



COVID-19 Tedavisinde Favipiravir Kullanımı

Favipiravir Use in COVID-19 Treatment

Emre KARA¹(iD), Ahmet Çağkan İNKAYA²(iD), Kutay DEMİRKAN¹(iD), Serhat ÜNAL²(iD)

¹ Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Makale atfı: Kara E, İnkaya AÇ, Demirkan K, Ünal S. COVID-19 tedavisinde favipiravir kullanımı. FLORA 2021;26(1):1-11.

ÖZ

Aralık 2019 tarihinde tanımlanan yeni koronavirüs hastalığı (COVID-19) için etken olan SARS-CoV-2'ye karşı etkinliği kısmen gösterilmiş tedavi seçenekleri olmakla birlikte sağ kalım üzerine etkisi kanıtlanmış bir ilaç henüz geliştirilememiştir. Farklı endikasyonlar için kullanılmakta veya geliştirilmekte olan birçok kimyasal, in vitro çalışmalarda gözlenen etkilerine dayanılarak, tedavi amaçlı kullanıma alınmıştır. Bu ilaçlardan biri olan favipiravir ilk olarak pandeminin başlangıç merkezi olan Wuhan'da kullanılmıştır. İnfeksiyonun dünyaya yayılmaya başlamasından itibaren İtalya, Japonya, Rusya, Ukrayna, Özbekistan, Moldova ve Kazakistan, Bangladeş, Mısır, Hindistan gibi ülkelerin yanı sıra ülkemizde de kullanılmaktadır. Favipiravirin etkinliğini değerlendirmek için yapılmış ve yayımlanmış az sayıda çalışma vardır ancak çok sayıda çalışma devam etmektedir. Bu derlemede literatürde favipiravirin COVID-19 tedavisinde etkinliğini bildiren çalışma ve vaka raporlarının gözden geçirilmesi ve değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Kaynak taramasıyla 223 sonuca ulaşılmıştır, bu sonuçlardan 210 yazıya tam erişim sağlanabilmiştir ve toplam 34 yazı analize dahil edilmiştir. Derleme kapsamında favipiravirin farmakolojisi başlığı altında farmakokinetik, farmakodinamik özelliklere ek olarak istenmeyen etkiler ve ilaç etkileşimlerinden bahsedilmiştir. Favipiravir, COVID-19 hastalarının tedavisi için seçeneklerden biridir ancak çok daha fazla hastanın dahil edildiği ve daha uzun takip sürelerini içeren randomize, kontrollü çalışmaların planlanması ve devam eden çalışmaların sonuçlarının değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; SARS-CoV-2; Favipiravir

ABSTRACT

Favipiravir Use in COVID-19 Treatment

Emre KARA¹, Ahmet Çağkan İNKAYA², Kutay DEMİRKAN¹, Serhat ÜNAL²

¹ Department of Clinical Pharmacy, Hacettepe University Faculty of Pharmacy, Ankara, Turkey

² Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

There are treatment options with partially shown efficacy against SARS-CoV-2. A drug with proven effect on survival has not yet been developed for the new coronavirus disease (COVID-19) defined in December 2019. Many chemicals that are being used or developed for different indications have been used for COVID-19 treatment, based on their effects observed in in vitro studies. Favipiravir, one of these drugs, was first used in Wuhan, the starting center of the pandemic. Since the spread of the infection to the world, it has been used in our country as well as countries such as Italy, Japan, Russia, Ukraine, Uzbekistan, Moldova and Kazakhstan, Bangladesh, Egypt, India. There are few studies conducted and published to evaluate the effectiveness of favipiravir, but many studies are ongoing. In this review,

Geliş Tarihi/Received: 18/12/2020 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 07/01/2021

©Telif Hakkı 2021 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 24.03.2021

it was aimed to review and evaluate the studies and case reports reporting the efficacy of favipiravir in the treatment of COVID-19. With the literature search, 223 results were reached, 210 articles were fully accessed, and a total of 34 articles were included in the analysis. In the scope of the review, under the title of pharmacology of favipiravir, adverse effects and drug interactions in addition to pharmacokinetic and pharmacodynamic properties are mentioned. Favipiravir is one of the options for the treatment of COVID-19 patients, but randomized, controlled trials involving much more patients and longer follow-up periods need to be planned and the results of ongoing trials evaluated.

Key Words: COVID-19; SARS-CoV-2; Favipiravir

GİRİŞ

Aralık 2019 tarihinde başlamış olan yeni koronavirüs hastalığı (COVID-19) ülkemizde de Mart 2020'den beri etkisini sürdürmektedir. Hastalığın etkeni olan SARS-CoV-2'ye karşı etkinliği kısmen gösterilmiş tedavi seçenekleri olmakla birlikte randomize, kontrollü, güçlü çalışmalarla sağ kalım üzerine etkisi kanıtlanmış bir ilaç henüz geliştirilememiştir.

Başka endikasyonlar için kullanılmakta veya geliştirilmekte olan birçok kimyasal, in vitro çalışmalarda gözlenen etkilerine dayanılarak, klinikte tedavi amaçlı kullanıma alınmıştır. Bu ilaçlardan biri, Japonya'da influenza A için 2014 yılından beri kullanılmakta olan favipiravirdir(1). Favipiravir ilk olarak pandeminin başlangıç merkezi olan Wuhan'da kullanılmıştır. Hastalığın dünyaya yayılmaya başlamasıyla birlikte İtalya, Japonya, Rusya, Ukrayna, Özbekistan, Moldova ve Kazakistan, Bangladeş, Mısır, Hindistan gibi ülkelerin yanı sıra ülkemizde de kullanılmıştır ve halen bu ülkelerin bazılarında kullanılmaya devam edilmektedir.

Favipiravirin etkinliğini değerlendiren yayınlanmış az sayıda çalışma olsa da, "clinicaltrials.gov" web sitesine kayıt edilmiş çok sayıda çalışma devam etmekte ve önümüzdeki dönemde tamamlanmaları ve yayınlanmaları beklenmektedir. Bu derleme ile literatürde favipiravir kullanımını ve COVID-19 tedavisinde etkinliğini bildiren çalışma ve vaka raporlarının gözden geçirilmesi ve değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Literatür Taraması

Literatür taraması 13 Kasım 2020 tarihinde "Medline Pubmed" veritabanı kullanılarak yapılmıştır. Tarama için 'favipiravir' ve 'COVID-19' anahtar kelimeleri kullanılmıştır ("favipiravir"[Supplementary Concept] OR "favipiravir"[All Fields]) AND ("severe acute respiratory syndrome coro-

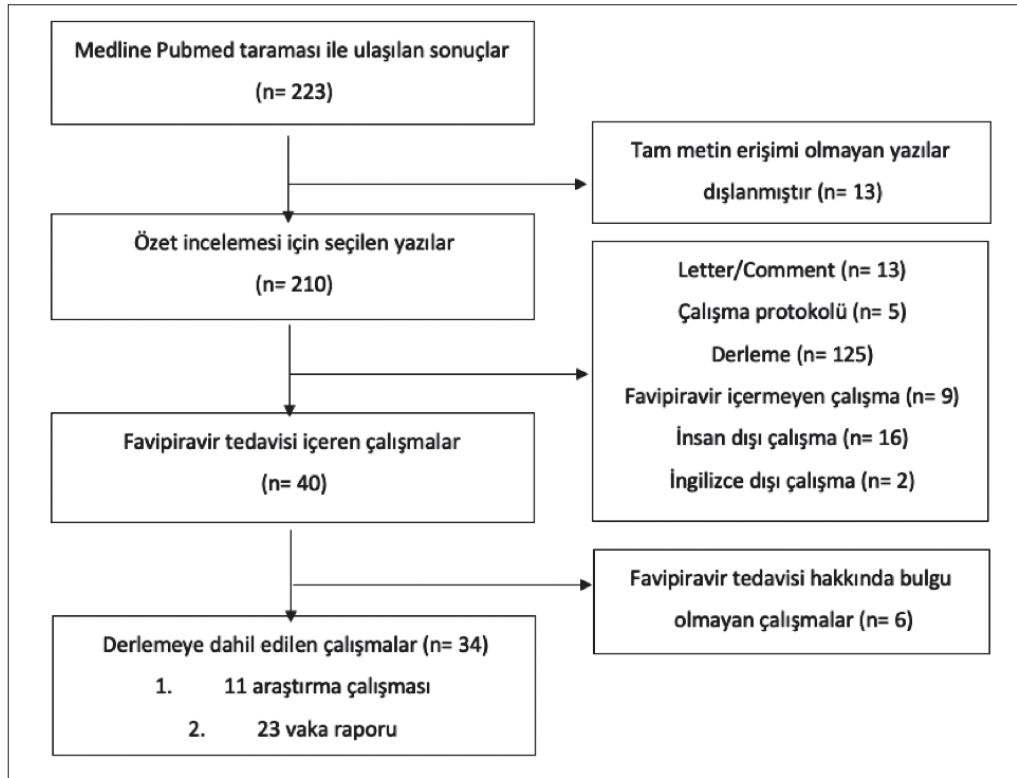
navirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "ncov"[All Fields] OR "2019 ncov"[All Fields] OR "covid 19"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields] OR "coronavirus"[All Fields] OR "cov"[All Fields]). Kaynak taramasıyla 223 sonuca ulaşılmıştır, bu sonuçlardan 210 yazıya tam erişim sağlanabilmiştir ve toplam 34 yazı analize dahil edilmiştir (Şekil 1).

Favipiravirin Farmakolojisi

Favipiravir, bir ön ilaştır ve ribonükleik asit (RNA) bağımlı RNA polimeraz inhibitörü olarak etki gösteren; influenza A ve Ebola başta olmak üzere, Batı Nil virüsü, Sarıhumma virüsü, Lassa virüsü gibi infeksiyon etkenlerine karşı etkinliği gösterilmiş bir antiviral ajandır^[1-4]. Vero E6 hücrelerinde SARS-CoV-2 infeksiyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (EC50 değeri 61.88 µM)^[5]. Bir ön ilaç olarak öncelikle ribozile ve fosforile edilerek hücre içinde aktif metaboliti olan T-705RTP'ye dönüşerek etki göstermektedir^[1,6].

Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri

Oral alım sonrası yaklaşık %95 gibi yüksek bir biyoyararlanım düzeyi ile kan dolaşımına ulaşmaktadır. Tek doz uygulama sonrası 2 saat içerisinde maksimum kan konsantrasyonuna (Cmaks) ulaşmaktadır. Proteine bağlanma oranı %54, dağılım hacmi 10-20 litre ve plazma yarı ömrü yaklaşık olarak 2-5.5 saattir. İnaktif metabolitlerinden biri olan hidrosile formu hızlı bir şekilde böbrek yoluyla atılmaktadır. Eliminasyon sürecinde temelde aldehit oksidaz olmak üzere, ksantin oksidaz enzimi de rol oynamaktadır. Favipiravir sitokrom P450 (CYP) enzim sistemi için bir substrat olmadığı için, bu enzimler favipiravir metabolizasyonda rol oynamamaktadır. Ancak favipiravir CYP2C8 izoenzimini inhibe ettiği için, bu enzimle metabo-



Şekil 1. Literatür taraması sonucu analize dahil edilen ve dışlanan çalışmalar.

lize olan ilaçlarla birlikte kullanımda, diğer ilacın kan düzeyinde ve etkinliğinde artış gözlenebilmektedir. Böbrek ve karaciğer fonksiyonlarının favipiravir konsantrasyonu üzerinde etkili olduğuna dair bazı veriler olsa da doz ayarlamaya gerekliliği konusunda herhangi bir öneri bulunmamaktadır^[7,8].

Favipiravir etkinliği değerlendirildiğinde, Ebola virüs için saptanan EC50 değerinin (67 $\mu\text{mol/L}$) influenzaya yönelik belirlenmiş olan değerden (0.48 $\mu\text{mol/L}$) çok daha yüksek olduğu saptanmıştır. “Ebola tedavisi için favipiravir (JIKI)” (JIKI kelimesi, çalışmanın yapıldığı bölgede konuşulan Kissi dilinde umut anlamına gelmektedir.) çalışmasında oldukça yüksek bir dozda (ilk gün 6000 mg yükleme, daha sonra ise 9 gün boyunca 2400 mg/gün idame) kullanılmıştır, ancak bu dozla bile hedef konsantrasyona ulaşamadığı anlaşılmıştır. SARS-CoV-2 için ise 61.88 $\mu\text{mol/L}$ 'lik EC50 değeri gereksinimi olduğu gösterilmiştir^[5]. İnfluenza tedavisinde favipiravir için Japonya’da doz ilk gün 1600 mg yükleme, daha sonra ise 2-5 gün boyunca 1200 mg/gün idame olarak onaylanmıştır^[9]. Az sayıda preklinik ve in vitro veri olması nedeniyle ve in vitro/in

vivo çalışmalarda dozun belirlenmesi esas amaçlar arasında yer almadığı için, optimal dozun tahmin edilmesi ve belirlenmesi güçtür. Doi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmanın yöntem bölümünde ilk gün 3600 mg, sonraki günler ise 1600 mg/gün dozun sağlıklı gönüllülerde, 60 $\mu\text{g/mL}$ plazma konsantrasyonu oluşturan doz olarak belirlendiği bildirilmiştir^[10]. Farmakokinetik simülasyon yüksek doz favipiravir (ilk gün 4800 mg yükleme, daha sonra ise 9 gün boyunca 3200 mg/gün idame) uygulanmasını takiben 70 $\mu\text{g/mL}$ 'lik vadi konsantrasyonuna ulaşabileceğini ön görmektedir^[11]. Kritik hastalarda (n= 5) nazogastrik yolla 1600 mg yükleme, daha sonra 2-5 gün boyunca 1200 mg/gün uygulanmasıyla, sağlıklı gönüllülere kıyasla düşük kan düzeyi oluştuğu anlaşılmıştır^[12]. Bir hemodiyaliz hastasında favipiravir konsantrasyonunun değerlendirildiği bir vaka raporunda favipiravir kan konsantrasyonunun daha önce hemodiyalize girmeyen hastalarda yapılan çalışmalarla benzer bir seyir gösterdiği saptanmıştır^[13].

Bu belirsizliklere rağmen sonlanmış ve devam etmekte olan birçok çalışmada favipiravir dozu ilk

gün 12 saatte bir 1600 mg yüklemenin ardından, 12 saatte bir 600 mg idame veya ilk gün 12 saatte bir 1800 mg yüklemenin ardından, 12 saatte bir 800 mg idame olarak uygulanmaktadır.

İstenmeyen Etkiler

Favipiravir az sayıda, hafif düzeyde istenmeyen etkileriyle iyi bir güvenilirlik profiline sahiptir. Hiperürisemi en sık gözlenen istenmeyen etkidir, sıklığı doza bağımlı olarak artmaktadır. Hiperürisemi için öne sürülen mekanizma ürik asit üretiminde artış ve ürik asit atılımında azalmadır. Favipiravir ve metaboliti favipiravir hidroksit organik anyon transporter (OAT) 1 ve 3'ü inhibe ederek tübüler ürik asit sekresyonunu azaltmaktadır; ayrıca favipiravir hidroksit, urat transporter üzerinden ürik asit geri emilimini artırabilir^[14]. Favipiravir tedavisiyle ürik asit düzeyindeki değişimler, tedavi süresinin kısa olmasından dolayı klinik semptomlara yol açmamaktadır.

Favipiravir tedavisi altında, protrombin zamanında artış, eritrosit serisinde (eritrosit, hemoglobin, hematokrit) azalma ve lenfopeni gözlenebilmektedir. Ayrıca, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve trigliserit düzeylerinde artış, diyare, nötropeni, lökopeni diğer sık gözlenen istenmeyen etkiler arasında belirtilmektedir^[15]. Favipiravirin QT'yi uzatmadığı görülmüştür^[16].

Favipiravirin teratojenik ve embriyotoksik potansiyeli olduğu düşünülmektedir. Japonya ilaç onay raporunda bu konuda önemli uyarılarda bulunulmuştur. Bu raporda gebelik veya gebelik riski durumlarında favipiravir yerine alternatif tedavilerin kullanılması, tedavi süresince ve tedavi sonrasında yedi gün boyunca her iki cinsiyet için de kontrasepsiyon yöntemlerinin uygulanması önerilmektedir^[14].

İlaç Etkileşimleri

Pirazinamid ve diğer ürik asit düzeyini arttıran ilaçlarla birlikte kullanımda hiperürisemi riski artmaktadır. Asiklovir, favipiravirin aktif formuna geçişini ve dolayısıyla antiviral etkinliğini geciktirebilmekte ve azaltabilmektedir. Repaglinid CYP2C8 enzimi ile metabolize olduğu için favipiravir ile birlikte kullanımda repaglinid düzeyinde ve etkilerinde artış beklenmektedir. Teofilin favipiravirin kan düzeyini ve etkilerini arttırabilir. Parasetamol ile birlikte kullanımda parasetamol etkisi artabilir^[6].

Klinik Çalışmalar

Etkinlik

Favipiravirin COVID-19 hastalarında etkinliğini değerlendiren ilk çalışmalardan biri Cai ve arkadaşları tarafından Çin'de yapılan, açık etiketli, randomize olmayan, öncesi-sonrası metodolojisi kullanılan, kontrollü çalışmadır. Bu çalışma 30 Ocak ve 14 Şubat 2020 tarihleri arasında yürütülmüştür ve çalışmaya polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) pozitif hastalar dahil edilmiştir. Uygun hastalar favipiravir grubuna, 24-30 Ocak 2020 tarihleri arasında lopinavir/ritonavir tedavisi uygulanmış hastalar ise kontrol grubuna dahil edilmiştir. Çalışmaya hastalığın başlangıcından itibaren yedi günden daha az süre içinde tedavi verilen hastalar dahil edilmiştir. Ciddi klinik durumu olan (şu şekilde faktörlerden biri olan: dinlenme halinde > 30/dakika solunum sayısı, oksijen saturasyonunun %93'ün altında olması, oksijenasyon indeksinin 300 mmHg'nın altında olması, solunum yetmezliği, şok ve/veya yoğun bakım izlemi ve tedavisi gerektiren diğer yetmezlikler) hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Ayrıca kronik karaciğer ve böbrek hastalığı olan hastalar, gebe ve emziren kadınlar çalışmadan dışlanmıştır. Favipiravir ilk gün 12 saatte bir 1600 mg yükleme, daha sonra ise 14. güne kadar 12 saatte bir 600 mg idame dozda uygulanmıştır. Tedavi süresi viral klirens ulaşma zamanı veya 14 gün olarak belirlenmiştir. Bütün hastalara ek olarak inhalasyon yoluyla 60 µg interferon-α1b verilmiştir. Tedavi etkinliği için viral klirens ulaşma süresi ve toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'deki düzelme oranı değerlendirilmiştir. Çalışma kapsamında temel özellikleri benzerlik gösteren 35 hasta favipiravir grubuna, 45 hasta ise lopinavir/ritonavir grubuna dahil edilmiştir. Sonuç olarak favipiravir grubunda ortanca dört günde, kontrol grubunda ise ortanca 11 günde viral klirens ulaşılmıştır (p< 0.001). Tedavinin 4. ve 9. gününde toraks BT bulgularında iki grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir, ancak 14. günde favipiravir grubunda daha fazla düzelme olduğu görülmüştür (%91.4 ve %6.2, p= 0.004). Ayrıca tedavinin ilk yedi günü içinde viral klirens ulaşılan hastalarda toraks BT'de düzelmenin daha fazla olduğu saptanmıştır. Çok değişkenli analizlerde toraks BT'de ve viral klirens düzelmenin favipiravir grubunda anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır^[17].

Bu çalışmadan kısa bir süre sonra Yamamura ve arkadaşları tarafından favipiravir, steroid ve heparinden oluşan kombine bir tedavinin ciddi COVID-19 enfeksiyonunda etkinliği daha küçük bir hasta grubunda araştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalara favipiravir (1. gün 3600 mg/gün, 14. güne kadar 1600 mg/gün), metilprednizolon, düşük molekül ağırlıklı heparin veya standart heparin uygulanmıştır. Çalışma kapsamında mekanik ventilasyon ihtiyacı olan 13 hasta (yaş ortalaması 63 ve %69 erkek) analiz edilmiştir. COVID-19 tanısı ile favipiravir tedavisi başlanması arasında geçen süre ortalama dokuz gündür. Çalışma sonucunda yazarlar; mekanik ventilasyon uygulanan COVID-19 hastalarında favipiravirin inflamatuvar yanıtları kısmen kontrol altına alabildiği, ancak hem bu yanıtları hem de solunum fonksiyonlarını tamamen düzeltmediği yorumunu yapmıştır. Favipiravir sonrası inflamasyon ve sitokin fırtınasının devam ettiği ve bu durumun steroid ile kontrol altına alınabildiği vurgulanmıştır^[18].

Favipiravirin kullanıldığı ülkelerden biri olan Rusya'da Ivashchenko ve arkadaşları tarafından Nisan ve Mayıs 2020 tarihleri arasında yapılmış çok merkezli, açık etiketli, randomize çalışma ön sonuçlarında favipiravir tedavisi, standart bakım ile karşılaştırılmıştır. Çalışmaya PCR testleri pozitif, orta derecede COVID-19 pnömonisi olan hastalar dahil edilmiştir. Hastalar ilk gün 3200 mg/gün ve sonrasında 14. güne kadar 1200 mg/gün grubu, ilk gün 3600 mg/gün ve sonrasında 14. güne kadar 1600 mg/gün grubu ve standart bakım grubu olarak 1:1:1 oranında randomize edilmiştir. Çalışmada her gruba 20, toplamda 60 hasta dahil edilmiştir. Standart bakım grubunda hastaların %75'ine hidrosiklorokin veya klorokin verilmiş, %5'ine lopinavir/ritonavir verilmiş, %20'sine ise patojene özgü bir ajan verilmemiştir. Favipiravir için randomizasyondaki iki doz rejimi ile benzer virolojik yanıtlara ulaşıldığı saptanmıştır. Tedavinin 5. gününde favipiravir ile tedavi edilen hastaların %62.5'inde standart bakım verilen hastaların ise %30'unda viral klirens ulaşılmıştır (p= 0.018). Onuncu günde ise bu oranlar sırasıyla %92.5 ve %80 olmuştur (p= 0.155). Ateşin normalleşme (<37°C) süresi favipiravir grubunda ortalama iki gün, standart bakım grubunda ise dört gün olarak saptanmıştır (p= 0.007). On beşinci günde toraks BT bulguları iki grupta da benzer oranlarda iyileş-

me göstermiştir (favipiravir grubu %90 ve standart bakım grubu %80, p= 0.283).

Tedavinin 15. gününde favipiravir 1600/600 mg doz grubundaki hastaların %65'i, 1800/800 mg doz grubundaki hastaların %85'i, standart bakım grubundaki hastaların ise %85'i hastaneden taburcu edilmiş ya da Dünya Sağlık Örgütü Klinik İyileşme Sıralama Ölçeği (World Health Organization Ordinal Scale for Clinical Improvement, WHO-OSCI) skor 2 düzeyine ulaşmıştır^[19].

Favipiravir tedavisinin araştırıldığı yayımlanan en güncel çalışmalardan biri Doi ve arkadaşları tarafından 2 Mart-18 Mayıs 2020 tarihleri arasında Japonya'da yapılan çalışmadır. Bu çalışmada erken tedavi grubu birinci günden itibaren, geç tedavi grubu ise altıncı günden itibaren favipiravir tedavisi almıştır. Çalışmaya 16 yaş ve üzeri asemptomatik veya hafif semptomları olan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmada favipiravir ilk gün 3600 mg/gün, sonraki günler ise 1600 mg/gün dozunda uygulanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortancası 50 yıl ve %64.1'i erkektir. Dahil edilme sırasında hastaların %36.4'ünün >37.5°C vücut sıcaklığına sahip olduğu belirtilmiştir. Randomizasyondan ortalama dört gün önce PCR testi pozitifliği ve yedi gün önce ateş varlığı bildirilmiştir. Çalışmada cinsiyet oranlarındaki dengesizlik dışında iki grubun temel özellikleri benzerdir. Bu çalışmada altıncı günde viral klirens oranında iki tedavi grubu arasında fark görülmemiştir (%66.7 ve %56.1). Ateşin düşmesi (<37.5°C) erken tedavi grubunda ortalama 2.5 gün, geç tedavi grubunda ise 3.2 gün olarak saptanmıştır. Tedavinin ikinci gününde erken tedavi grubunda ateş düşüşünün geç tedavi grubuna göre daha fazla olduğu belirtilmiştir. Çalışmada 65 yaş ve üzeri hastalar incelendiğinde altıncı günde viral klirens oranının erken tedavi grubunda daha fazla olduğu gözlenmiştir (%88.9 ve %0)^[10].

Çok küçük bir hasta grubunu (n= 8) içeren bir çalışmada ise Fu ve arkadaşları tarafından viral klirensinde gecikme olan asemptomatik hastalarda favipiravir tedavisi değerlendirilmiştir. Tedavi başlanmasından önceki ortalama 61 gün boyunca hastaların PCR test sonucu pozitif olarak saptanmıştır. Hastalara ilk gün 3200 mg, daha sonra ise 10. güne kadar 1200 mg/gün favipiravir tedavisine ek olarak favipiravir öncesi klorokin, umi-

fenovir gibi farklı tedaviler verilmiştir. Sadece bir hastaya 10 gün, diğerlerine dört-dokuz gün tedavi verilmiştir. Bir hasta hariç tüm hastalarda altı gün içinde PCR negatifliğine ulaşılmıştır ve ortanca viral saçılım süresi üç gün olarak belirlenmiştir^[20].

Doğrudan favipiravir etkilerini değerlendiren çalışmalar dışında başka amaçlarla yürütülmüş bazı çalışmalar da favipiravir etkinliğine dair veriler ve yorumlar içermektedir. Ancak bu çalışmaların bir kısmında tedavi etkinliği ile ilgili veri yoktur, kombine tedaviler kullanılmıştır ve çok sayıda karıştırıcı faktör vardır^[21,22].

Bu derleme yazıldığı sıradaki en güncel çalışmalardan ilkinde Kocayığıt ve arkadaşları retrospektif bir şekilde, gözlemsel olarak kritik COVID-19 hastalarında favipiravir ve lopinavir/ritonavir etkinliğini karşılaştırmıştır. Bu çalışmada ardışık 107 hasta değerlendirilmiş, favipiravir grubundaki hastaların %66.2'sinin, lopinavir/ritonavir grubundaki hastaların ise %54.8'inin hayatını kaybettiği ($p= 0.237$) ve taburcu olan hastalar arasında favipiravir kullananların yoğun bakım ünitesinde yatis süresinin daha kısa olduğu saptanmıştır (6.7 ve 11.6 gün, $p= 0.010$)^[23]. Lou ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer açık etiketli, randomize, kontrollü güncel çalışmada baloksavir ve favipiravir (ilk doz 1600 veya 2200 mg, daha sonra günde üç kez 600 mg) tedavilerini kontrol grubu (lopinavir/ritonavir, darunavir/kobisistat veya umifenovir ve inhale interferon- α) ile karşılaştırmıştır. Bu çalışmanın ön in vitro analizinde baloksavir EC50 değeri 5.48 μM , favipiravir EC50 değeri ise 100 μM olarak saptanmıştır. On dördüncü günde viral negatifliğe ulaşma oranı baloksavir grubunda %70, favipiravir grubunda %77, kontrol grubunda ise %100 olarak bulunmuştur. Yeterli virolojik etki ve klinik yarar sağlanamamış olmasının nedenlerinden biri olarak antiviral etkinlik için yeterli konsantrasyona ulaşamamış olabileceği belirtilmiştir^[24].

Güvenirlilik

Cai ve arkadaşları tarafından yapılan randomize çalışmada favipiravir grubunda hastaların %11.4'ünde, kontrol grubunda ise %55.6'sında advers olay olduğu saptanmıştır ($p< 0.001$)^[17].

Rusya'da yürütülen çalışmada favipiravir grubunda hastaların %17.5'inde istenmeyen etkiler gözlemlendiği (diyare, bulantı, kusma, göğüs ağrısı,

transaminaz düzeylerinde artış) ve bu etkilerin hastaların %5'inde ilaç kesilmesine neden olduğu belirtilmiştir^[19]. Doi ve arkadaşlarının çalışmasında 82 hastada toplam 144 istenmeyen etki raporlanmıştır. En sık ortaya çıkan istenmeyen etkiler hiperürisemi, serum trigliseridlerinde ve ALT değerinde artış olarak saptanmıştır^[10]. Türkiye'de yapılan bir çalışmada favipiravir verilen hastalarda bulantı, kusma ve transaminaz düzeylerinde artışın hidroklorokin ve azitromisin verilenlere göre daha fazla olduğu saptanmıştır^[21]. Yine Türkiye'de 220 pediatrik COVID-19 hastasının 5'inde favipiravir ve hidroklorokin kombinasyonunun kullanıldığı bir çalışmada herhangi bir hastada istenmeyen ilaç etkisi saptanmadığı belirtilmiştir^[25]. Bir diğer çalışmada ise en az beş gün favipiravir ile tedavi edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Favipiravir tedavisi sonrası lökosit ve INR düzeylerinde bir değişim olmadığı; ortalama eritrosit sayısının değerinin 4.33 $\text{M}/\mu\text{L}$ 'den 4.16 $\text{M}/\mu\text{L}$ 'ye düştüğü ($p= 0.003$), ortalama nötrofil sayısının 4570/ μL 'den 3850/ μL 'ye düştüğü ($p= 0.001$), ortalama lenfosit sayısının ise 1220/ μL 'den 1840/ μL düzeyine yükseldiği saptanmıştır ($p< 0.001$), ayrıca hemogloblin ve hematokrit düzeylerinde de anlamlı azalmalar ve trombosit sayısında anlamlı artış olmuştur^[26].

Vaka Raporları

Literatürde favipiravir tedavisinin uygulandığı hastaların bildirildiği 23 vaka raporu bulunmaktadır, bu raporlarda toplam 36 hasta değerlendirilmiş ve genel olarak favipiravir tedavisi ile PCR pozitifliği ve klinik iyileşmenin sağlanması konuları üzerinde durulmuştur. Belirtilen vaka raporları Tablo 1'de özetlenmiştir^[27-45].

Güvenirlilik

Bir vaka raporunda daha önce hiperürisemi ve gut atağı öyküsü olan bir hastada 14 gün favipiravir tedavisi sonrası ürik asit düzeyinde artış gözlemlendiği ve hastada akut gut artriti geliştiği bildirilmiştir^[46]. Başka bir raporda ise iki hastada favipiravire bağlı ateş geliştiği rapor edilmiştir. COVID-19'a bağlı semptomlarda gerileme olmasına rağmen favipiravir uygulaması sonrası hastaların vücut sıcaklığı değerlerinde artış olduğu ve kapsamlı değerlendirme sonucunda ateşi ilişkilen-direcek başka bir neden bulunamadığı için ateş favipiravire bağlanmıştır. Favipiravirin kesilmesin-

Tablo 1. Favipiravir ile tedavi edilen vakalar konusundaki raporlar

Yazar	Tedavi	Hasta(lar)	Sonuç
Koba ve arkadaşları (27)	Lopinavir/ritonavir ve favipiravir kombinasyonu	3 hasta	Hastalarda belirgin düzelme gözlenmiş ve önemli bir yan etki ortaya çıkmamıştır.
Dauby ve arkadaşları (28)	Favipiravir (ilk gün 3200 mg, daha sonra ise 7. güne kadar 1200 mg/gün) 2 hastada tek doz tosilizumab	4 kritik hasta	Hastalardan biri septik şok ve çoklu organ yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir. Hayatını kaybeden hasta hariç tüm hastalarda favipiravir tedavisi süresince lenfosit sayısında artış olduğu belirtilmiştir.
Takahashi ve arkadaşları (29)	Favipiravir (ilk gün 3600 mg, daha sonra ise 14. güne kadar 1600 mg/gün) 2 hastada favipiravir dışında steroid, antibakteriyel ve antiviral ajanlar da kullanılmıştır	3 kritik hasta	Tedavi ile hastalardaki pnömonilerin düzelme gösterdiği ve oksijen ihtiyacının azaldığı belirtilmiştir.
Hosoba ve arkadaşları (30)	Favipiravir (ilk gün 3200 mg, daha sonra ise 1200 mg/gün)	T-hücreli lösemi/ lenfomalı hasta	Antipiretik bir ajan kullanılmadan ateşin ve CRP'nin önemli bir şekilde düştüğü vurgulanmıştır.
Murohashi ve arkadaşları (31)	Favipiravir ve metilprednizolon kombinasyonu ile tedavi edilmiş (ek olarak azitromisin, siklesonid, IVIG gibi tedaviler de verilmiş)	11 ağır pnömoni hastası	Hastaların 10'unda tedaviye yanıtın iyi olduğu, oksijen veya ventilatör ihtiyacının ortadan kalktığı belirtilmiştir.
Inoue ve arkadaşları (32)	Beş gün boyunca steroid ve favipiravir kombinasyonu	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan 58 yaşında hasta	Entübe olan hasta tedavinin 5. günü ekstübe edilmiş ve 15. günde viral klirensi sağlanarak 21. günde taburcu edilmiştir.
Taşkın ve arkadaşları (33)	Favipiravir (5 gün) ve tosilizumab (tek doz) Daha önce hidrosiklorokin, azitromisin ve oseltamivir kullanılmış	Atipik Sweet sendromlu hasta	24 saat içinde ateşinde düzelme gözlenmiştir.
Takashi ve arkadaşları (34)	Favipiravir	73 yaşında, erkek hasta	Hastanın klinik bulgularında düzelme favipiravir tedavi başladıktan 2 gün sonra başladığı için, favipiravirin düzelmeye katkıda bulunmuş olabileceği yorumu yapılmıştır.
Nakamura ve arkadaşları (35)	Semptomların başlangıcından 8 gün sonra favipiravir ve nafamostat kombinasyonu (3 kere tosilizumab)	Herhangi bir ek hastalığı olmayan, 45 yaşındaki erkek hasta	Entübe edilen hasta hastane yatışının 38. gününde herhangi bir oksijen desteği olmaksızın taburcu edilebilmiştir.
Thammathiwat ve arkadaşları (36)	Darunavir/ritonavir, hidrosiklorokin, azitromisin ve favipiravir ve tek doz tosilizumab	Böbrek nakil hastası	Favipiravir dışındaki diğer tedaviler 1 veya 2 gün uygulanarak kesilmiş, favipiravir tedavisine ise devam edilmiştir. Tedavinin 7. günü ateş, diyare; 10. günü ise solunum ihtiyacı ortadan kalkmıştır.

Tablo 1. Favipiravir ile tedavi edilen vakalar konusundaki raporlar (devamı)

Yazar	Tedavi	Hasta(lar)	Sonuç
Yatomi ve arkadaşları (37)	Lopinavir/ritonavir, klorokin ve favipiravir (gastrik tüp vasıtası ile ilk gün 3600 mg, daha sonra ise 5. güne kadar 1600 mg/gün), remdesivir	82 yaşında, erkek hasta	Remdesivir uygulaması sonrası negatif PCR'a ulaşılmış; ayrıca ECMO gibi invaziv girişimlerin sonlandırılması sağlanmıştır.
Sugiyama ve arkadaşları (38)	Kortikosteroid ve favipiravir (ilk gün 3600 mg, daha sonra ise 1600 mg/gün) Öncesinde siklesonid ve azitromisin	56 yaşında, erkek hasta	Hastanın ateş durumunun normale döndüğü ve solunum yetmezliğinin düzeldiği gözlenmiştir.
Tatar ve arkadaşları (39)	IVIg ve favipiravir (ilk gün 2400 mg, daha sonra ise 4 gün boyunca 1200 mg/gün) Oseltamivir, hidroksiklorokin, moksifloksasin ve meropenem	66 yaşında, kadın, böbrek nakli hastası	Yatışın 9. gününde oksijen gereksinimi ve CRP değerlerinde azalma olmuş, 10. gün çekilen toraks BT'de iyileşme saptanmış ve 11. günde oksijen tedavisi kesilmiştir.
Ono ve arkadaşları (40)	Favipiravir	COVID-19 sonrası reaktif artrit gelişen hasta	Yatışın 4. gününde ise ARDS gelişmiş ve hasta entübe edilmiştir. 11. günde hasta ekstübe edilmiş ve 14 günlük favipiravir tedavisi tamamlanmıştır. Hastada yan etki olarak hafif düzeyde hiperürisemi geliştiği belirtilmiştir.
Koshi ve arkadaşları (41)	Favipiravir (ilk gün 3600 mg/gün, daha sonra 14. güne kadar 1600 mg/gün dozunda) Öncesinde lopinavir/ritonavir ve siklesonid	Son dönem böbrek yetmezliğindeki, 52 yaşında, kadın hasta	Hastada kademeli bir iyileşme gözlenmiş, 2 hafta sonra viral yükün saptanabilir düzeyin altına inmesi ile hasta ekstübe edilmiştir.
Jafari ve arkadaşları (42)	Konvelasan plazma ve favipiravir Meropenem, azitromisin ve hidroksiklorokin	26 yaşında, ikiz bebeklerine hamile hasta	Tedavinin 6. gününde uygulanmaya başlanan konvelasan plazma ve favipiravir kombinasyonu ile toraks BT bulgularında dramatik bir yanıt gözlemlendiği belirtilmiştir.
Sakamaki ve arkadaşları (43)	Oksijen desteği ve favipiravir (ilk gün 3600 mg, daha sonra ise 14. güne kadar 1600 mg/gün)	54 yaşında, erkek hasta	Yatıştan 3 gün sonra hasta entübe edilmiş ve 6 gün sonra hasta ECMO'ya alınmıştır. 15 gün sonra ise hastanın solunum bulguları düzelmiş ve ECMO kesilmiştir.
Kondo ve arkadaşları (44)	Favipiravir	Eş zamanlı olarak influenza A ile infekte, 57 yaşındaki hasta	Hastanın başarıyla tedavi edildiği bildirilmiştir.
Moolasart ve arkadaşları (45)	Favipiravir, lopinavir/ritonavir, hidroksiklorokin	47 günlük erkek hasta	PCR testi 10 günde negatifleşmiş ve tedavinin 8. gününde klinik durum iyileşmiştir.

ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu, BT: Bilgisayarlı tomografi, CRP: C-reaktif protein, ECMO: Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu, IVIG: İntravenöz immunoglobulin, PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu.

den sonra iki hastada da vücut ısısı normale dönmüştür^[47].

SONUÇ

COVID-19 tedavisinde henüz istenen düzeyde etkinliği kanıtlanmış bir antiviral ajan olmamakla birlikte, remdesivir iyi tasarlanmış çalışmalarla etkisi test edilmiş bir ajandır. Favipiravir ise daha az destekleyici kanıt olmasına rağmen, remdesivir ile benzer etki mekanizmasına sahip olmasının yanında oral uygulama avantajı ve hafif düzeydeki istenmeyen etkileri ile dikkat çeken bir antiviraldir. Oral uygulanabiliyor olması ayaktan takip edilen COVID-19 hastalarında da kolaylıkla kullanılabilmesine olanak sağlamaktadır. Hastaların büyük bir kısmının hafif-orta düzeyde ve evde tedavi/takip edilmekte olduğu düşünüldüğünde, favipiravir tedavisinin lojistik açıdan kolaylık sağladığı görülmektedir. Ancak favipiravirin tablet formülasyonunda olması ve kritik hastaların genellikle oral alım sorunu kullanımını kısıtlamaktadır. Favipiravirin nazogastrik tüp ile uygulanabildiği daha önce bazı çalışmalarda gösterilmiştir^[5,9,10]. Her tabletin 200 mg olması ve hem yükleme dozu hem de idame dozlar için çok sayıda tablet gereksinimi ise dezavantajlarından biridir.

Semptomların ortaya çıkışından sonra mümkün olan en kısa sürede uygulanması ile viremi ve viral saçılımın azaltılarak semptomların ve toplumsal bulaşın azaltılması olasıdır. Ayrıca Fu ve arkadaşları tarafından yapılmış çalışma küçük boyutlu bir çalışma olsa da asemptomatik ancak uzun süre kalıcı viral pozitifliğe sahip hastaların favipiravirle tedavi edilerek bulaştırıcılıklarının azaltılabileceğini düşündürmektedir. Buna ek olarak, hastalarda favipiravir öncesi başka tedaviler aldıkları halde PCR negatifliğine ulaşılamazken, favipiravir ile PCR negatifliğine ulaşılmış olması, favipiravirin SARS-CoV-2'ye karşı viral etkinliği hakkında olumlu düşünceler oluşturmaktadır.

Sonuç olarak, favipiravir semptomatik COVID-19 hastalarının tedavisinde bir seçenektir ancak güvenli kullanımın sağlanması için çok daha fazla hastanın dahil edildiği ve daha uzun takip sürelerini içeren randomize, kontrollü çalışmaların planlanması ve devam eden bu tarz çalışmaların sonuçlarını değerlendirmek gerekmektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res* 2013;100(2):446-54.
2. Oestereich L, Lüdtke A, Wurr S, Rieger T, Muñoz-Fontela C, Günther S. Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. *Antiviral Res* 2014;105:17-21.
3. Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E, M'Lebing AB, Beavogui AH, Baize S, et al. Experimental treatment with favipiravir for Ebola Virus Disease (the JIKI Trial): A historically controlled, single-arm proof-of-concept trial in Guinea. *PLoS Med* 2016;13(3):e1001967.
4. Bouazza N, Treluyer J-M, Foissac F, Mentré F, Taburet A-M, Guedj J, et al. Favipiravir for children with Ebola. *Lancet* 2015;385(9968):603-4.
5. 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 Research* 2020;30(3):269-71.
6. Du Y-X, Chen X-P. Favipiravir: Pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. *Clin Pharmacol Ther* 2020;108(2):242-7.
7. Toyama Chemicals. Summary of Product Characteristics of Avigan. Accessed date: 17.12.2020 Available from: https://www.cdc.gov.tw/File/Get/ht8jUjB_MI-aKnlwstzwv,
8. Madelain V, Nguyen TH, Olivo A, de Lamballerie X, Guedj J, Taburet AM, et al. Ebola Virus infection: Review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs considered for testing in human efficacy trials. *Clin Pharmacokinet* 2016;55(8):907-23.
9. Furuta Y, Komeno 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):449-63.
10. Doi Y, Hibino M, Hase R, Yamamoto M, Kasamatsu Y, Hirose M, et al. A prospective, randomized, open-label trial of early versus late favipiravir in hospitalized patients with COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64(12):e01897-20.
11. Eloy P, Solas C, Touret F, Mentré F, Malvy D, de Lamballerie X, et al. Dose rationale for favipiravir use in patients infected with SARS-CoV-2. *Clin Pharmacol Ther* 2020;108(2):188.
12. Irie K, Nakagawa A, Fujita H, Tamura R, Eto M, Ikeshue H, et al. Pharmacokinetics of favipiravir in critically ill patients with COVID-19. *Clin Transl Sci* 2020;13(5):880-5.
13. Hirai D, Yamashita D, Seta K. Favipiravir for COVID-19 in a patient on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2020;S0272-6386(20)31006-4.

14. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Report on the Deliberation Results Avigan, Japan. Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau. Available date: 17.12.2020. Available from: www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf.
15. Pilkington V, Pepperrell T, Hill A. A review of the safety of favipiravir – a potential treatment in the COVID-19 pandemic? *J Virus Eradication* 2020;6(2):45-51.
16. Kumagai Y, Murakawa Y, Hasunuma T, Aso M, Yuji W, Sakurai T, et al. Lack of effect of favipiravir, a novel antiviral agent, on QT interval in healthy Japanese adults. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2015;53(10):866-74.
17. 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.
18. Yamamura H, Matsuura H, Nakagawa J, Fukuoka H, Domi H, Chujoh S. Effect of favipiravir and an anti-inflammatory strategy for COVID-19. *Crit Care* 2020;24(1):413.
19. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, Azarova VN, Blinow AA, Egorova AN, 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 Aug 9;ciaa1176.
20. Fu D, Cao R, Zhao L, Li W, Zhong W, Wen J. Oral favipiravir for patients with delayed SARS-CoV-2 viral RNA clearance: a case series. *Crit Care* 2020;24(1):578.
21. Çalik Başaran N, Uyaroğlu OA, Telli Dizman G, Özişik L, Şahin TK, Taş Z, et al. Outcome of non-critical COVID-19 patients with early Hospitalization and early antiviral treatment outside the ICU. *Turk J Med Sci* 2020 Jul 28.
22. Doi K, Ikeda M, Hayase N, Moriya K, Morimura N. Nafamostat mesylate treatment in combination with favipiravir for patients critically ill with Covid-19: a case series. *Crit Care* 2020;24(1):392.
23. Kocayığıt H, Özmen Süner K, Tomak Y, Demir G, Yaylacı S, Dheir H, et al. Observational study of the effects of Favipiravir vs Lopinavir/Ritonavir on clinical outcomes in critically ill patients with COVID-19. *J Clin Pharm Ther* 2020 Oct 31.
24. Lou Y, Liu L, Yao H, Hu X, Su J, Xu K, et al. Clinical outcomes and plasma concentrations of Baloxavir Marboxil and Favipiravir in COVID-19 patients: An exploratory randomized, controlled trial. *Eur J Pharm Sci* 2020:105631.
25. Cura Yayla BC, Özsürekcı Y, Aykaç K, Derin Oygur P, Laçinel Gürlevik S, İlbay S, et al. Characteristics and management of children with COVID-19 in Turkey. *Balkan Med J* 2020;37(6):341-7.
26. Yaylacı S, Dheir H, Şenocak D, Genc AB, Kocayığıt H, Çekiç D, et al. The effects of favipiravir on hematological parameters of covid-19 patients. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2020;66:65-70.
27. Koba H, Yoneda T, Kaneda T, Ueda T, Kimura H, Kasahara K. Severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia patients treated successfully with a combination of lopinavir/ritonavir plus favipiravir: Case series. *Clin Case Rep* 2020;10.1002/ccr3.3358
28. Dauby N, Van Praet S, Vanhomwegen C, Veliziotis I, Koponnicki D, Roman A. Tolerability of favipiravir therapy in critically ill patients with COVID-19: A report of four cases. *J Med Virol* 2020 Sep 4.
29. Takahashi H, Iwasaki Y, Watanabe T, Ichinose N, Okada Y, Oiwa A, et al. Case studies of SARS-CoV-2 treated with favipiravir among patients in critical or severe condition. *Int J Infect Dis* 2020;100:283-285.
30. Hosoba R, Makita S, Shiotsuka M, Kobayashi O, Nakano K, Muroya M, et al. COVID-19 pneumonia in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma. *J Clin Exp Hematop* 2020;60(4):174-178.
31. Murohashi K, Hagiwara E, Kitayama T, Yamaya T, Higa K, Sato Y, et al. Outcome of early-stage combination treatment with favipiravir and methylprednisolone for severe COVID-19 pneumonia: A report of 11 cases. *Respir Investig* 2020;58(6):430-4.
32. Inoue H, Jinno M, Ohta S, Kishino Y, Kawahara T, Mikuni H, et al. Combination treatment of short-course systemic corticosteroid and favipiravir in a successfully treated case of critically ill COVID-19 pneumonia with COPD. *Respir Med Case Rep* 2020;31:101200.
33. Taşkın B, Vural S, Altuğ E, et al. Coronavirus 19 presenting with atypical Sweet's syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2020;34(10):e534-e5.
34. Takahashi N, Abe R, Hattori N, Matsumura Y, Oshima T, Taniguchi T, et al. Clinical course of a critically ill patient with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *J Artif Organs* 2020:1-4.
35. Nakamura H, Miyagi K, Otsuki M, Higure Y, Nishiyama N, Kinjo T, et al. Acute hypertriglyceridaemia caused by tocilizumab in a patient with severe COVID-19. *Intern Med* 2020;59(22):2945-9.
36. Thammathiwat T, Tungsanga S, Tiankanon K, Torvorapanit P, Chumpangern W, Udomkarnjananun S, et al. A case of successful treatment of severe COVID-19 pneumonia with favipiravir and tocilizumab in post-kidney transplant recipient. *Transpl Infect Dis* 2020:e13388-e.
37. Yatomi M, Takazawa T, Yanagisawa K, Kanamoto M, Matsui Y, Tsukagoshi H, et al. Improvement of severe COVID-19 in an elderly man by sequential use of antiviral drugs. *Case Rep Infect Dis* 2020;2020:8814249.
38. Sugiyama Y, Tsuchiya T, Tanaka R, Ouchi A, Motoyama A, Takamoto T, et al. Cerebral venous thrombosis in COVID-19-associated coagulopathy: A case report. *J Clin Neurosci* 2020;79:30-2.
39. Tatar E, Karatas M, Bozaci I, Ari A, Acar T, Simsek C, et al. Intravenous immunoglobulin and favipiravir treatment for a kidney transplant patient with severe Covid-19 pneumonia. *Transfus Apher Sci* 2020:102904.
40. Ono K, Kishimoto M, Shimasaki T, Uchida H, Kurai D, Deshpande GA, et al. Reactive arthritis after COVID-19 infection. *RMD Open* 2020;6(2):e001350.

41. Koshi E, Saito S, Okazaki M, Toyama Y, Ishimoto T, Kosugi T, et al. Efficacy of favipiravir for an end stage renal disease patient on maintenance hemodialysis infected with novel coronavirus disease 2019. *CEN Case Rep* 2020;1-6.
42. Jafari R, Jonaidi-Jafari N, Dehghanpoor F, Saburi A. Convalescent plasma therapy in a pregnant COVID-19 patient with a dramatic clinical and imaging response: A case report. *World J Radiol* 2020;12(7):137-41.
43. Sakamaki I, Morinaga Y, Tani H, Takegoshi Y, Fukui Y, Kawasuji H, et al. Monitoring of viral load by RT-PCR caused decision making to continue ECMO therapy for a patient with COVID-19. *J Infect Chemother* 2020;26(12):1324-7.
44. Kondo Y, Miyazaki S, Yamashita R, Ikeda T. Coinfection with SARS-CoV-2 and influenza A virus. *BMJ Case Rep* 2020;13(7):e236812.
45. Moolasart V, Wongsawat J, Phokhom P, Thienthong V. Favipiravir-based regimen for coronavirus disease 2019 pneumonia for a 47-day-old male newborn. *SAGE Open Med Case Rep* 2020;8:2050313x20964046.
46. Hase R, Kurata R, Ishida K, Kurita T, Muranaka E, Mito H. Acute gouty arthritis during favipiravir treatment for Coronavirus Disease 2019: A case report. *Intern Med* 2020;59(18):2327-9.
47. Takoi H, Togashi Y, Fujimori D, Kaizuka H, Otsuki S, Wada T, et al. Favipiravir-induced fever in coronavirus disease 2019: A report of two cases. *Int J Infect Dis* 2020;101:188-90.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Emre KARA

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,

Klinik Eczacılık Anabilim Dalı,

Ankara-Türkiye

E-posta: emrekara@hacettepe.edu.tr