

COVID-19 Tedavisinde HCQ&HCQ-Azitromisin

Prof. Dr. Kadriye Kart Yaşar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Bakırköy Dr. Sadi Konuk EAH

09.05.2020

CQ ve HCQ

- Klorokin (CQ), SARS-CoV-1 ve MERS-CoV'e etkili olduğu bilinen 9-aminokinolin
- Hidroksiklorokin (HCQ), 1934'ten beri bilinen anti-malaryal ve anti-romatizmal ilaç
- Her iki ilaç da hem virüsün hücreye giriş aşamasında hem de girdikten sonraki aşamada antiviral etkinliğe sahip
- **Konak hücre ACE2 reseptör glikolizasyonunun inhibisyonu**: Girişin engellenmesi
- **Zayıf alkali** özellikleri sebebiyle CQ ve HCQ, endozomal giriş yapan virüsleri, endozomal pH'yı alkali yaparak **asidifikasyonu engelleyerek inhibitör etki**
- **HCQ**, CQ'ye kıyasla %40 daha az toksik ve SARS-CoV-2'ye karşı daha potent

CQ ve HCQ

- **İmmunomodulator etkinlik:** TNF-alfa ve İL-6 gibi önemli sitokin üretimini azaltmak, otofaji ve lizozomal aktiviteyi inhibe etmek suretiyle anti-inflamatuvar etkinliğe de sahipler:
- T hücresi CD154 ekspresyonunu azaltarak MHC-II ekspresyonu, antijen sunumu ve immun aktivasyonu engellerler
- Proinflamatuvar sitokin salınımını azaltırlar (TNF-alfa ve İL-1, İL-6)
- TLR7 ve TLR9 etkileşimi
- cGMP-AMP sentaz etkileşimi
- Fagositik hücrelerin lizozom ve fagozomlarında birikerek lokal pH değişikliği (alkalileştirme)

CQ ve HCQ

- Çin'de erken dönemde yapılmış bir çalışmada **HCQ**'nin COVID-19 semptom süresi ve progresyonu azalttığı bildirilmiş¹
- Prospektif randomize bir çalışmada, 30 olguda **HCQ** ile konvansiyonel tedavi (KT) karşılaştırılmış, fark bulunmamış²
- Fransız çalışması: SARS-CoV-2'nin nazofarinksten klirensinde **HCQ**'nin KT'ye göre daha üstün olduğunu; **azitromisin** alan 6 hastanın tamamında viral klirens sağlandığı bildirildi, ancak çalışma dergiden çekildi³
- Aynı ekibin 80 hastalık gözlemsel çalışmasında⁴ **HCQ + Azitromisin** 10 günlük tedaviyle 7.günde vakaların %83'ü, 8.günde %93'ü RT-PCR ile negatif bulunmuş. Çalışmada kontrol grubu yok!

¹ Gao J ve ark. *Bioscience Trends* 2020; 14: 72

² Chen J. *Doi:10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03*

³ Gauret P ve ark. *Int J Antimicrob Agents*.

⁴ Gauret P ve ark. *Travel Med Infect Dis*.

CQ ve HCQ

- Çin'de yapılmış bir çalışmada orta-hafif pnömonili 150 olguda, KT ile KT + **HCQ** tedavisi (yüksek dozda, 2-3 hafta) karşılaştırılmış, HCQ eklenmesinin viral klirens ve iyileşmeye katkısı olmadığı bildirilmiştir⁵
- Başka bir Fransız çalışmasında⁶, 48 saatte HCQ başlanan (n: 84) ve başlanmayan (n:97) hastaların 7 gün içinde YBÜ'ye veya ölümlerle sonlanım açısından karşılaştırılmış, fark gözlenememiştir. Nispeten HCQ'nin geç başladığı bu hastalarda yarar olmadığı gibi %10 QT uzaması gerçekleşmiştir
- Nispeten hafif pnömonili 30 hastalık randomize prospektif bir çalışmada⁷ KT ve HCQ alan grupta PCR negatifleşmesi 7. günde benzer bulunmuş (%87 ve %93)
- Orta-iyi pnömonili 62 olguda KT ve HCQ tedavisinin karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada⁸, HCQ ile klinik iyileşme süresinin belirgin azaldığı, pnömonisi iyileşen olguların %81'i HCQ kolunda, %55'i KT grubunda olmuş, ağır pnömoniye ilerleyen 4 olgunun KT grubunda olduğu bildirilmiştir

⁵ Tang W ve ark. medRxiv preprint.

⁶Mahevas M ve ark. MedRxiv preprint.

⁷Chen J ve ark. J Zhejiang Univ Sci, 03.03.

⁸Chen Z ve ark. MedRxiv preprint.

CQ ve HCQ

- Ağır pnömonili 11 hastalık bir çalışmada⁹ (10'u oksijen ihtiyacı olan, 8'i ciddi komorbiditesi olan), **HCQ + azitromisin** kombinasyonunun güçlü bir antiviral etkisi olmadığı bildirilmiş. Bu çalışmada tedaviden 5-6 gün sonrasında 10 hastanın 8'inde PCR pozitifliği devam etmiş
- Brezilya'da randomize prospektif bir çalışmada¹⁰ 81 olguda yüksek ve düşük doz CQ alan 2 grupta eş zamanlı seftriakson ve azitromisin de kullanılmış, ciddi QT uzamasıyla çalışma sonlandırılmış
- IDSA kılavuzu da **CQ ve HCQ** ile ilgili olarak henüz yararı ve riskleri bilinmemektedir diyerek, klinik çalışma kapsamında kullanılmasını önermiştir.
- 7 Mayıs 2020 tarihli NEJM'de yayınlanan çalışmada¹¹, 1376 hastada %59'u ortalama 5 gün HCQ almış, %46'sı ilk 24 %86'sı ilk 48 saatte tedavi başlanmış. HCQ alanların daha ciddi pnömonili ve daha yüksek komorbiditesi olduğu (HT, %49 ve %7; glukokortikoid kullanımı, %26 ve %10) daha yüksek oranda azitromisin (%60 ve %23), ek antibiyotik (%75 ve %54) tocilizumab (%7 ve %2) ve remdesivir (%3 ve %1) aldığı belirtilmiş. HCQ kullanımıyla entübasyon ve ölüm oranlarına arttırdığı veya azalttığına dair bir bulgu saptamadık demişler.

⁹ Molina JM ve ark. *Medecine et Maladies Infectieuses*.

¹⁰ Borba MGS ve ark. *MedRxiv preprint*.

¹¹ Geleris J ve ark. *NEJM*.

Sonuç

- **HCQ** ucuz, nispeten güvenli ve umut veren bir ilaç
- İlk bulgular olumlu olsa da son çalışmalarda standart tedavilere kıyasla anlamlı bir fark saptanmadığı vurgulanmakta
- Türkiye'den çalışmaların anlamlı ve farklı olacağına dair?