

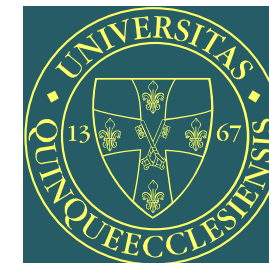
Translational Medicine

For better health care



Hydroxychloroquine és tocilizumab a SARS-Cov-2 ellen

Helyes Zsuzsanna
PTE ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet
& Szentágothai János Kutatóközpont



A Szentágothai János Kutatóközpont képe



 **TM KETLAK**

KORONAVÍRUS
ELLENI TRANSZLÁCIÓS
LAKOSSÁGTÁMOGATÓ
AKCIÓ- ÉS KUTATÓCSOPORT



Gyógyszer repozíciós vizsgálatok

Select entries were updated on 4/24/2020; these can be identified by the date that appears in the Drug(s) column.

TABLE OF CONTENTS

ANTIVIRAL AGENTS

- [BALOXAVIR](#)
- [CHLOROQUINE PHOSPHATE](#)
- [FAVPIRAVIR](#)
(Avigan®, Favilavir)
- [HIV PROTEASE INHIBITORS](#)
(e.g., LPV/RTV, Kaletra®)
- [HYDROXYCHLOROQUINE](#)
(Plaquenil®)
- [NEURAMINIDASE INHIBITORS](#)
(e.g., oseltamivir)
- [REMDESIVIR](#)
- [UMIFENOVIR](#) (Arbidol®)

SUPPORTING AGENTS

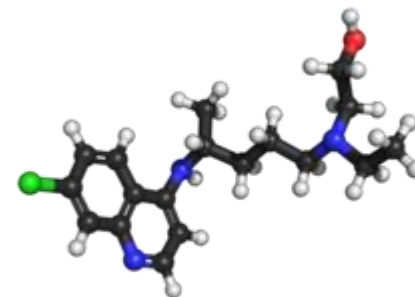
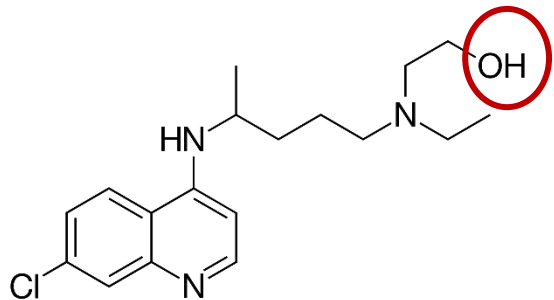
- [ANAKINRA](#)
- [ASCORBIC ACID](#)
- [AZITHROMYCIN](#)
- [BARICITINIB](#) (Olumiant®)
- [COLCHICINE](#)
- [CORTICOSTEROIDS](#) (general)
- [COVID-19 CONVALESCENT PLASMA](#)
- [EPOPROSTENOL](#) (inhaled)
- [METHYLPREDNISOLONE](#)
(DEPO-Medrol®, SOLU-Medrol®)
- [NITRIC OXIDE](#) (inhaled)
- [RUXOLITINIB](#) (Jakafi®)
- [SARILUMAB](#) (Kefzara®)
- [SIROLIMUS](#) (Rapamune®)
- [TOCILIZUMAB](#) (Actemra®)

OTHER

- [ACE INHIBITORS, ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKERS](#) (ARBs)
- [ANTICOAGULANTS](#)
(low molecular weight heparin [LMWH], unfractionated heparin [UFH])
- [IBUPROFEN](#)
- [IMMUNE GLOBULIN](#)
(IGIV, IVIG, γ-globulin)
- [INDOMETHACIN](#)
- [IVERMECTIN](#)
- [NEBULIZED DRUGS](#)
- [NICLOSAMIDE](#)
- [NITAZOXANIDE](#)
- [TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR](#)
(t-PA; alteplase)

<https://www.ashp.org/-/media/assets/pharmacy-practice/resource-centers/Coronavirus/docs/ASHP-COVID-19-Evidence-Table.ashx>

Hydroxychloroquine (HCQ), chloroquine (CQ)



- Régi, eredetileg malária ellenes szer (USA törzskönyv: 1955)
- Gyakran használják világszerte autoimmun betegségekben (pl. Reumatoid Arthritis, SLE, Porfíria Cutanea Tarda; 2017: >5 millió felírás az USA-ban)
- Alapvetően biztonságos, fő mellékhatások (dózis és kezelési időtartam függők):
 - Hányinger, hányás
 - Bőrreakciók: allergia; akne, pszoriázis rosszabbodás
 - Retinopátia
 - Májkárosodás
 - Anémia, vérképzési problémák
 - Kardiotoxicitás

Hydroxychloroquine (HCQ), chloroquine (CQ)



TRANSLATIONAL
MEDICINE

Liu et al. *Cell Discovery* (2020)6:16
<https://doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0>

Cell Discovery
www.nature.com/celldisc

CORRESPONDENCE

Open Access

Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro

Jia Liu¹, Ruiyuan Cao², Mingyue Xu^{1,3}, Xi Wang¹, Huanyu Zhang^{1,3}, Hengrui Hu^{1,3}, Yufeng Li^{1,3}, Zhihong Hu¹,
Wu Zhong² and Manli Wang¹

Hydroxychloroquine (HCQ), chloroquine (CQ)

Hatásmechanizmus:

- Szabad bázis akkumulációja a savas lizoszómákban, protonáció
- 1000x magasabb koncentrációk a lizoszómákban 4-6 órán át
- Lizoszómális proteáz aktivitás gátlás, csökkent kemotaxis, fagocitózis, szuperoxid képződés, antigén-prezentálás
- Toll-like (TRL) receptor gátlás

TLR-2: vírus spike protein esetén

TLR 9 a veleszületett immunitás szignalizációjára, nukleinsav-tartalmú immunkomplexek



Kettős támadáspont („double hit”)

- Vírusmegtapadás és penetráció gátlás
- Kóros gyulladáshoz vezető válasz, „citokin vihar” csökkentése, tüdőkárosodás gátlása

Hydroxychloroquine (HCQ), chloroquine (CQ)

Tudományos alapok:

- Hatékonyan csökkenti a vírus, korona vírus és SARS-CoV-2 replikációt *in vitro* (Vero E6).
- Hatékony, ismert immunmodulátor, gyulladáscsökkentő (citokin emelkedést csökkenti SARS-CoV-2 betegek plazmájában is; pl. IL-6, IL-8, IL-1beta, TNF-alfa, IL-2, IL-10).
- „Citokin vihar” mértéke a súlyossággal, szövődeményekkel, halálozással korrelál.
- Ismert farmakokinetika, toxicitás, hosszantartó klinikai tapasztalatok; HCQ biztonságosabb.

DE!

- Klinikai vizsgálati eredmények eddig limitáltak hatékonyság és biztonságosság szempontjából (sok vizsgálat USA, Kína, Franciaország, EU- pl. **Solidarity**)!
- 200-800 mg/nap
- Nem egyértelműek az interim analízis eredményei (<https://www.ashp.org/-/media/assets/pharmacy-practice/resource-centers/Coronavirus/docs/ASHP-COVID-19-Evidence-Table.ashx>)
- Nem volt nagyobb hatás, mint a klasszikus antivirális szerrel kezelt kontroll ill. nem kezelt csoportban.
- QT nyúlás miatt kardiotoxicitás, fokozódó halálozás! (?)



Original Investigation | Infectious Diseases

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

Mayla Gabriela Silva Borba, MD; Fernando Fonseca Almeida Val, PhD; Vanderson Souza Sampato, PhD; Marcia Almeida Araújo Alexandre, MD; Gisely Cardoso Melo, PhD; Marcelo Brito, MSc; Maria Paula Gomes Mourão, MD; José Diego Brito-Sousa, MSc; Djane Baía-da-Silva, PhD; Marcus Vinícius Farias Guerra, MD; Ludhmila Abrahão Hajjar, MD; Rosemary Costa Pinto, BSc; Antonio Aldirley Silva Balleiro, MSc; Antônio Guilherme Fonseca Pacheco, MD; James Dean Oliveira Santos Jr, PhD; Felipe Gomes Naveca, PhD; Mariana Simão Xavier, MSc; André Machado Siqueira, MD; Alexandre Schwarzbald, MD; Júlio Croda, MD; Mauricio Lacerda Nogueira, MD; Gustavo Adolfo Sierra Romero, MD; Quique Bassat, MD; Cor Jesus Fontes, MD; Bernardino Cláudio Albuquerque, MD; Cláudio-Tadeu Daniel-Ribeiro, MD; Wuelton Marcelo Montelero, PhD; Marcus Vinícius Guimarães Lacerda, MD; for the CloroCovid-19 Team

- **Fázis IIb randomizált klinikai vizsgálat (Brazília)**
- 81 COVID-19 beteg
- Előre nem tervezett interim analízis (független adatbiztonsági és monitorozó testület javaslatára)
- Nagy dózis (600 mg/nap) 10 napig fokozta a halálozást QT nyújtó hatása miatt (súlyos aritmia!)
- Alacsony elemszám; a hatékonyság egyéb paramétereit nem voltak értékelhetőek

Hydroxychloroquine (HCQ), chloroquine (CQ)

USA: Outcomes of hydroxychloroquine usage in US veterans hospitalized with Covid-19

Magagnoli, Narendran, Pereira, Cummings, Hardin, Scott Sutton, Ambati; *preprint BMJ*

Elrendezés:

- Retrospektív analízis (2020- március 1- április 11)
- 368 hospitalizált férfi beteg (59-75 év)

„**No evidence** that use of hydroxychloroquine, either with or without azithromycin, reduced the risk of mechanical ventilation in patients hospitalized with Covid-19.

An association of increased overall mortality was identified in patients treated with hydroxychloroquine alone. These findings highlight the importance of awaiting the results of ongoing prospective, randomized, controlled studies before widespread adoption of these drugs.”

„**FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems**
Close supervision is strongly recommended”

Outcomes for three study groups

Group	Rates of ventilation	Rates of death
HCQ (n = 97)	13.3%	27.8%
HCQ + AZ (n = 113)	6.9%	22.1%
No HCQ (n = 158)	14.1%	11.4%

Note: Retrospective analysis involved patients hospitalized with confirmed SARS-CoV-2 infection in Veterans Health Administration medical centers.

Source: medRxiv. 2020 Apr 21. doi: 10.1101/2020.04.16.20065920

Hydroxychloroquine (HCQ), chloroquine (CQ)



BMJ 2020;369:m1432 doi: 10.1136/bmj.m1432 (Published 8 April 2020)

Page 1 of 2



EDITORIALS

Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19

Use of these drugs is premature and potentially harmful

Robin E Ferner *honorary professor of clinical pharmacology*¹, Jeffrey K Aronson *clinical pharmacologist*²

¹Institute of Clinical Sciences, University of Birmingham, Birmingham, UK; ²Centre for Evidence-Based Medicine, Nuffield Department of Primary Care Health Sciences, University of Oxford, Oxford, UK



Journal of Critical Care xxx (2020) xxx

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Critical Care

journal homepage: www.journals.elsevier.com/journal-of-critical-care



A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19

Andrea Cortegiani^{a,*}, Giulia Ingoglia^a, Mariachiara Ippolito^a, Antonino Giarratano^a, Sharon Einav^b

^a Department of Surgical, Oncological and Oral Science (Di.Chir.On.S.), Section of Anaesthesia, Analgesia, Intensive Care and Emergency, Policlinico Paolo Giaccone, University of Palermo, Italy

^b Intensive Care Unit of the Shaare Zedek Medical Medical Centre, Hebrew University Faculty of Medicine, Jerusalem, Israel

Kevés evidencia van →
nagy létszámú prospektív, multicentrikus,
multinacionális vizsgálatok szükségesek!!!

Solidarity Trial: phase III-IV multinational prospective randomised study (WHO)



Indulás: 2020. március 18., több, mint 100 ország részvételével

Elrendezés (adaptive elrendezés):

standard ellátás VAGY standard ellátás + az egyik a következők közül

- Remdesivir
- **CHQ vagy HCHQ**
- Lopinavir + Ritonavir
- Lopinavir + Ritonavir + Interferon beta-1a

Regisztrált komorbiditások: diabétesz, szívbetegség, krónikus tüdőbetegség ill. asztma, krónikus májbetegség, egyéb fertőzések (pl. HIV, tbc.)

Betegség súlyosságát megítélő tényezők:

Légszomj

Oxigén th. szükségessége

Lélegeztetés szükségessége

Tüdő képalkotás (CT)- egy vagy kétoldali károsodás

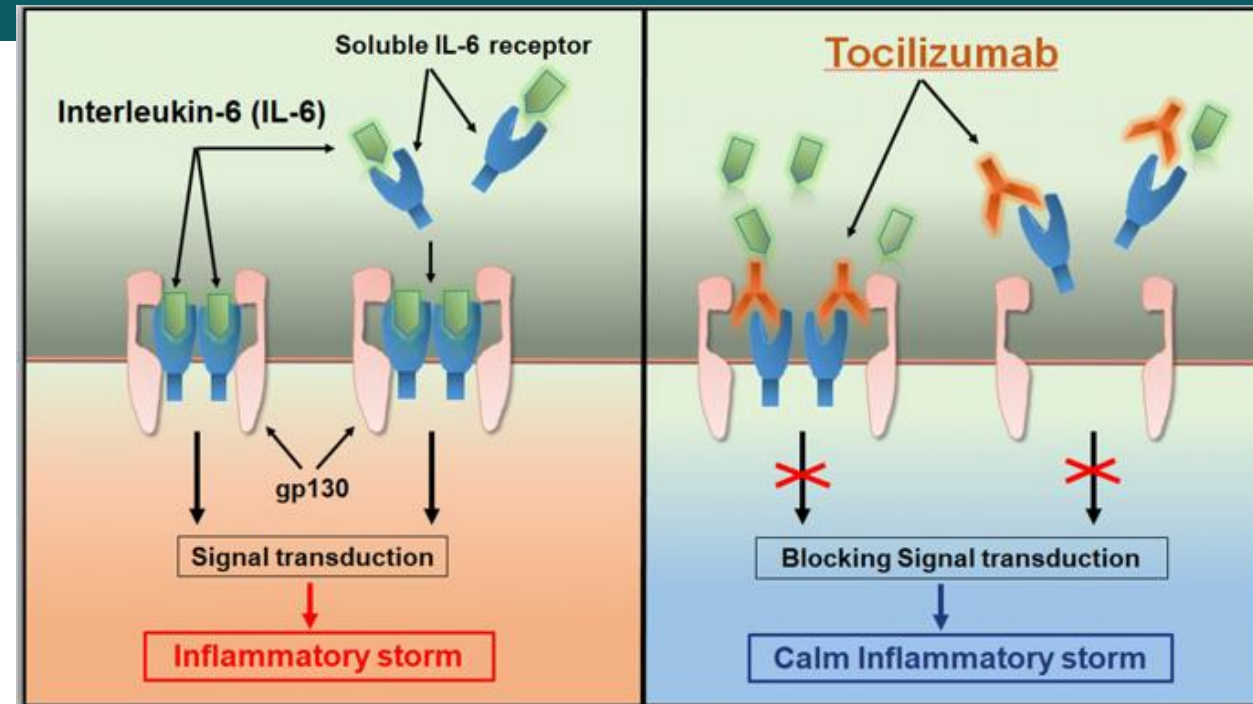
A vizsgálatok során felmerülő problémák, kritikai pontok, fontos mérlegelendő tényezők:

- **Dózis** (200-300 mg/nap biztonságos, az aritmogén mellékhatás dózis-függő!)
- Alkalmazási **időtartam** (1-2 hét)
- Kezelés időpontja (vírusreplikáció stádiuma vagy a gyulladásoos fázis?)
- **Betegség súlyossága, stádiuma**
- **Komorbiditások** (aritmia, szívelégtelenség, diabétesz)
- **Egyéb gyógyszerek** (pl. antiaritmiás szerek - QT nyújtók)

Kombinációs terápia előnyös lehet:

- több támadásponttal nagyobb hatékonyság
- vírusreplikáció gátlására kisebb rezisztencia-veszély
- kisebb dózisokra kevesebb mellékhatás

Tocilizumab (atlizumab)



IL-6 receptor ellenes rekombináns, humanizált monoklonális antitest (biológiai terápia)

2009-ben tőzskönyvezte az EMEA, 2010-ben az FDA rheumatoid artritiszre (*disease-modifying anti-rheumatic drug*)

További felhasználás: szisztémás juvenilis idiopátiás artritisz, Castleman betegség, neuromielitisz optika, óriássejtes arteritisz

Klinikai vizsgálat: pulmonáris hipertónia, szív transzplantáció kilökődés, tumor th.- pl. petefészek

IL-6 szerepe a gyulladásoz kaszkádban

IL-6 termelés:

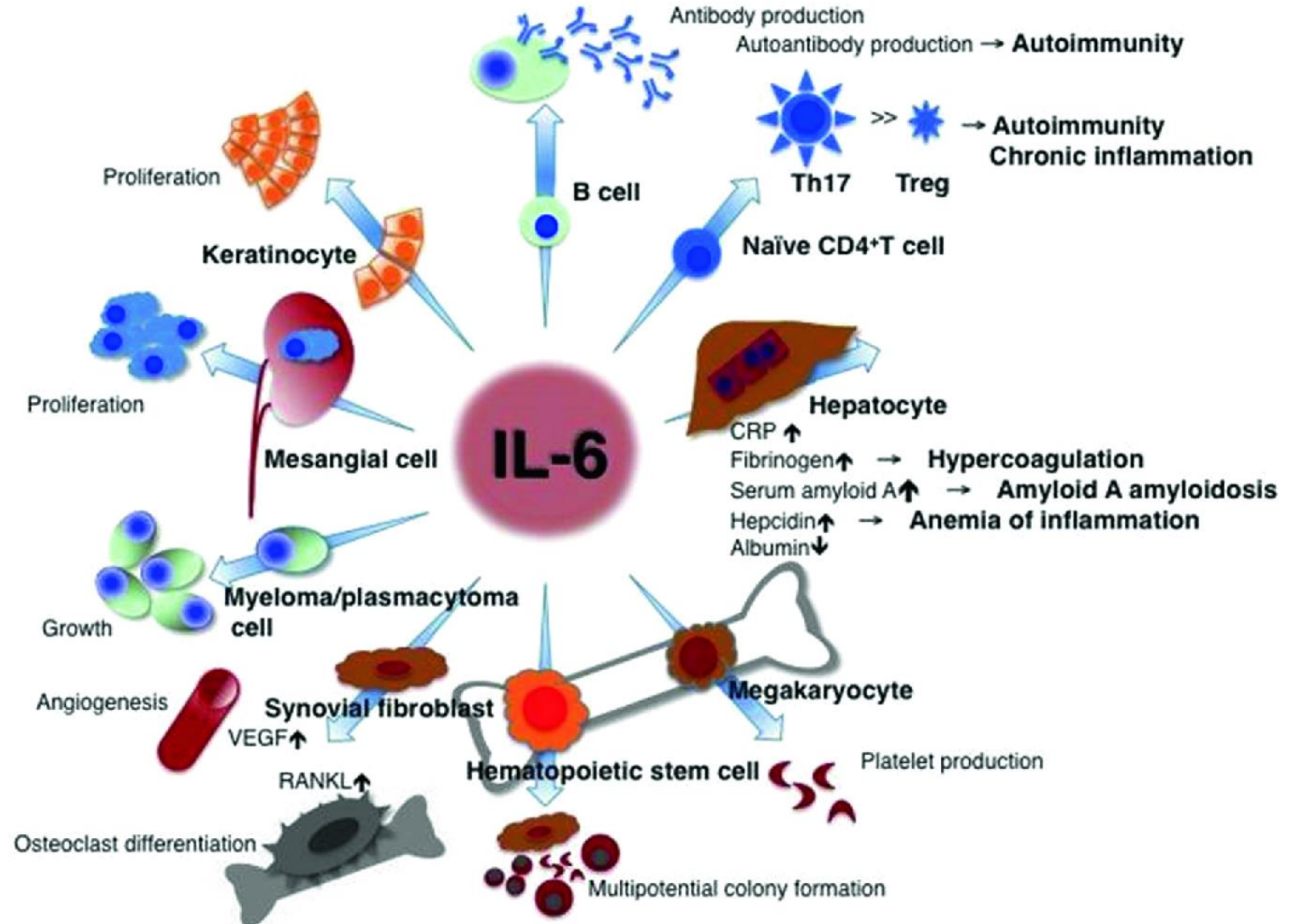
Makrofágok

Immunsejtek

Oszteoblasztok

Adipociták

Érfali simaizom sejtek



Tocilizumab a SARS-Cov-2 ellen

COMMENTARY

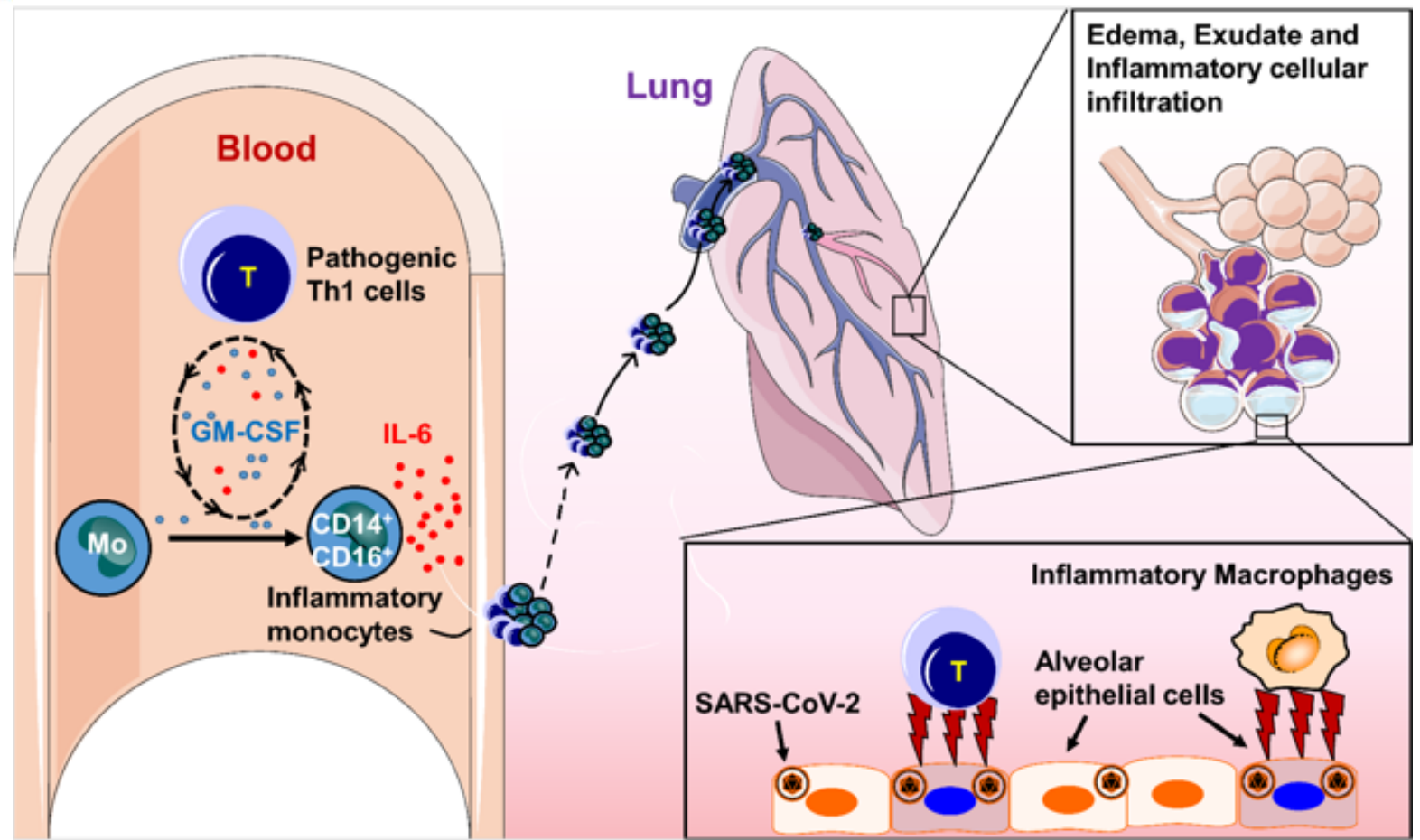
Open Access



Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19?

Binqing Fu^{1,2,3}, Xiaoling Xu³ and Haiming Wei^{1,2,3*}

Tudományos alap:
IL-6 az egyik kulcsfontosságú
gyulladásos citokin súlyos
SARS-Cov-2 betegekben
(citokin vihar; *Cytokine
Release Syndrome: SRS*)



Tocilizumab a SARS-Cov-2 ellen

Klinikai vizsgálati adatok: nincs még evidencia

- **Kína:** egykarú vizsgálat 21 súlyos/kritikus SARS-Cov-2 betegben; gyors láztalanodás, javuló oxigenizáció egyszeri 400-mg i.v. infúzió után (3 esetben 12 óra után ismétlés)
- **Olaszország:** 6 súlyos betegben próbálták, 3 javult
- **Kína:** randomizált, multicentrikus (11 centrum), kontrollált klinikai vizsgálat 188 beteggel (<http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49409>) zajlik május 31-ig
- **USA:** Roche indított randomizált, multicentrikus, placebo kontrollált, kettős vak fázis 3 vizsgálatot standard terápiához adva (*NCT04320615*), 330 beteg bevonása tervezett a Health and Human Services' Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA)-vel együttműködve
- Kínában és Európában is több vizsgálatot terveznek, WHO részvételével is

Pharma Asia

China turns Roche arthritis drug Actemra against COVID-19 in new treatment guidelines

by Angus Liu | Mar 4, 2020 6:18am

Jelenlegi felhasználás:

Kínai ajánlás

4-8 mg/kg i.v. infúzió több, mint 1 órán át, 1 vagy max. 2 alkalommal (max. 800 mg/nap) súlyosan beteg vagy kritikus tüdőkárosodás esetén magas IL-6 plazmaszintekkel rendelkező betegekben

Mellékhatások, veszélyek:

- Felső légúti infekciók (>10%),
- Egyéb fertőzések
- Fejfájás, szédülés
- Vérnyomás emelkedés (>5%)
- Bőrkiütések, gasztritisz,
- Nyálkahártya fekélyek
- Anaphylaxia (0.2%)

Journal Pre-proof

Use of tocilizumab for COVID-19 infection-induced cytokine release syndrome: A cautionary case report

Jared Radbel, MD, Navaneeth Narayanan, PharmD, MPH, Pinki J. Bhatt, MD

PII: S0012-3692(20)30764-9

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.024>

Reference: CHEST 3101

Received Date: 9 April 2020

Revised Date: 15 April 2020

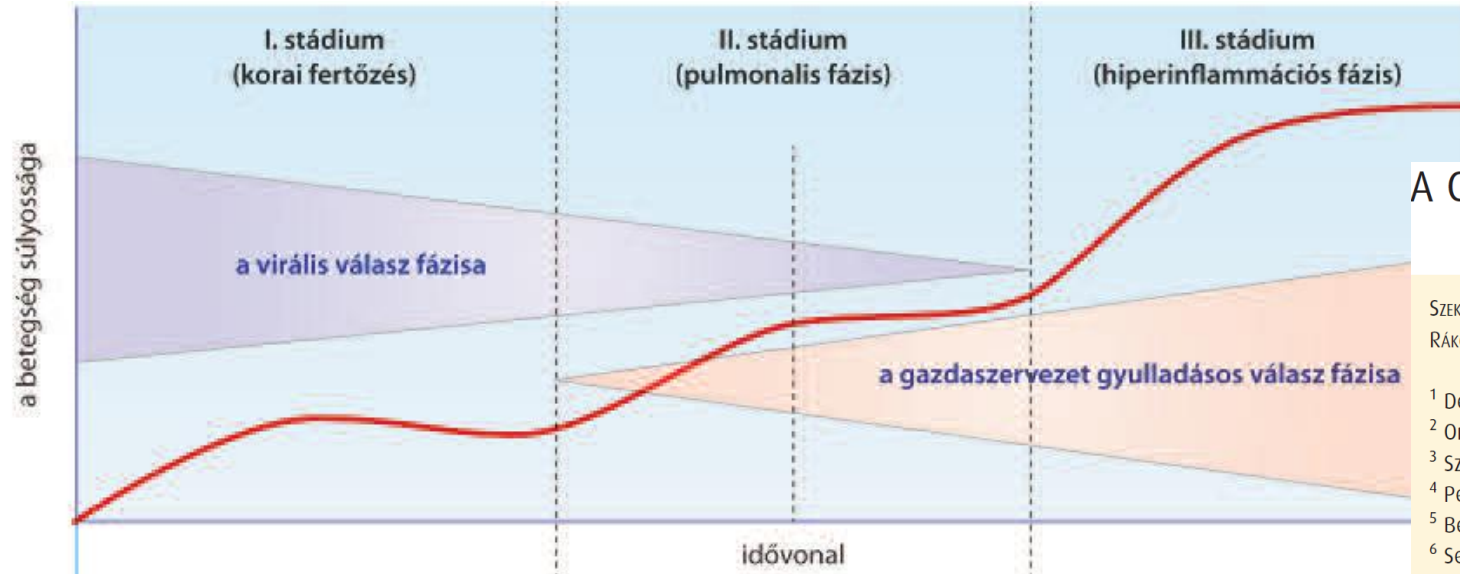
Accepted Date: 20 April 2020

Két COVID-19 CRS-sel kombinált beteg (40 éves ff, 69 éves nő) tocilizumab kezelése.

- Mindkettő súlyosbodott és másodlagos hemofagocitás limfocitózisba progresszívult, majd elhunyt.
- Egyik virális miokarditisze lett.

Nagy létszámú prospektív, multicentrikus klinikai vizsgálatok szükségesek a **kezelendő betegek kiválasztása (optimalizálása)** és a **kezelés időzítése szempontjából!**

A SARS-Cov-2 infekció időbeli lefolyása, a CQ es a HCQ, Tocilizumab helye a terápiában



A COVID-19 immunológiai és reumatológiai vonatkozásai

SZEKANECZ ZOLTÁN^{1*}, BÁLINT PÉTER^{2*}, BALOG ATTILA³, CZIRJÁK LÁSZLÓ⁴, GÉHER PÁL⁵, KOVÁCS LÁSZLÓ³, KUMÁNOVIC GÁBOR⁴, NAGY GYÖRGY⁵, RÁKÓCZI ÉVA¹, SZAMOSI SZILVIA¹, SZÜCS GABRIELLA¹, CONSTANTIN TAMÁS⁶

- ¹ Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, Debrecen
- ² Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest
- ³ Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Reumatológiai és Immunológiai Klinika, Szeged
- ⁴ Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Reumatológiai és Immunológiai Klinika, Pécs
- ⁵ Betegápoló Irgalmasrend, Budai Irgalmasrendi Kórház, Reumatológiai Osztály, Budapest
- ⁶ Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Gyermekegyógyászati Klinika, Budapest

Immunológiai Szemle, 2020.

klinikai tünetek	enyhe általános tünetek, láz >37,5 °C, köhögés, hasmenés, fejfájás	légségi nehezítettség, hypoxia (PaO ₂ /FiO ₂ ≤300 Hgmm)	ARDS, SIRS/shock, szívelégtelenség
klinikai leletek	lymphopenia, emelkedett protrombinidő, D-dimer, LDH	kóros mellkasi képalkotó, emelkedett transzamináz, alacsony-normál prokalcitonin	emelkedett CRP, LDH, IL-6, D-dimer, ferritin, troponin, NT-proBNP
potenciális terápiák	antivirális kezelés, chloroquin, hydroxychloroquin, konvaleszcens plazma?		
	az immunszuppresszió csökkentése	kortikoszteroid	IL-6, IL-1, JAK-gátló, IVIg

A SARS-Cov-2 infekció terápiás ablaka

A COVID-19 immunológiai és reumatológiai vonatkozásai

SZEKANECZ ZOLTÁN^{1*}, BÁLINT PÉTER^{2*}, BALOG ATTILA³, CZIRJÁK LÁSZLÓ⁴, GÉHER PÁL⁵, KOVÁCS LÁSZLÓ³, KUMÁNOVICS GÁBOR⁴, NAGY GYÖRGY⁵, RÁKÓCZI ÉVA¹, SZAMOSI SZILVIA¹, SZÜCS GABRIELLA¹, CONSTANTIN TAMÁS⁶

¹ Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

² Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest

³ Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Reumatológiai és Immunológiai Klinika, Szeged

⁴ Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Reumatológiai és Immunológiai Klinika, Pécs

⁵ Betegpótló Irgalmasrend, Budai Irgalmasrendi Kórház, Reumatológiai Osztály, Budapest

⁶ Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

Immunológiai Szemle, 2020.

Idővonal

