'ünde yan etki tespit edildiği bildirilmiştir. Tüm hastalarda hepatotoksisite, serum ürik asit artışı, nefrotoksisite, gastrointestinal yan etkiler, kardiyak yan etkilerin sırasıyla %4.5, %4.5, %1.5, %1.5, %0.7 oranında tespit edildiği bildirilmiştir [9].

Yapılan bir meta-analiz çalışmasında [10] toplam 1798 çalışma incelenmiştir. On dördüncü günde, favipiravir grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı

klirik düzelme olduğu, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da favipiravir grubunda klinik bozulma oranlarının daha düşük olduğu saptanmıştır. Yan etkiler açısından da diğer ilaç/kombinasyonlarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Genel olarak, mide bulantısı, kusma, ishal ve transaminazlarda artış gibi tolere edilebilir minör yan etkiler saptanmış olup hayatı tehdit eden ciddi komplikasyonlar saptanmamıştır [10]. Ivashchenko ve ark. [11] ise yan etkilerin tek başına favipiravire atfedilemeyeceğini bildirmiştir.

Favipiravir kullanımında en sık beklenen yan etkiler; diyare, serum ürik asit düzeyinde artış, serum transaminaz (aspartat aminotransferaz [AST] ve alanin aminotransferaz [ALT]) düzeylerinde artış, nefrotoksisite, nötrofil ve beyaz küre düzeyinde azalmadır [12,13]. Favipiravirin, serum ürik asit düzeyindeki artışa idrarla ürik asit atılımını azaltarak sebep olduğu düşünülmektedir [9]. Daha seyrek olarak bulantı, kusma, karın ağrısı, ciltte kızarıklık, kaşıntı, deliryum ve halüsinasyon gibi psikiyatrik semptomlar, konvülsiyon gibi nörolojik semptomlar da görülebilir [12,13]. Genellikle düşük dozlarda hafif yan etkileri olup iyi tolere edilirken, yüksek dozlarda daha sık yan etki görülmektedir [14,15].

Hayvan deneyleri sonuçlarına göre favipiravirin teratojenik olabileceği düşünülmektedir. Gebe, emziren ve çocuklarda kullanımına dair Ebola ile ilgili çok az sayıda klinik çalışma vardır. Ancak bu özel gruplarda COVID-19'da kullanımıyla ilgili herhangi bir veriye rastlanmadı [16,17].

Chen ve ark. [12] favipiravir ve arbidol kıyaslamasını yaptıkları bir çalışmada favipiravir alan 116 hastanın %8.6'sında yükselmiş karaciğer fonksiyon testleri, %4.3 psikiyatrik semptomlar, %13.8 gastrointestinal sistem semptomları ve %13.8 oranında serum ürik asit artışı olduğunu bildirmiştir [12].

Genel olarak, COVID-19 enfeksiyonu seyri sırasında, çeşitli çalışmalarda hastanede yatan hastalarda karaciğer biyokimyasal parametrelerine bakıldığında, hastaların %14 ile %53'ünde ALT, AST ve hafif düzeyde bilirubin seviyelerinde yükselme olduğu bildirilmiştir. Ancak genel olarak bakıldığında COVID-19 hastalarında en sık görülen anormallik AST ve ALT yüksekliğidir [18]. Bu nedenle favipiravir alan hastalarda görülen ALT, AST yüksekliğini doğrudan favipiravire bağlamak yanlış olabilir [11]. Benzer şekilde; Doğan ve ark. [9] çalışmalarında hepatotoksisiteyi %4.5 oranında saptamış, tüm bu hepatotoksik ve gastrointestinal yan etkilerin, favipiravirin bazen hidroklorokin ve azitromisinden sonra ikincil olarak kullanıldığı hasta grubunda gözlemlendiği için bu yan etkileri yalnızca favipiravirle ilişkilendirmenin tam anlamıyla doğru olmayabileceğini bildirmişlerdir [9]. İzci-Çetinkaya ve ark. [19] ise favipiravir tedavisi alan COVID-19 hasta grubunda, ALT, laktat dehidrojenaz ve gama glutamil transferaz değerlerini anlamlı olarak yüksek tespit etmiştir.

Eroğlu ve ark. [20] çalışmasında ise favipiravire bağlı yan etki sıklığı %11.4 olarak bildirilmiştir. Görülen

yan etkiler; iki hastada ishal, birinde karaciğer hasarı ve birinde iştahsızlık olarak bildirilmiştir.

Favipiravirin, nefrotoksisite yapabileceği ve kreatinin klirensi düşük (<30) olanlarda dikkatli kullanılması gerektiği bildirilmektedir. Doğan ve ark. [9] çalışmasında %1.5 oranında nefrotoksisite gözlenmiştir [15]. Ancak kreatinin artışının favipiravirin nefrotoksik etkisine bağlı olabileceği gibi COVID-19 seyrinin ağırlığı ile de ilişkili olabileceği öne sürülmüştür [9,15]. Yüksek dozlarda favipiravirin kardiyak yan etki olarak düzeltilmiş QT mesafesini (QTc) mesafesini uzattığını bildiren çalışmalar literatürde mevcuttur [21,22]. Ancak yakın zamanda Japonya'da sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan ve pozitif kontrol olarak moksifloksasinin kullanıldığı bir çalışmada favipiravirin QT aralığı üzerine herhangi bir etkisi tespit edilmemiştir [14]. Ülkemizde yapılan çalışmada da kardiyak yan etki %0.7 oranında saptanmıştır. Çalışmada tek hastada yan etki saptanmış olup, o da QTc uzaması değil, yeni başlayan atriyal fibrilasyon olarak bildirilmiştir. Bu hasta eş zamanlı hidrosiklorokin kullandığından yan etkinin hangi ilaca bağlı olduğu net ayırt edilememiştir [9]. Ayrıca favipiravire bağlı ventrikül taşikardisi geliştiği bildirilen vakalar vardır [4,23].

Ototoksisite açısından da bakılırsa favipiravirin yer aldığı adenozin nükleotid analoglarının olası yan etkileri arasında ototoksisite bildirilmiştir. Bu ilaçların kullanımına bağlı olarak genellikle bir süre sonra, geri dönüşü olmayan tek taraflı veya iki taraflı işitme kaybı ve kulak çınlaması gelişebileceği bildirilmektedir [24,25]. COVID-19' da kullanım sonucu bildirilmiş böyle bir yan etki henüz olmasa da bu yan etkiye dikkat çekilmek istenmiştir [25].

COVID-19 tedavisinde, antipsikotik kullanan hastalar da dikkat edilmesi gereken diğer bir konudur. Bu hastalarda kullanılan ilaçlar ve antipsikotikler

arasındaki ana etkileşimler, QT uzaması ve torsade de pointes riski ve sitokrom P450 etkileşimleridir. Remdesivir, barisinitib ve anakinra, ilaç-ilaç etkileşimi riski olmaksızın antipsikotiklerle birlikte kullanılabilir (klozapin ve barisinitib ile hematolojik risk hariç). Favipiravir kullanımı sırasında sadece klorpromazin ve ketiapin kullanırken dikkatli olunmalıdır [26].

COVID-19 tanısı olan ve favipiravirle tedavi edilen, ürtiker ve anjiödem gelişen bir hasta da bildirilmiştir. Ancak bu hastadaki tablonun mevcut hastalığa mı yoksa favipiravire mi bağlı olduğu kanıtlanamamıştır [27].

Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz çalışmasında [28] da benzer olarak; favipiravir ve kontrol grupları arasındaki advers olaylar karşılaştırılmıştır. Favipiravir kolundaki advers etkilerin daha az olduğu, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir [28].

TARTIŞMA

Favipiravir COVID-19 tedavisinde önemli antiviral ajanlardan biridir. Favipiravirin güvenilirliği, bilinen yan etkilerinin sıklığı ve potansiyel yan etkileri hakkında literatür bilgisi yavaş yavaş oluşmaya başlamakla beraber, global olarak devam eden ve sonuçları henüz bilinmeyen birçok klinik çalışma vardır. Mevcut çalışma sonuçları güvenli bir ajan olduğu yönündedir, ancak COVID-19 tedavisinde iyi bir alternatif gibi görünmekle birlikte güvenilirliği ile ilgili halen yeterli veri olmaması nedeniyle dikkatli kullanılmasında yarar vardır. Özel gruplarla (gebe, çocuk, emziren, vb.) ilgili çalışmalar ise halen kısıtlıdır.

Çıkar çatışması: Yok

Finansal destek: Yok

KAYNAKLAR

1. Alkan Çeviker S, Dindar Demiray E. SARS-CoV-2 (COVID 19) enfeksiyonunu ayırıcı tanı açısından diğer solunumsal virüsler. J Biotechnol & Strategic Health Res 2020; 4: 45-49.
2. Şener A. COVID-19 (SARS Cov-2) tedavisi. J Biotechnol & Strategic Health Res 2020; 4: 97-104.
3. Alırcı I, Çetinkaya C, Alkan Çeviker S. Antiviral tedavi almadan spontan iyileşen astım ve COVID 19 pnömönlili hastanın üç aylık takibi. BSJ Health Sci 2021; 4(2): 150-152.
4. Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: An open-label control study. Engineering (Beijing) 2020 Oct;6(10):1192-1198.
5. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID19 Tanı ve Tedavi Rehberi. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf. Erişim 15 Eylül 2021.
6. Furuta Y, Komono T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci 2017;93(7):449-463.
7. Şimşek Yavuz S, Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19. Turk J Med Sci 2020;50(SI-1):611-619.

8. Jordan PC, Stevens SK, Deval J. Nucleosides for the treatment of respiratory RNA virus infections. Antivir Chem Chemother 2018;26:2040206618764483.
9. Doğan E, Alkan-Çeviker S, Vurucu S, et al. Investigation of the frequency of adverse effects in patients treated with favipiravir as SARS-CoV-2 treatment. Klimik Derg 2021; 34(2): 95-98.
10. Shrestha DB, Budhathoki P, Khadka S, Shah PB, Pokharel N, Rashmi P. Favipiravir versus other antiviral or standard of care for COVID-19 treatment: a rapid systematic review and meta-analysis. Virol J 2020;17(1):141.
11. 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 2021; 73(3): 531-534.
12. Chen C, Zhang Y, Huang J, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: A randomized clinical trial. medRxiv: 2020.03.17.20037432.
13. Avigan Tablets 200 mg. https://www.cdc.gov.tw/File/Get/ht8jUiB_MI-aKnlwstzwv. Erişim 10 Temmuz 2021.

14. Pilkington V, Pepperrell T, Hill A. A review of the safety of favipiravir: A potential treatment in the COVID-19 pandemic? *J Virus Erad* 2020;6(2):45-45.
15. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. *JAMA*. 2020;323(18):1824-1836.
16. Bouazza N, Treluyer JM, Foissac F, et al. Favipiravir for children with Ebola. *Lancet* 2015;385(9968):603-604.
17. Guidelines for the management of pregnant and breast-feeding women in the context of Ebola virus disease. Geneva: World Health Organization; 2020 Feb. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554101>. Erişim 10 Eylül 2021.
18. Alıracı I, Alkan Çeviker S. COVID-19 karaciğer tutulumu ve alta yatan karaciğer hastalığı olanlarda hastalık seyrinin irdelenmesi: Derleme. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research* 2020; 4(3): 206-211.
19. İzci-Çetinkaya F, Karagöz H, Yıldız O. Comparison of liver safety of favipiravir and hydroxychloroquine in COVID-19 treatment. *Klimik Derg* 2020; 33(3): 235-240.
20. Eroğlu E, Tarakçı A, Çölkesen F, Şengöz M, Kacar F, Özdemir Ş. COVID-19 Hastalarında lopinavir/ritonavir ve favipiravir deneyimi. *J Contemp Med* 2020; 10(4): 642-646.
21. Chinello P, Petrosillo N, Pittalis S, Biava G, Ippolito G, Nicastrì E; INMI Ebola Team. QTc interval prolongation during favipiravir therapy in an Ebolavirus-infected patient. *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11(12):e0006034.
22. Naksuk N, Lazar S, Peeraphatdit TB. Cardiac safety of off-label COVID-19 drug therapy: A review and proposed monitoring protocol. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020;9(3):215-221.
23. Elfiky AA. Ribavirin, remdesivir, sofosbuvir, galidesivir, and tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking study. *Life Sci* 2020;253:117592.
24. Cianfrone G, Pentangelo D, Cianfrone F, et al. Pharmacological drugs inducing ototoxicity, vestibular symptoms and tinnitus: A reasoned and updated guide. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011;15(6):601-636.
25. Ciorba A, Corazzi V, Skarzyński PH, et al. Don't forget ototoxicity during the SARS-CoV-2 (Covid-19) pandemic! *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2020;34:2058738420941754.
26. Plasencia-García BO, Rodríguez-Menéndez G, Rico-Rangel MI, Rubio-García A, Torelló-Iserte J, Crespo-Facorro B. Drug-drug interactions between COVID-19 treatments and antipsychotics drugs: Integrated evidence from 4 databases and a systematic review. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021;238(2):329-340.
27. Alkan Çeviker S, Şener A, Yüksel C, et al. Angioedema and acute urticaria in a patient with COVID 19 pneumonia: Favipiravir side effect or COVID-19 cutaneous manifestation. *Journal of Emergency Medicine Case Reports* 2021; 12(2): 65-67.
28. Hassanipour S, Arab-Zozani M, Amani B, Heidarzad F, Fathalipour M, Martinez-de-Hoyo R. The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Sci Rep* 2021;11(1):11022.