

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V04200213

# Manglende klinisk evidens for brug af hydroxychloroquin ved SARS-CoV-2-infektion

Anne Trolborg<sup>1, 2</sup>, Lars Erik Bartels<sup>1</sup> & Bent Deleuran<sup>1, 2</sup>

1) Afdeling For Led- og Bindevævssygdomme, Aarhus Universitetshospital

2) Institut for Biomedicin, Health, Aarhus Universitet.

Ugeskr Læger 2020;182:V04200213

### HOVEDBUDSKABER

- Der er ikke evidens for klinisk brug af hydroxychloroquin til profylaktisk behandling mod infektion med SARS-CoV-2, behandling af SARS-CoV-2-infektion eller behandling af COVID-19.
- Laboratoriestudier har vist en mulig effekt af hydroxychloroquin på en abenyreccellelinje, der var inficeret med SARS-CoV-2.
- På det foreliggende evidensgrundlag bør hydroxychloroquin forbeholdes patienter med bindevævssygdomme, hudsygdomme, malaria etc.

Siden november 2019 har en ny coronavirus ramt verden. Den pandemiske udvikling og alvorligheden af sygdommen har medført et akut behov for behandling, herunder alternativ og eksperimentel anvendelse af kendte medicintyper. Således satte *Gautret et al* i løbet af blot en uge verdens lagre af chloroquin og hydroxychloroquin (herefter samlet kaldet HCQ) under pres med et studie, der viste resultaterne fra 26 patienter, der var inficerede med severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) og behandlet med HCQ [1].

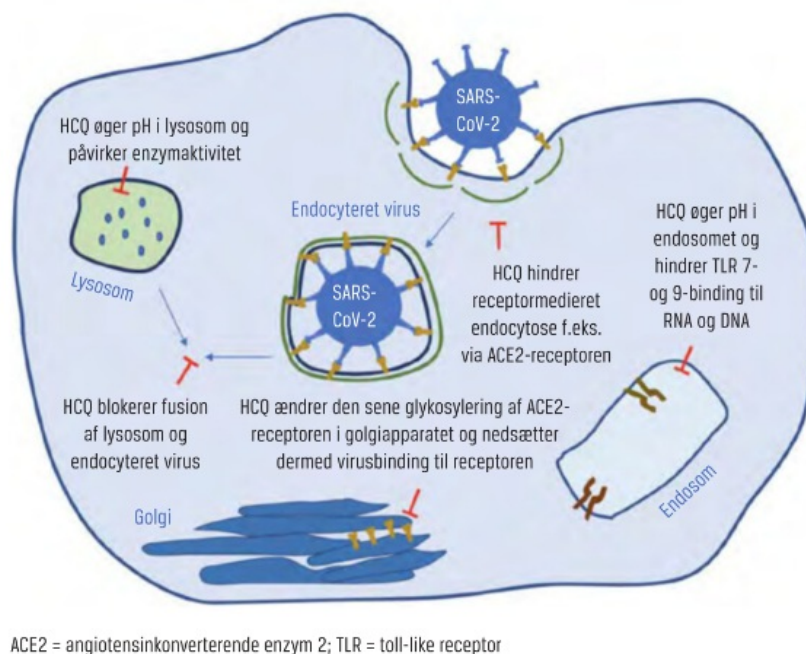
Flere landes lægemiddelstyrelser har efterfølgende udsendt guidelines om brugen af HCQ til patienter med coronavirus disease 2019 (COVID-19) [2-4]. I kontrast til dette har den danske lægemiddelstyrelse den 22. marts 2020 besluttet, at HCQ kun må udleveres på sygehuse eller udskrives af speciallæger inden for reumatologi, dermatologi og pædiatri. Dette er sket for at sikre fortsat HCQ til patienter med evidensbaseret behov, f.eks. patienter med kronisk leddegigt og bindevævssygdomme.

HCQ er en del af WHO's liste over essentiel medicin og har været benyttet i årtier [5]. Det er billigt

og har en veletableret bivirkningsprofil, der blandt andet omfatter gastrointestinale gener, hududslæt, hovedpine og de sjældne, men alvorligere bivirkninger som retinopati, kardiomyopati og rytmeforstyrrelser [6]. Bivirkningerne er dosisafhængige og ses sjældent ved de doser, der normalt benyttes i behandlingen af bindevævssygdommene (200-400 mg dgl.) [7].

Effektivitet og sikkerhed af HCQ til klinisk behandling af infektion med SARS-CoV-2 er udokumenteret. Vi ønsker med artiklen at belyse den foreliggende evidens for HCQ til behandling af SARS-CoV-2-infektioner.

**FIGUR 1** / Effekter af hydroxychloroquin (HCQ) på celleorganeller med mulig indflydelse på udviklingen af severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-infektion.



## CHLOROQUIN OG HYDROXYCHLOROQUINS TEORETISKE EFFEKT PÅ SARS-CoV-2

Der er adskillige teorier om, hvordan HCQ kan forhindre infektion med virus (**Figur 1**). HCQ er en svag base, der trænger ind i cellen og opkoncentreres i organeller med lav pH-værdi som endosomer, golgivesikler og lysosomer og øger disses pH-værdi [8].

Fra SARS-CoV-1 ved vi, at virus binder til angiotensinkonverterende enzym 2-receptorer (ACE2-rec). Dette fører til endocytosemedieret optag i cellen [9]. Mekanismen kan blokeres in vivo (musemodel) ved at hæmme renin-angiotensin-systemet [10]. Baseret på sekvenshomologi mellem SARS-CoV-1 og SARS-CoV-2 formoder man, at SARS-CoV-2 ligeledes optages i cellerne via ACE2-rec [11]. Det er påvist, at SARS-CoV-2 kan binde til ACE2-rec med højere affinitet end SARS-CoV-1. Fra studier af SARS-CoV-1 mener man, at HCQ påvirker glykosyleringen af ACE2-rec, som dermed reducerer bindingen af virus til receptoren [12].

HCQ undertrykker overfladeekspression af det protein, der kaldes phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein (PICALM) [13]. Proteinet regulerer cellens endocytose [14]. Inhibering af PICALM med HCQ vil teoretisk hindre virus i at komme ind i cellen via ACE2-rec.

Når virus er kommet ind i cellen, skal spikeproteinet på overfladen af kappeproteinet på virus kløves for at muliggøre fusion af viruskappen og den endosomale membran. Det gøres ved hjælp af endosomale enzymer, der kun fungerer ved en bestemt pH-værdi. Det er sandsynligt, at HCQ ved at inducere højere pH-værdi, forhindrer denne proces og dermed hæmmer virusspredning i en allerede inficeret celle.

I endosomerne bevirker HCQ, at virussensorer som toll like receptorer (TLR) ikke fungerer optimalt. HCQ kan således hæmme den immunologiske reaktion på virus, fordi TLR har nedsat binding til DNA/RNA i endosomerne [15]. Dette vil teoretisk kunne lede til en øget infektionstendens. Omvendt vil HCQ teoretisk kunne dæmpe den cytokinstorm, som en virusinfektion potentielt kan medføre [16].

## CHLOROQUIN OG HYDROXYCHLOROQUINS EFFEKT PÅ ANDRE VIRUS

HCQ har få bivirkninger, lav toksicitet og er billigt. Derfor er alternative anvendelser af HCQ allerede undersøgt mod adskillige andre virus [17]. Man fandt bl.a., at stoffet effektivt kunne hæmme hiv-virusreplikation [18] og demonstrerede overbevisende in vitro-effekt på adskillige andre virusinfektioner som f.eks. influenza, polio, hepatitis, zika og rabies [19-23].

I forbindelse med SARS-CoV-1-epidemien antog forskere, at HCQ ligeledes ville kunne påvirke denne virusinfektion [12]. Flere grupper viste, at HCQ har effekt på SARS-CoV-1-virusreplikation in vitro, når det blev givet både forud for infektion og efter, at cellerne var inficerede [12, 24].

Samlet set er der således god evidens for at HCQ hjælper til at reducere replikation af forskellige virus in vitro. Der er derimod kun få studier, hvor man har undersøgt den kliniske effekt af HCQ på virus, og de observerede in vitro-effekter har ikke været lige så overbevisende i klinikken [20, 25].

## IN VITRO STUDIER AF BRUGEN AF CHLOROQUIN OG HYDROXYCHLOROQUIN VED SARS-COV-2

Effekten af HCQ på Vero-6-cellelinjen (nyreceller fra abearten *Chlorocebus*) inficeret med SARS-CoV-2 er undersøgt [26, 27]. Forfatterne påviser, at HCQ effektivt reducerer virusreplikation in vitro med en dosis af stoffet, der er sammenlignelig med den, vi normalt bruger til patienter, der er i behandling med HCQ. *Yao et al* har endvidere sammenlignet effekten på virusreplikation af både chloroquin og hydroxychloroquin og fundet bedst effekt af hydroxychloroquin [27].

## KLINISKE STUDIER AF BRUGEN AF CHLOROQUIN OG HYDROXYCHLOROQUIN VED SARS-

## COV-2

Til dato er der kun publiceret få kliniske studier om effekten af HCQ på infektion med SARS-CoV-2. Det første studie blev udført med 26 patienter, der var SARS-CoV-2-positive. Det så ved første øjekast lovende ud med glimrende effekt af behandlingen på antallet af viruspartikler [1]. Desværre er der problemer i studiets design og med tolkningen af resultaterne. Studiet betegnes af forfatterne som et »ikkeblindet, nonrandomiseret, klinisk studie«, men kan nok bedst betegnes som en observationel caseserie. Patienterne blev ikke randomiseret ved studiestart og kontrolgruppen og behandlingsgruppen var forskellige med meget få data på sammenligneligheden mellem de to grupper. Patienter, der fik HCQ, blev inkluderet et sted, kontrolpersonerne blev inkluderet andre steder. Behandlingen var hverken blindet for patienterne eller kontrolpersonerne. Faktisk angives det i studiet, at patienter, der nægtede at tage HCQ, blev inkluderet som kontrolpersoner. Der er ingen oplysninger om komorbiditeter. Studiets endepunkter er uden opgørelse af klinisk konsekvens, og man har valgt at lade flere patienter droppe ud af behandlingsarmen pga. manglende data. Endda ser det ud som om, at der blandt de HCQ-behandlede er en overrepræsentation af patienter, der udviklede alvorlige COVID-19-sygdomsforløb (respiratorbehov og død). Studiet er således af en kvalitet, der gør det umuligt at konkludere på resultaterne. En fransk gruppe har netop efterprøvet resultaterne fra Gautret et al og har ikke kunnet eftervise resultaterne. De ser således ingen effekt af HCQ på infektion med SARS-CoV-19 [28]. Studiet er småt (n = 11), uden kontrolgruppe, uden randomisering og må ligeledes betragtes som observationelt.

Et kinesisk studie omfattede 62 patienter, der var inficeret med SARS-CoV-2 og indlagt med moderat COVID-19 [29]. I studiet blev patienterne randomiseret til HCQ 400 mg dgl. i fem dage i tillæg til baggrundsbehandling eller blot baggrundsbehandling. Forfatterne beskriver bedring i hoste, temperatur, time to recovery og lungeaffektion vurderet på CT. Også i dette studie er der flere problemer med studiedesign. Patienternes randomisering var ikke blindet, og de fik en blanding af andre baggrundsmedikamina, som ikke beskrives nærmere mellem de to grupper. Der står blot, at alle patienter måtte modtage ilt, antiviral medicin, antibiotika og immunglobulin med eller uden kortikosteroider. Der er ingen beskrivelse af komorbiditet blandt patienterne, og det oplyses ikke, hvor længe de havde været symptomatiske, før de blev randomiseret. Patienterne blev kun fulgt gennem fem dage, og studiets endepunkter er ikke veldefinerede. Det må således siges at være endnu et studie af ringe kvalitet, der heller ikke formår at besvare spørgsmålet om, hvorvidt HCQ har effekt på COVID-19.

Der er bl.a. i Kina adskillige igangsatte kliniske studier om brugen af HCQ mod SARS-CoV-2 [30]. Studierne er præget af et variabelt design, forskellige inklusionskriterier og betydelig variation på dosis og behandlingsvarighed.

## KOMMENTAR OG KONKLUSION

På baggrund af litteraturen må vi konkludere, at der på nuværende tidspunkt ikke er klinisk evidens for brugen af HCQ til profylakse eller behandlingen af SARS-CoV-2-infektion. De få in vitro-studier gør os håbefulde, men resultater fra velopsatte, randomiserede kliniske studier med gode kontrolgrupper afventes fortsat. Det er nødvendigt, at vi fastholder evidensbaseret videnskab på trods af et enormt ønske om en behandling af den nuværende pandemi.

Med det foreliggende evidensgrundlag bør HCQ foreløbig forbeholdes patienter, der har evidensbaseret effekt af behandlingen, f.eks. patienter med bindevævssygdomme, hudsygdomme, malaria etc.

**KORRESPONDANCE:** *Anne Troldborg*. E-mail: [annetrol@rm.dk](mailto:annetrol@rm.dk)

**ANTAGET:** 21. april 2020

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:**

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**LITTERATUR:** Findes i artiklen på Ugeskriftet.dk

## SUMMARY

### **Lack of clinical evidence for the use of hydroxychloroquine to treat SARS-CoV-2 infection**

Anne Troldborg, Lars Erik Bartels & Bent Deleuran:

Ugeskr Læger 2020;182:V04200213

The severity of COVID-19 disease has led to an urgent need for the discovery of new treatments. Thus, global stocks of hydroxychloroquine (HCQ) have been put under pressure with a study of 26 patients treated with HCQ during their infection with SARS-CoV-2. Despite the study's lack of quality, several countries' medicines agencies subsequently issued guidelines for the use of HCQ for COVID-19. This review aims to elucidate potential mechanisms, which make HCQ treatment interesting in the fight against SARS-CoV-2 infection, as well as the current evidence for clinical use of HCQ to treat COVID-19.

## LITTERATUR

1. Gautret P, Lagier J-C, 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* 20. mar 2020 (e-pub ahead of print).
2. Expert consensus. 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. *Chinese J Tuberc Respir Dis* 2020;43:185-8.

3. Hollands lægemiddelstyrelse 2020. <https://swab.nl/nl/covid-19> (27. mar 2020).
4. COVID-19: linee guida sull'gestione terapeutica e di supportoper pazienti con infezioneda coronavirus COVID-19 – Mediatelly Farmaci <https://mediately.co/it/story/3764/covid-19-linee-guida-sullagestione-terapeutica-e-di-supportoper-pazienti-con-infezioneda-coronavirus> (27. mar 2020)
5. Model list of essential medicines. WHO, 2017.
6. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010;69:20-8.
7. Petri M, Elkhalfa M, Li J et al. Hydroxychloroquine blood levels predict hydroxychloroquine retinopathy. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:448-53.
8. Fox RI. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. *Semin Arthritis Rheum* 1993;23:82-91.
9. Li W, Moore MJ, Vasilieva N et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426:450-4.
10. Kuba K, Imai Y, Rao S et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005;11:875-9.
11. Wan Y, Shang J, Graham R et al. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol* 2020;94:e00127-20.
12. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virol J*; 2005;2:69.
13. Wolfram J, Nizzero S, Liu H et al. A chloroquine-induced macrophage-preconditioning strategy for improved nanodelivery. *Sci Rep* 2017;7:13738.
14. Miller SE, Mathiasen S, Bright NA et al. CALM regulates clathrin-coated vesicle size and maturation by directly sensing and driving membrane curvature. *Dev Cell Elsevier* 2015;33:163-75.
15. Kuznik A, Bencina M, Svajger U et al. Mechanism of endosomal TLR inhibition by antimalarial drugs and imidazoquinolines. *J Immunol* 2011;186:4794-804.
16. van den Borne BE, Dijkmans BA, de Rooij HH et al. Chloroquine and hydroxychloroquine equally affect tumor necrosis factor-alpha, interleukin 6, and interferon-gamma production by peripheral blood mononuclear cells. *J Rheumatol* 1997;24:55-60.
17. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis* 2003;3:722-7.
18. Boelaert JR, Piette J, Sperber K. The potential place of chloroquine in the treatment of HIV-1-infected patients. *J Clin Virol* 2001;20:137-40.
19. Ooi EE, Chew JSW, Loh JP et al. In vitro inhibition of human influenza A virus replication by chloroquine. *Virol J* 2006;3:39.
20. Dowall SD, Bosworth A, Watson R et al. Chloroquine inhibited Ebola virus replication in vitro but failed to protect against infection and disease in the in vivo guinea pig model. *J Gen Virol* 2015;96:3484-92.
21. Mizui T, Yamashina S, Tanida I et al. Inhibition of hepatitis C virus replication by chloroquine targeting virus-associated autophagy. *J Gastroenterol* 2010;45:195-203.
22. Delvecchio R, Higa LM, Pezzuto P et al. Chloroquine, an Endocytosis blocking agent, inhibits Zika virus infection in different cell models. *Viruses* 2016;8:E322.
23. Tsiang H, Superti F. Ammonium chloride and chloroquine inhibit rabies virus infection in neuroblastoma cells. *Arch Virol* 1984;81:377-82.

24. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P et al. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;323:264-8.
25. 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.
26. 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.
27. 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* 9. mar 2020 (e-pub ahead of print).
28. Molina JM, Delaugerre C, Goff J Le 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* 30. mar 2020 (e-pub ahead of print).
29. Chen Z, Hu J, Zhang Z et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *Cold Spring Harbor Laboratory Press* 22. mar 2020:20040758.
30. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care* 10. mar 2020 (e-pub ahead of print).