

Hücre Temelli Tedaviler ve Deneysel Aşamadaki Diğer Tedaviler



Dr Serpil Erol

SBÜ Haydarpaşa Numune SUAM

- Salgının başlamasının üzerinden 1.5 yıl geçtiği halde Covid 19 hala tüm dünyada sağlık sistemlerini ve ekonomileri altüst etmeye devam ediyor.
- Tedavide sınırlı etkinliği gösterilmiş az sayıda ajan var
- Araştırmalar büyük bir hızla devam ediyor

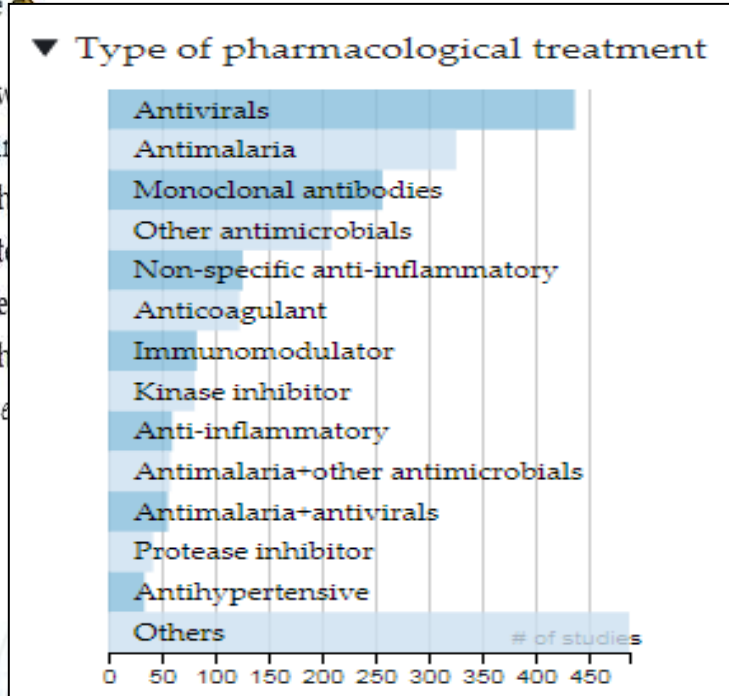


As of May 12, 2021 the Covid-19 - living NMA initiative collected 2960 studies of treatments from the ICTRP. 1504 of these trials are recruiting patients.

▾ User Guide

- To see how
- Make your
- Click on th
- All the filt
- Click Rese
- Click on th
- For any que

▾ Map

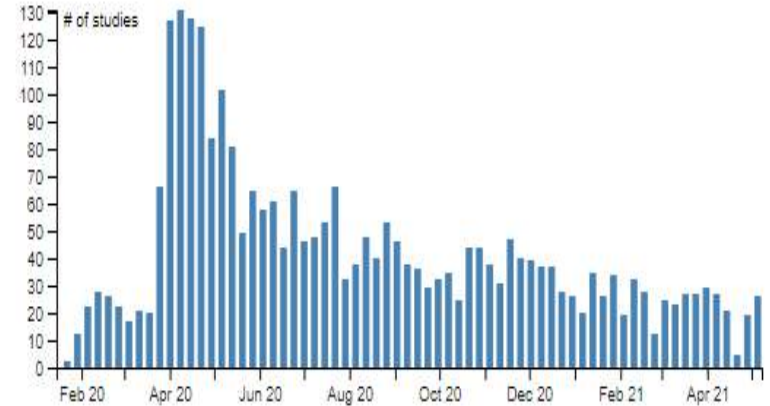


Filters

All trials selected (2960) | [Reset all](#)

Ex: Interferon, antiviral, Spain, Assistance Publique, EUCTR2020...

▾ Registration date

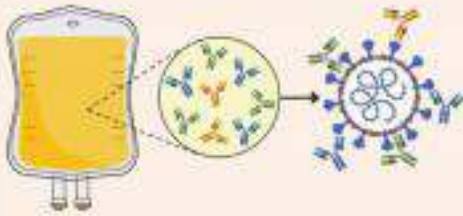


To filter by Registration dates, click and drag to create a range.

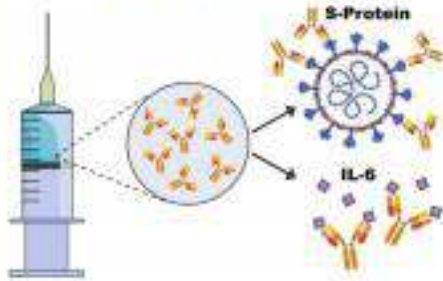
<https://covid-nma.com/dataviz/>

WHO- Uluslararası Klinik Çalışma Kayıt Platformunda (ICTRP) Covid 19 'da tedavi ile ilgili kayıtlı **2960 çalışma var, 1504'ünde hasta alımı devam ediyor.** (21 Mayıs 2021)

a. Serum Therapy



b. mAb Therapy



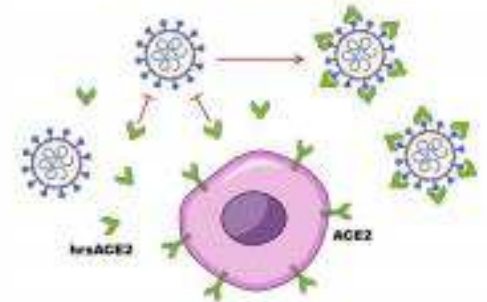
**COVID-19
(SARS-CoV2)**

**Novel Therapeutic
approaches**

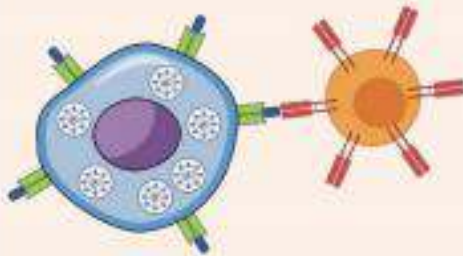
g. Anti-viral Drugs



f. Decoy Biomolecules



c. Adoptive Immunotherapy



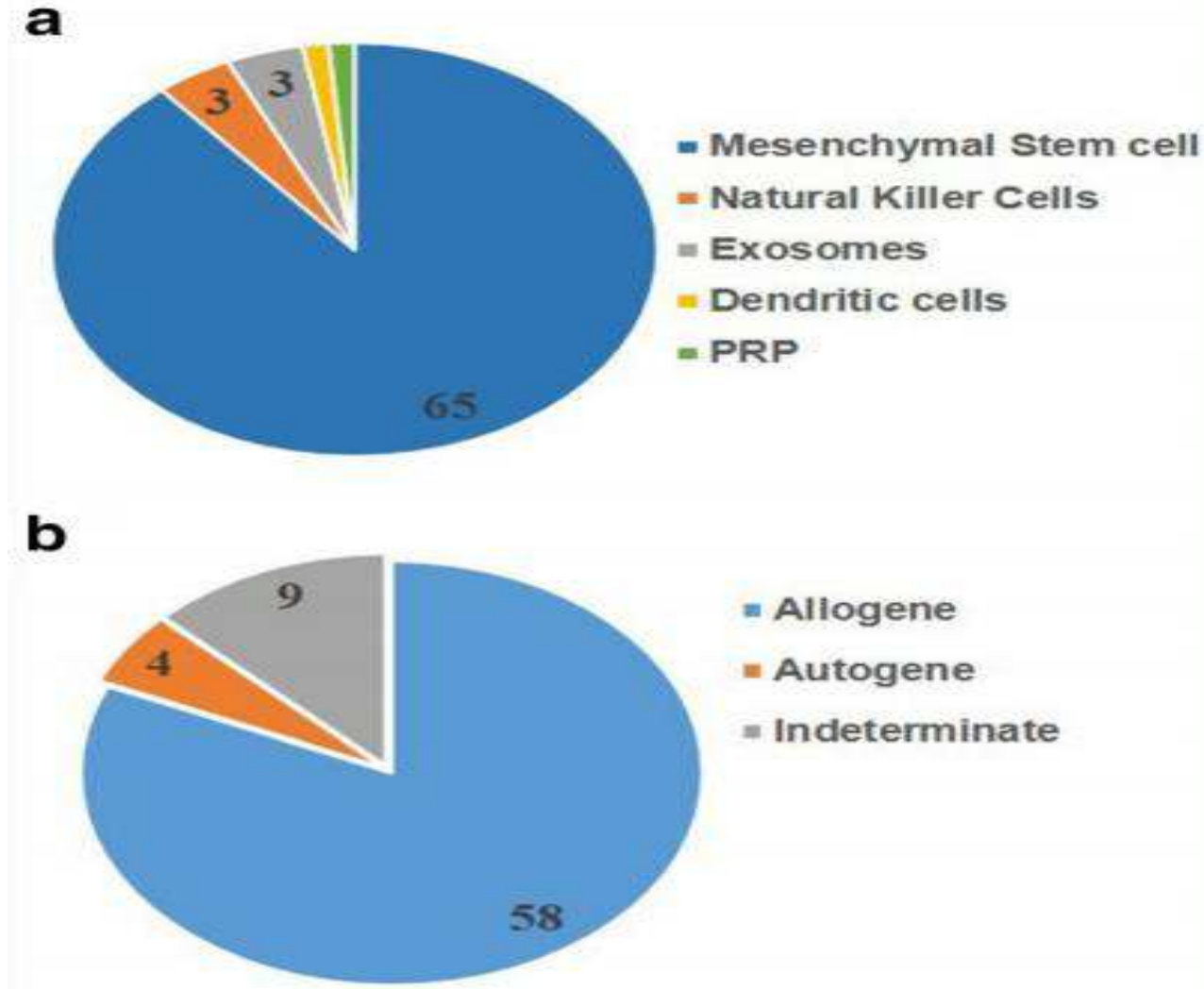
d. Mesenchymal Stromal Cells



e. Nano-medicine



Covid 19'da Hücre Temelli Tedaviler



Clinicaltrials.gov da kayıtlı hc temelli ted dağılımı

Ali Golchin.
Stem Cell Reviews and Reports, 2020

Covid 19'da Hücre Temelli Tedaviler

Mezenşimal Kök Hücreler(MKH)

- Pro/anti-inflamatuvar
 - İmmunmodölatör
 - Rejeneratif
 - Antifibrotik
 - Proanjiojenik özellikleri nedeni ile
- ✓ Cazip bir tedavi seçeneği olarak çok geniş bir alanda araştırmalara konu olmakta

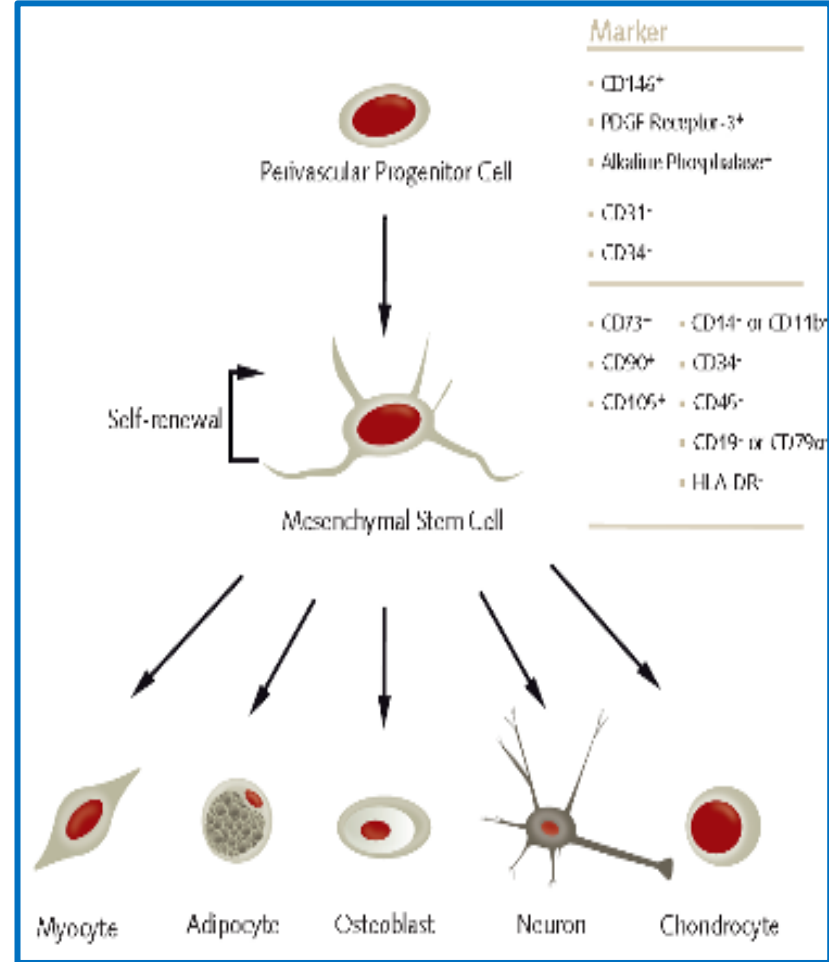
Covid 19'da Hücre Temelli Tedaviler

Mezenşimal Kök Hc Kullanım Alanları

- Kemik, kırık, kas doku ve spinal kord hasarlarında
- ARDS, Aplastik anemi, RA, MS, Crohn H, hasarı..vb
- «Kanser tedavisinde, genetik hastalıklarda, kemik, kırık, hasarında, yara tedavisinde kullanılan bazı ürünler » FDA onayı almıştır
- **Covid 19 tedavisinde kullanımı ile ilgili bilgiler sınırlı**

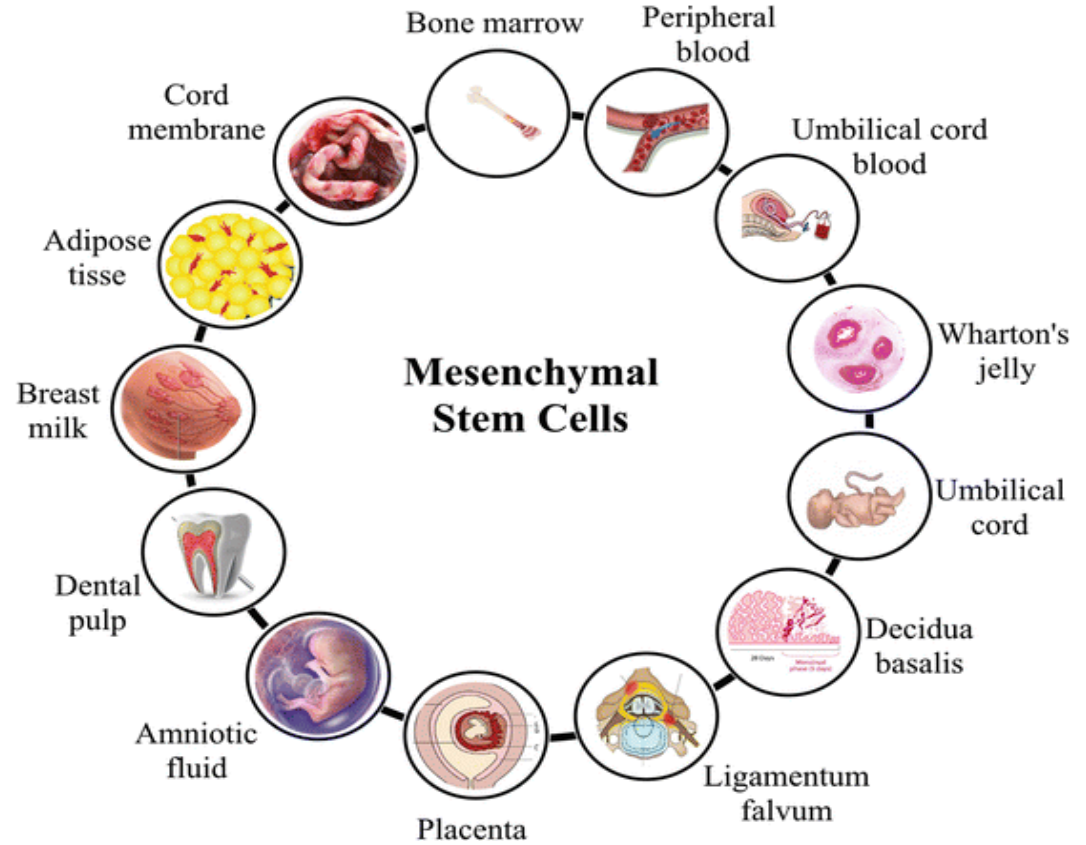
Mezenşimal Kök Hücreler

- Kendi kendini yenileyebilen multipotent stromal hücreler
- Kendi köken aldığı bağ doku hücrelerine (**adipocytes, myocytes, chondrocytes, osteocytes**) farklılaşabilir
- Diğer doku hücrelerine (nöron, hepatosit, pankreatik hücre...vb) farklılaşma özelliği (transdiferansiyasyon)



MKH tedavisinde hücre kaynakları

- Kemik iliği
- Umblikal kord
- Plasenta
- Yağ dokusu
- Amnion sıvısı
- Dental pulpa
- Wharton jeli
- Tendonlar



Covid 19 'da en uygun hücre kaynağı ????

Covid 19 ve MKH Tedavileri

- COVID-19'da, yaşamı tehdit eden komplikasyonlara; yaygın inflamasyon, sitokin fırtınası ve düzensiz immün yanıtın aracılık ettiği düşünülmekte
- MKH'lerin güçlü immünmodülatör özellikleri ile, SARS-CoV-2 tarafından indüklenen ;
- hücre aracılı inflamatuvar yanıtı baskılayabileceği
- sitokin fırtınasını önleyebileceği
- akut akciğer hasarını azaltabileceği düşünülmekte
- MKH'lerin (ACE-2) reseptörü taşımadıkları ve SARS CoV2 enfeksiyona dirençli oldukları gösterilmiştir.

COVID 19 Kök Hücre Temelli Tedaviler; ClinicalTrials.

Title	Status	Study Results	Conditions	Interventions
Study Evaluating the Safety and Efficacy of Autologous Non-Hematopoietic Peripheral Blood Stem Cells in COVID-19	Completed	No Results Available	•Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)	•Biological: Autologous Non-Hematopoietic Peripheral Blood Stem Cells (NHPBSC) •Drug: COVID-19 standard care
Mesenchymal Stem Cells Therapy in Patients With COVID-19 Pneumonia	Completed	No Results Available	•Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia	•Other: Mesenchymal stem cells
Treatment With Human Umbilical Cord-derived Mesenchymal Stem Cells for Severe Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)	Completed	No Results Available	•Corona Virus Disease 2019(COVID-19)	•Biological: UC-MSCs •Biological: Saline containing 1% Human serum albumin#solution without UC-MSCs#
Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of COVID-19	Completed	No Results Available		•Biological: Mesenchymal stem cells
Use of UC-MSCs for COVID-19 Patients	Completed	No Results Available	•ARDS •ARDS, Human •Acute Respiratory Distress Syndrome •COVID-19	•Biological: Umbilical Cord Mesenchymal Heparin along with best supportive care. •Other: Vehicle + Heparin along with best supportive care
An Exploratory Study of ADR-001 in Patients With Severe Pneumonia Caused by SARS-CoV-2 Infection	Completed	No Results Available	•Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2	•Biological: Mesenchymal stem cell
Therapeutic Study to Evaluate the Safety and Efficacy of DW-MSC in COVID-19 Patients	Completed	No Results Available	•Covid19 •Corona Virus Infection •SAR	•Drug: allogeneic mesenchymal stem cell •Other: Placebo
A Pilot Clinical Study on Inhalation of Mesenchymal Stem Cells Exosomes Treating Severe Novel Coronavirus Pneumonia	Completed	No Results Available	•Coronavirus	•Biological: MSCs-derived exosomes
Investigational Treatments for COVID-19 in Tertiary Care Hospital of Pakistan	Completed	No Results Available	•Covid19 •Cytokine Release Syndrome •Critical Illness •ARDS	•Procedure: Therapeutic Plasma exchange •Biological: Convalescent Plasma •Drug: Tocilizumab •Drug: Remdesivir •Biological: Mesenchymal stem cell therapy
Cellular Immuno-Therapy for COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome	Completed	No Results Available	•Acute Respiratory Distress Syndrome •Covid19	•Biological: Mesenchymal Stromal Cells
Evaluation of Safety and Efficiency of Method of Exosome Inhalation in SARS-CoV-2 Associated Pneumonia.	Completed	Has Results	•Covid19 •SARS-CoV-2 PNEUMONIA •COVID-19	•Drug: EXO 1 inhalation •Drug: EXO 2 inhalation •Drug: Placebo inhalation
Clinical Characteristics of Patients With Leukemia and COVID-19	Completed	No Results Available	•Leukemia, Acute •Covid19 •Leukemia, Lymphoblastic	

✓ 99 Çalışma
✓ 12 Tamamlanmış

Transplantation of ACE2⁺ Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia

[Zikuan Leng](#),^{1,5,#} [Rongjia Zhu](#),^{2,#} [Wei Hou](#),^{3,#} [Yingmei Feng](#),^{3,#} [Yanlei Yang](#),⁴ [Qin Han](#),² [Guangliang Shan](#),²

- Ocak-Şubat 2020, Çin, tek merkezli, açık etiketli çalışma
- **10 hasta : 7 MKH, 3 Plasebo** (Ağır covid 19)
- Tek doz MKH: (10^6 hc/kg),
- 14 gün takip
- **2. gün tüm hastalarda akc fonksiyonlarında iyileşme**
- CRP, TNF- α düzeyinde azalma
- Sitokin salgılayan aktif hc sayısında azalma
- **14. gün MKH kolunda tüm hastalar iyileşmiş**
- **Plasebo kolunda 1ex, 1 ARDS, 1 stabil**
- **MKH tedavisi potansiyel olarak etkili ve güvenli bulunmuş !**

Treatment of severe COVID-19 with human umbilical cord mesenchymal stem cells



Lei Shu^{1,2†}, Changming Niu^{3†}, Ruyou Li^{4†}, Tingrong Huang^{5†}, Yan Wang⁶, Mao Huang⁷, Ningfei Ji⁷, You Zheng⁵,

- 7-10 günlük ST'ye cevap vermeyen hastalarda UK-MKH tedavisi
 - **12 hasta UK-MKH infüzyonu , 29 hasta ST***
 - 2×10^6 hc/kg, tek doz
 - ***ST:** O₂, umifenovir/oseltamivir, glukokortikoid
 - MKH kolunda MV ihtiyacı olan hasta: 0/12, ex:0
 - ST kolunda 4/29 hastada MV ihtiyacı, 3'ü ex
- } **Ancak**
} **p>0.05**

Treatment of severe COVID-19 with human umbilical cord mesenchymal stem cells



Lei Shu^{1,2†}, Changming Niu^{3†}, Ruyou Li^{4†}, Tingrong Huang^{5†}, Yan Wang⁶, Mao Huang⁷, Ningfei Ji⁷, You Zheng⁵,

- İnfüzyonun 3. gününden sonra ;
- Klinik iyileşme zamanı (9 vs 14 gün)
 - CRP ve IL6 düzeylerinde azalma
 - Lenfosit sayısının normale dönmesi
 - BT'de radyolojik düzelme

**MKH grubunda
ST grubuna göre
daha hızlı !**

- **Randomize değil***
- **Olgu sayısı az**

Shu L et al *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):361.

ARTICLE

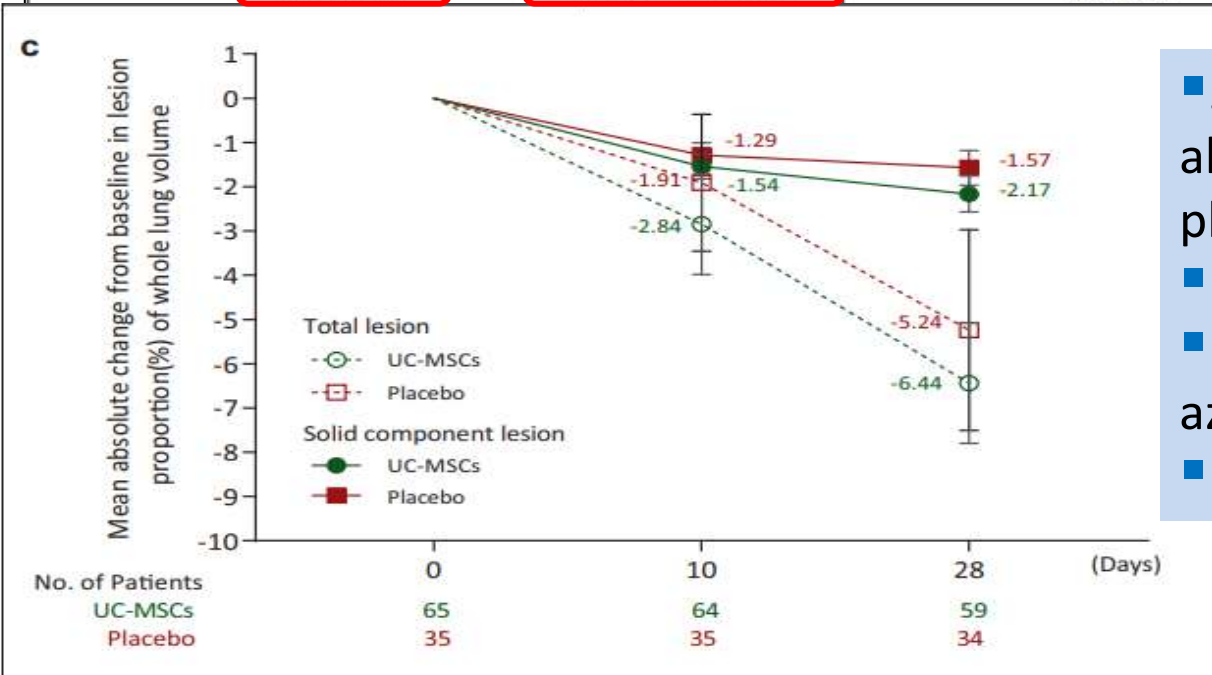
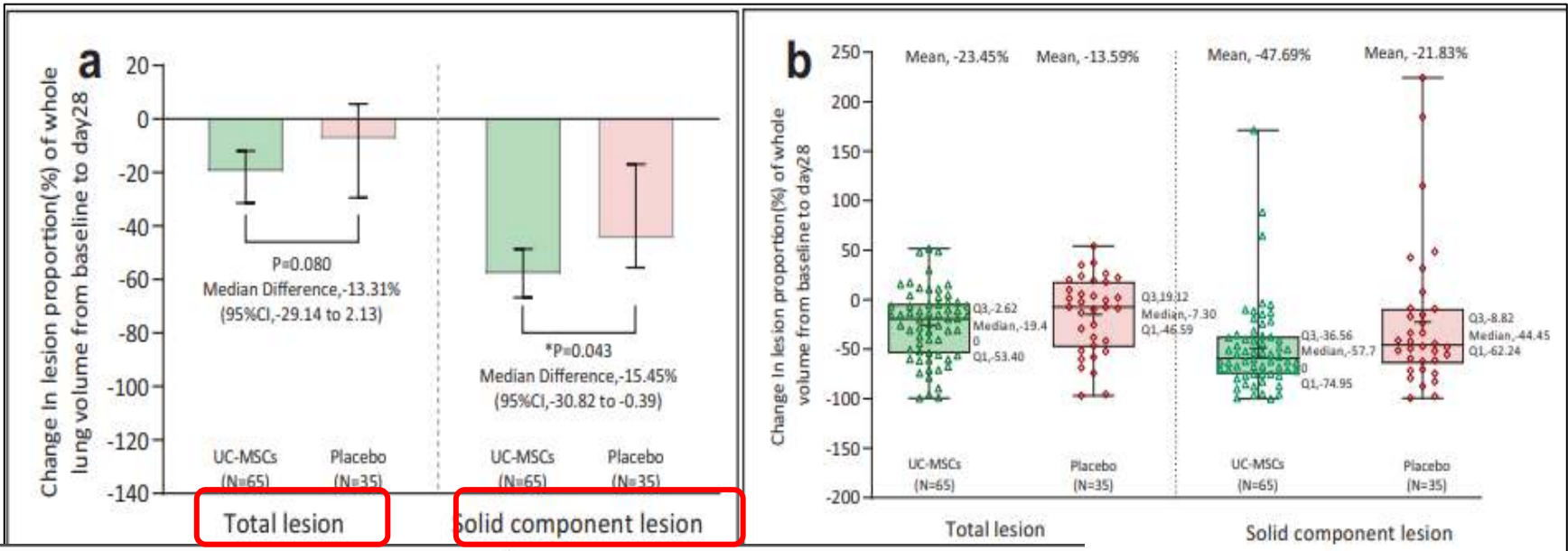
OPEN

Effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on lung damage in severe COVID-19 patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial

Lei Shi^{1,2}, Hai Huang^{3,4}, Xuechun Lu^{2,5}, Xiaoyan Yan⁶, Xiaojing Jiang⁷, Ruonan Xu¹, Siyu Wang¹, Chao Zhang^{1,2}, Xin Yuan^{1,2}, Zhe X
Lei Huang^{1,2}, Jun-Liang Fu^{1,2}, Yuanvuan Li¹, Yu Zhang^{8,9}, Wei-Oi Yao^{9,10}, Tianyi Liu^{2,11}, Jinwen Song^{1,2}, Liangliang Sun^{4,12}, Fan Yan

Ağır covid 19 olgularında UK-MKH tedavisinin akc hasarı üzerine etkinliğinin ve güvenilirliği , RKÇ

- **Sonuç yayınlanan ilk çift kör RKÇ *****
- **100 ağır hasta , 2:1 randomizasyon**
- 65 hasta MKH, 35 hasta plasebo
- 0, 3, 6. günler İV infüzyon (4×10^7 hc) vs plasebo
- **Primer sonlanım:** 28. gün akc lezyon volümünde başlangıca göre değişme oranı
- 6-dk yürüme testi , max vital kapasite , diffüzyon kapasitesi ve advers olaylar



- 28. gün, MKH kolunda, tüm akc lezyon volümünde plaseboya göre belirgin azalma
- Fark: -13.31%, P= 0.080)
- Solid lezyon volümünde azalma daha belirgin
- Fark: -15.45%; P = 0.043)

Effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on lung damage in severe COVID-19 patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial

Lei Shi^{1,2}, Hai Huang^{3,4}, Xuechun Lu^{2,5}, Xiaoyan Yan⁶, Xiaojing Jiang⁷, Ruonan Xu¹, Siyu Wang¹, Chao Zhang^{1,2}, Xin Yuan^{1,2}, Zhe X
Lei Huang^{1,2}, Jun-Liang Fu^{1,2}, Yuan Yuan Li¹, Yu Zhang^{8,9}, Wei-Oi Yao^{9,10}, Tianyi Liu^{2,11}, Jinwen Song^{1,2}, Liangliang Sun^{4,12}, Fan Yan

- 6-dk yürüme testinde plasebo grubunda göre artmış yürüme mesafesi (fark: 27.00m ; 95% CI, 0.00, 57.00; P = **0.057**).
- Advers olay oranı her iki grupta benzer (%55.4 vs %60)
 - En sık LDH , ALT artışı ve hipokalemi

- ✓ Konvelasan fazdaki hastaları kapsıyor
- ✓ Akut dönem bulguları ve mortalite üzerine etki belirsiz
- ✓ Uzun dönem sonuçları belli değil

Umbilical cord mesenchymal stem cells for COVID-19 acute respiratory distress syndrome: A double-blind, phase 1/2a, randomized controlled trial

Giacomo
Shari Mes

Covid 19'a baęlı ARDS'de MKH Tedavisi

- 24 ARDS'li hasta, 1:1 randomize, **Faz 1/2a**, RKÇ, Florida
- **12 hasta UK-MKH infüzyonu**, 0. ve 3. gün : $100 \pm 20 \times 10^6$ hc
- **12 hasta eş zamanlı plasebo**
- **Sonlanım**; 31. günde sağ kalım, iyileşme zamanı , advers olay, laboratuvar parametreleri

Covid 19 a baęlı ARDS'de MKH Tedavisi

Eş zamanlı uygulanan tedaviler	UC-MKH	Plasebo	P
Concomitant treatments, n (%)			
Heparin	12 (100)	12 (100)	0.99
Only prophylactic dose heparin ^a	9 (75)	7 (58.3)	.67
Therapeutic dose heparin ^b	3 (25)	5 (41.7)	.67
Remdesivir	9 (75)	7 (58.3)	.67
Convalescent plasma	3 (25)	4 (33.3)	0.99
Corticosteroids	10 (83.3)	9 (75)	0.99
Tocilizumab	1 (8.3)	4 (33.3)	.32
Hydroxychloroquine	1 (8.3)	2 (18.2)	.59
Alteplase	0	2 (16.7)	.48

Lanzoni G. STEM CELLS Transl Med. 2021;10:660–673.

TABLE 2 Summary of all adverse events for randomized subjects

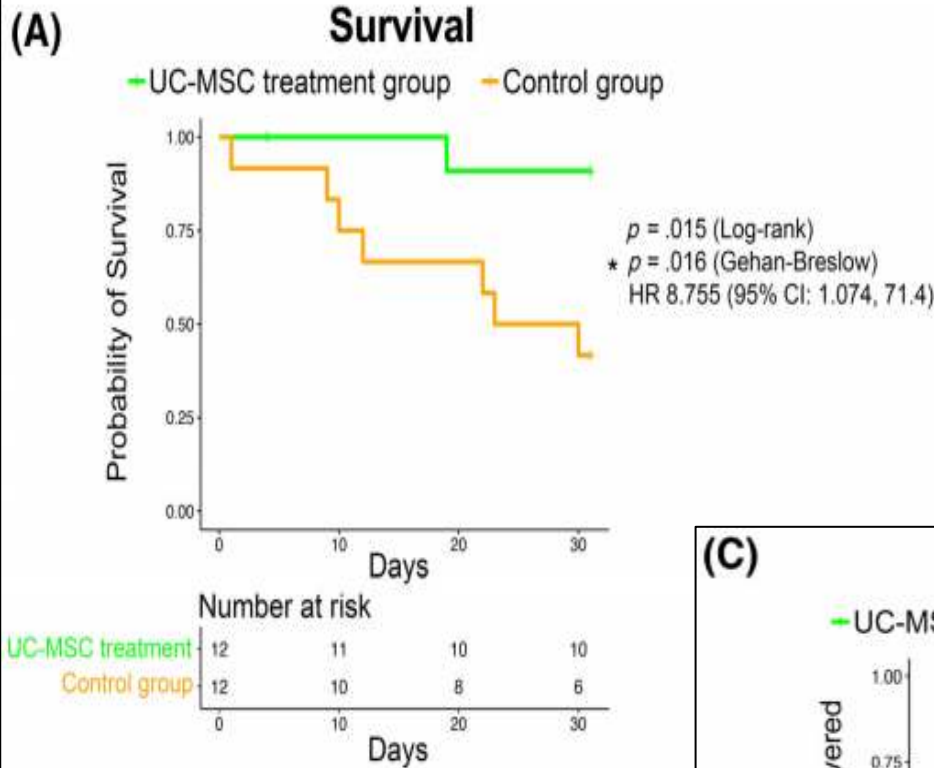
Topics	UC-MSC treatment, n (%)	Controls, n (%)	Total (n = 24; 12 per group), n (%)	Fisher's exact test
Number of AEs reported	35	53	88	
Number of subjects with AEs ^a	8	11	19	NS
Number of SAEs reported	2	16	18	
Number of subjects with SAEs ^a	2	8	10	P = .04
Number of AEs by severity ^b				
Mild	13 (37)	13 (24)	26 (30)	
Moderate	18 (51)	21 (40)	39 (44)	
Severe	4 (12)	19 (36)	23 (26)	

MKH uygulaması güvenli !

STEM CELLS Transl Med. 2021;10:660–673.

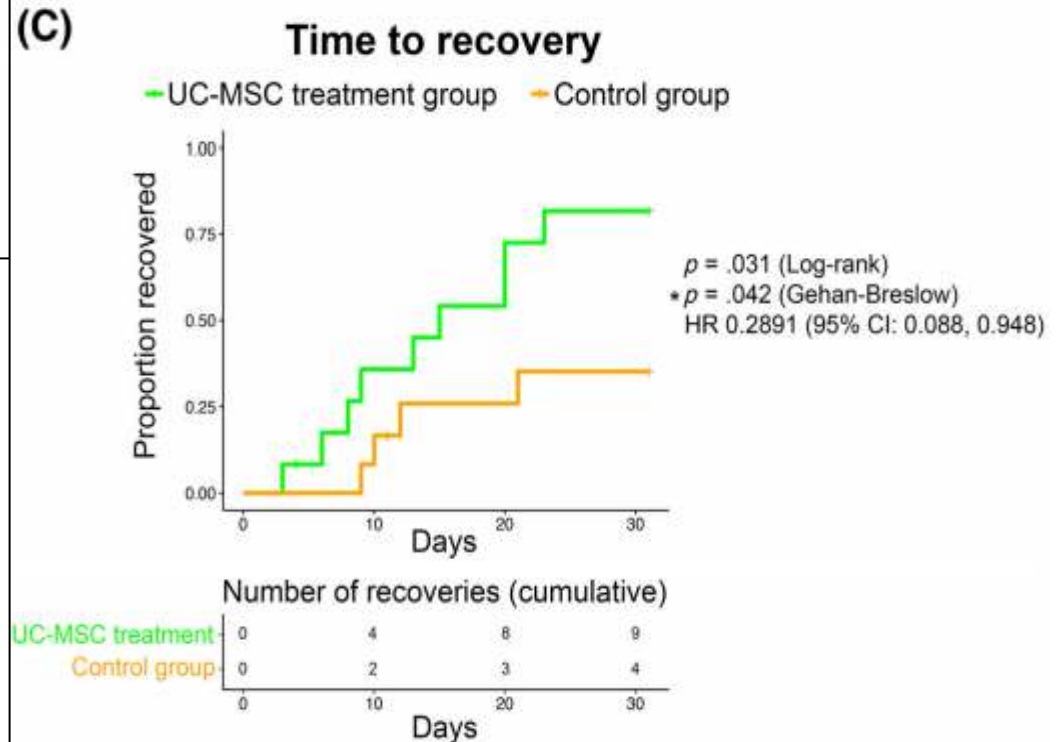
Kaplan-Meier curves. **A.** At 31 days after the first infusion (corresponding to 28 days after the last infusion), patient survival was 91% vs 42% in the UC-MSC and control group, ($P = .015$).

**Sağ kalımı artırmakta
%91 vs %42, P: 0.015**



C. Time to recovery was significantly shorter in the UC-MSC treatment group compared with the control group ($P = .031$).

Klinik iyileşmeyi hızlandırmakta



MKH Tedavisinin Dezavantajları

- Kaynak dokuda az sayıda MKH olması nedeniyle, laboratuvar ortamında zaman alan çoğaltılma prosedürü
- Hücre canlılığının korunması, saklanması
- Teknoloji, alt yapı ihtiyacı
- Yüksek maliyet: 15000-30000 \$
- Ağır hastalar için uygun bir tedavi

MKH Tedavisinde Yan Etkiler/Güvenilirlik

- Klinik çalışmalarda genel olarak güvenli bir uygulama
- İV uygulanan MKH'lerin büyük kısmı akciğer mikrovasküler sistemine yönelir
- Az bir kısmı diğer dokulara dağılır, uygun olmayan hc lere dönüşüp çoğalabilir
- Tümör gelişimi potansiyeli ??
- Kontaminasyon/enfeksiyon
- Tromboz/emboli riski
 - Doku faktörü yoluyla prokoagülan aktivite gösterebilir
- **Mikrovasküler tromboza zaten yatkın olan COVID-19 hastalarında mortaliteye ek katkı sağlama riski!**

KMK Tedavisinde Belirsizlikler?

Maksimum yarar için :

- Kime?
- Ne zaman?
- Hangi hc kaynağı ?
- Hangi uygulama yolu?



Hc Temelli Tedaviler : Sonuç

- Covid 19 için henüz onaylanmış bir tedavi yok
- Rehberde “klinik çalışmalar ve genişletilmiş erişim programları” dışında, «**tedavide kullanılması önerilmiyor**»
- Çok merkezli, iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç var
 - Uygun randomizasyon
 - Daha büyük olgu sayıları
 - Uygun kontrol grubu
 - Daha uzun süreli takip içeren

Deneysel Aşamadaki Diğer Tedaviler



1.Eldeki mevcut ilaçlar

2.Yeni tedavi ajanları

Antiviral Antimalaryal..vb

- Klorokin/HQC
- Remdesivir
- Lopinavir/r
- Favipravir
- Umifenovir
- İvermektin
- Camostat M
- SOF/DAC
- Baloxsavir
- Nitazoksanid
- Niklozamid
- Ribavirin
- Oseltamivir.....
-

İmmunmodölatörler

- Dexametazon
- Konv Plazma
- Tosilizumab
- Anakinra
- IFN
- Budesonid
- Azitro
- Doksisiklin
- Sarilumab
- Canakinumab
- Baritinicib
- Ruxolinitib
- İnfliximab
-

Diğer/Çoklu Mekanizmalar

- Kolşisin
- ACE inh/ARB
- Aspirin
- Statinler
- Antikoagölanlar
- Famotidin
- Omeprazol
- Aviptadil
- Proxalutamid
- Fluvoxamine
-

WHO SOLIDARITY Çalışması

- Adaptive, açık etiketli, Faz III çalışma
- 30 ülke, 405 hastane, 11266 hasta
- Hastane içi mortalite
- MV ve hastanede yatış süresi

COVID-19
Yatan Hasta
(N = 11 266)

Haziran 2020 de, hiçbir etkinliği gösterilemediğinden **çalışmanın HCQ ve Lopinavir/r** kolu durduruldu

Remdesivir IV QD
200 mg 1.gün; 100 mg 2-10. gün
(n = 2743)

HCQ PO^[2]*400 mg BID 1.gün,
Sonra 400 mg QD 2 -10 .günler
(n = 947)

Lopinavir/Ritonavir PO
400/100 mg BID , 1-14 gün
(n = 1399)

Interferon-β1a SQ[†]
44 µg 1, 3, 6. günler
(n = 2050)

ST – Karşı gruplarda
(n = 2708, 906, 1372, 2050)

*Stopped on May 24, 2020; recommended dose from clinical trial study description.

†Given with LPV/RTV until July 4, 2020 (n = 651). Patients on high-flow oxygen, ventilators, or ECMO were given 10 µg IV daily for 6 days.

WHO SOLIDARITY Çalışması: Mortalite

İlaç	İlaç Alanlarda Mortalite	Kontrol Gr Mortalite	RR: Hız oranı
Remdesivir	301 / 2743	303 / 2708	RR, 0.95; 95% [CI], 0.81 to 1.11; P = 0.50)
C/HCQ	104 / 947	84 / 906	RR, 1.19; 95% CI, 0.89 to 1.59; P = 0.23)
L/r	148 / 1399	146 / 1372	RR, 1.00; 95% CI, 0.79 to 1.25; P = 0.97)
IFN	243 / 2050	216 / 2050	RR, 1.16; 95% CI, 0.96 to 1.39; P = 0.11)

- Hiç bir ilacın 28 günlük mortaliteyi, MV ihtiyacını ve hastanede yatış süresini azalttığı gösterilemedi!
- **Yeni ajanlara ihtiyaç var!**

Covid 19 Tedavisinde Favipiravir

Table 2
Summary of clinical evidence in patients with COVID-19 infection.

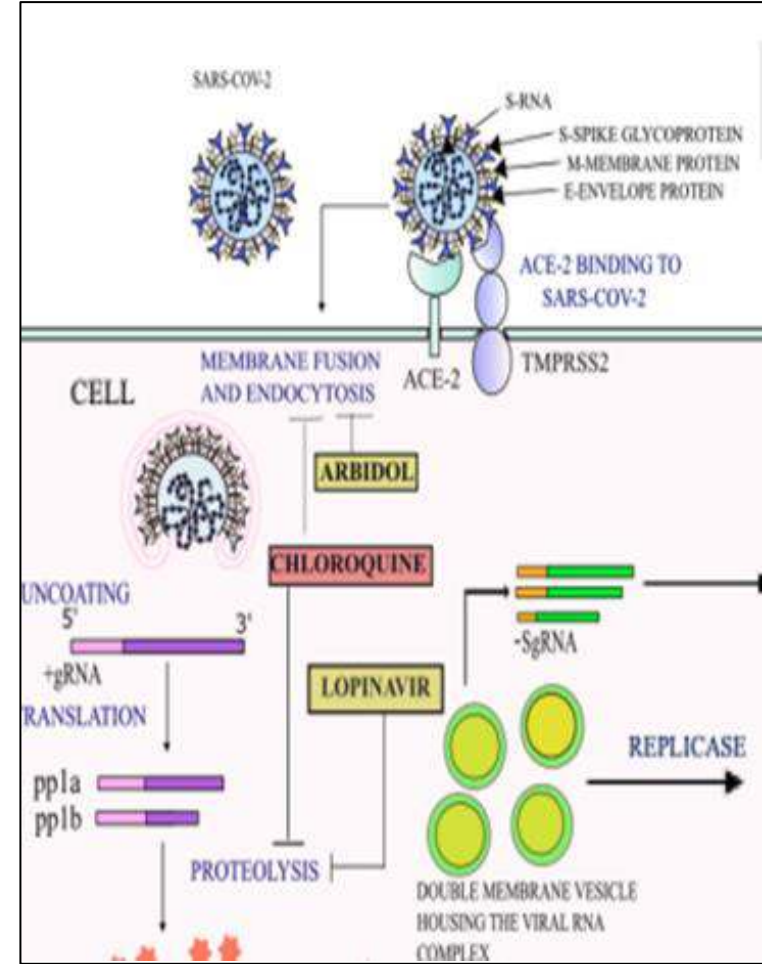
Author [reference]	Study type	Comparative studies			
		Variables	Favipiravir	vs. Lopinavir/ritonavir ^a	p Value
Cai et al. (2020)	Interventional, open label, non-randomized clinical study	Viral clearance rate	4 days	11 days	<0.001
		Chest computed tomography	91.4%	62.2 %	0.004
		Adverse events	11.4%	55.6%	<0.001
Chen et al. (2020)	Interventional, open label, randomized, and multicenter clinical trial	Variables	Favipiravir	vs. Umifenovir	p Value
		Clinical recovery rate at day 7	71.4%	55.8%	0.0199
		Latency for fever and cough relief	Significantly shorter	Higher	<0.0001
		Dyspnea after medication	3.5%	11.7%	0.0174
Single arm studies					
Study		Variables	Outcome at day 7	Variables	Outcome at day 14
Doi et al. (2020b)	Observational registry	Clinical recovery rate – mild	73.8%	Clinical recovery rate – mild	87.8%
		Clinical recovery rate – mod	66.6%	Clinical recovery rate – mod	84.5%
		<60 yrs.: clinical recovery rate	79.0%	<60 yrs.: clinical recovery rate	92.4%
Rattanaumpawan et al. (2020)	Multicenter observational study	Clinical improvement (without O2 supp.)	92.5%	-	-
		Clinical improvement (overall)	66.7%	-	-

^a Note: A r was essential

- ✓ Kanıt düzeyi yüksek çalışmalar yok
- ✓ Mortalite, hastaneye yatış, mv ihtiyacına etkileri net değil
- ✓ Bazı Asya ülkelerinde tedavi rehberlerine girmiş.

Umifenovir (Arbidol)

- Geniş spektrumlu antiviral
- Viral membranın konak hc ye füzyonunu engelliyor
- Rusya ve Çin'de influenza tedavisi ve profilaksisinde onay almış
- Etki mekanizması nedeni ile covid de kullanılabileceği öngörülmüş
- İn vitro çalışmalarda SARSCoV-2 inhibe ettiği gösterilmiş
- Bazı küçük ölçekli klinik çalışmalarda çelişkili sonuçlar !!



Clinical Advances


Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in Adult Patients with Mild/Moderate COVID-19: An Exploratory Randomized Controlled Trial

- Orta ve hafif şiddette 86 hasta, 2:2:1 randomize, Çin

Arbidol n:35	LPV/r n:35	Kontrol n:17
-------------------------------	-----------------------------	-------------------------------

- Viral NA negatifleşme zamanı **3 kolda benzer**
- Ateşin düşmesi, öksürüğün azalması ve BT'de bulguların gerileme süresi **3 kolda benzer**
- 7 gün klinik durumda kötüleşme; arbidol kolunda(8.6%), LPV/r (%23.5) ve kontrol grubuna göre (%11.8) **daha az**
- Advers olay, kontrol grubunda daha az!
- **Arbidolün tedavide ek katkısı yok!**

Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial

Chang Chen, Yi Zhang, Jianying Huang, Ping Yin, Zhenshun Cheng, Jianyuan Wu, Song Chen, Yongx
Bo Chen, Mengxin Lu, Yongwen Luo, Lingao Ju, Jingyi Zhang,  Xinghuan Wang

doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>

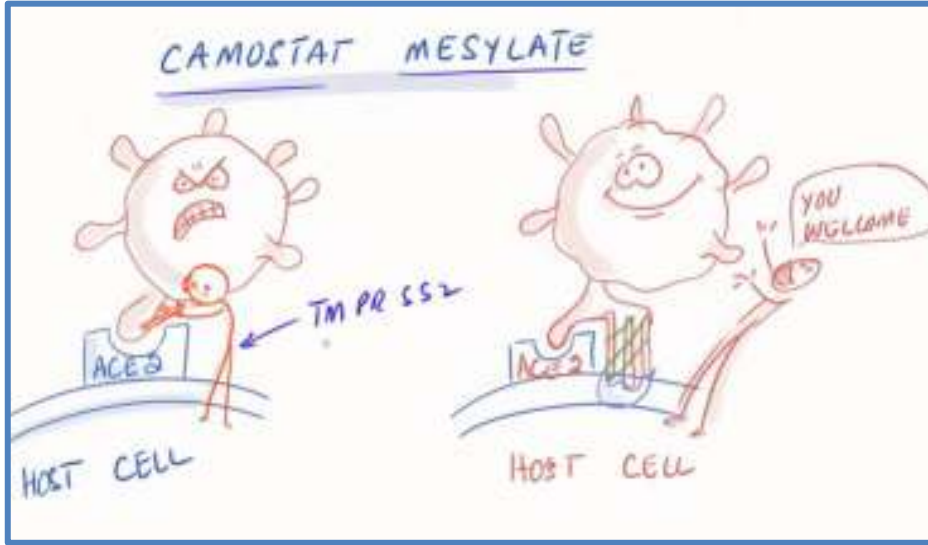
- Açık etiketli, çok merkezli, RKÇ
- 240 hasta 1: 1 randomize
- ST+ Arbidol (200mg*3/gün) veya ST+ Favipiravir 10 gün
- 7. gün klinik iyileşme oranlarında **fark yok** (Favipiravir: 71/116 ve Arbidol: 62/120; P=0.14)
- O₂ desteği ve nonvaziv MV ihtiyacı açısından **fark yok** P>0.05
- Favipiravir grubunda ateş ve öksürük süresi daha kısa !

Umifenovir (Arbidol) Meta-analiz

- Retrospektif ve prospektif 12 çalışma, 1052 hastanın analizi
 - 10 retrospektif, **2 RKÇ***
- 1 Haziran 2020'ye kadar yapılan çalışmalar
- 14. gün PCR negatifliği umifenovir alanlarda yüksek (RR:1.27; 95% CI: 1.04 to 1.55).
- Ancak;
 - Semptomların iyilemesi
 - Hastanede kalış süresi
 - Hastalık progresyonunu önleme

Çalışma ve subgrup analizlerinde **fark bulunamamış!**

Camostat Mesilate

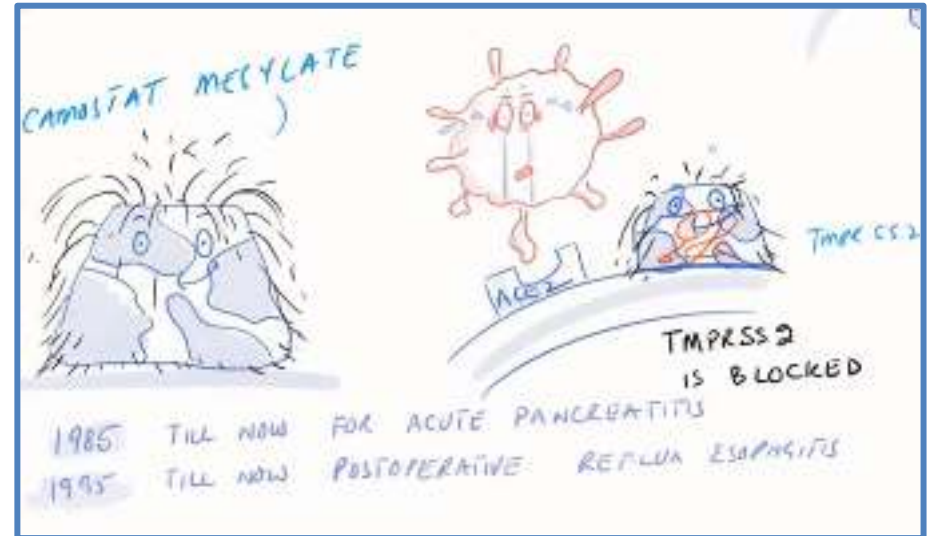


SARS CoV2 Reseptörleri

- ACE 2
- TMPRSS2 (transmembran serin proteaz 2)

Camostat Mesilate

- Japonyada akut pankreatitte ve post op reflü özofajitinde 1985'den beri kullanılmakta
- TMPRSS2 inhibitörü
- In vitro çalışmalarda SARS CoV 2'nin hc girişini engellediği gösterilmiş(Hoffmann et al. 2020)



Research Paper

Efficacy of the TMPRSS2 inhibitor camostat mesilate in patients hospitalized with Covid-19-a double-blind randomized controlled trial.

Jesper D. Gunst^a, Nina B. Staerke^a, Marie H. Pahus^b, Lena H. Kristensen^c, Jacob Bodilsen^d, Nicolai Lohse^{e,f}, Lars S. Dalgaard^g, Dorthe Brønnum^h, Ole Frøbertⁱ, Bo Hønge^{a,j}, Erik S. Jensen^k, Ulla Møller^l, Christian Erikstrup^{h,l}, Perine Rosenfeld^l, Emil Vilstrup^c

- **Camostat M ile ilk RKÇ, çok merkezli, Danimarka**
- **137 Camostat - 67 Plasebo**
- Camostat : yatıştan sora ilk 48 saat içinde : 3X200 mg*, oral, 5 gün

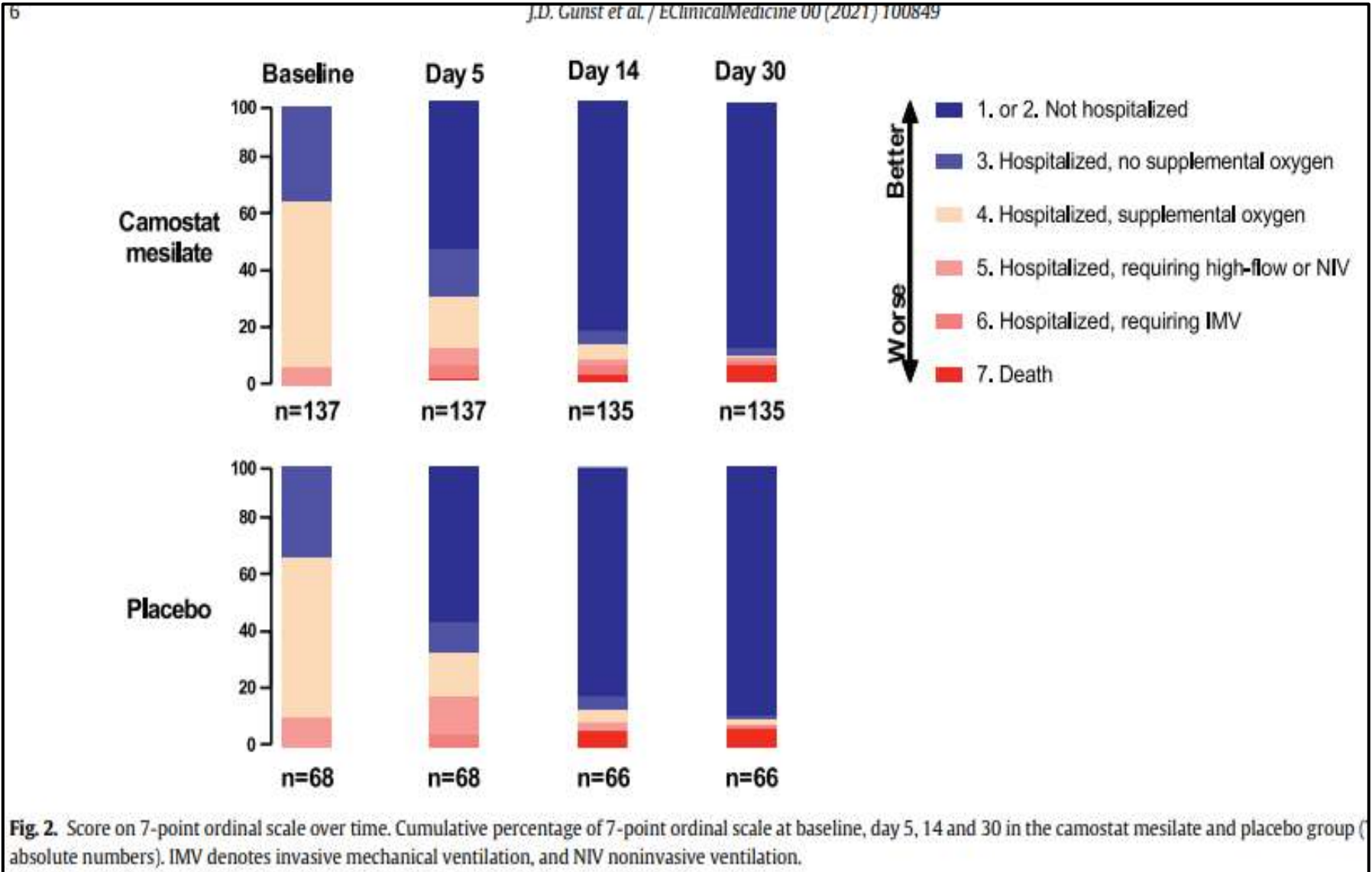
Table 1

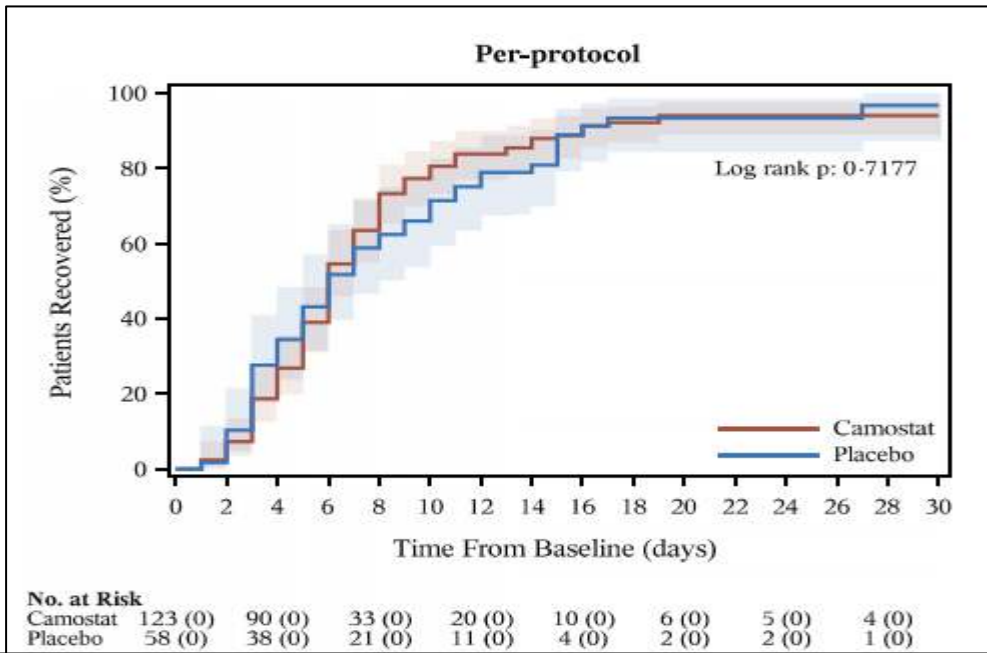
Baseline characteristics at study entry

Characteristics	Camostat mesilate (n=137)	Placebo (n=68)	Total (n=205)
Median age (IQR) - yr	62 (51-75)	61 (55-74)	61 (52-75)
Male sex - no. (%)	82 (60)	41 (60)	123 (60)
Median time (IQR) from symptom onset to baseline - days	8.0 (6.0-11.0)	8.0 (5.0-11.5)	8.0 (6.0-11.0)
Median weight (IQR) - kg	85 (73-95)	90 (79-101)	87 (75-100)
Median body-mass index(IQR) - kg/m ²	27.4 (24.4-31.6)	28.8 (26.0-32.9)	27.7 (25.0-32.2)
Obesity - no. (%) ^a	37 (27)	30 (44)	67 (33)
Symptoms - no. (%)			
Cough	116 (85)	58 (85)	174 (85)
Dyspnea	95 (70)	42 (62)	137 (67)
Fatigue	119 (87)	62 (91)	181 (88)
Headache	71 (52)	36 (53)	107 (52)
Coexisting conditions - no. (%)			
Asthma	18 (13)	9 (13)	27 (13)
COPD	14 (10)	7 (10)	21 (10)
Coronary heart disease	29 (21)	10 (15)	39 (19)
Hypertension	50 (36)	21 (31)	71 (34)
Malignancy	20 (15)	9 (13)	29 (14)
Type 2 diabetes	21 (15)	14 (21)	35 (17)
Score on 7-point ordinal scale - no. (%)			
3. Hospitalized, not requiring supplemental oxygen, requiring ongoing medical care	47 (34)	22 (32)	69 (33)
4. Hospitalized, requiring supplemental oxygen	81 (59)	39 (57)	120 (59)
5. Hospitalized, requiring high-flow oxygen therapy or noninvasive ventilation	9 (07)	7 (10)	16 (08)
Candidate for intubation - no. (%)	119 (87)	61 (90)	180 (88)
Resuscitation candidate - no. (%)	117 (85)	60 (88)	177 (86)
National Early Warning Score 2 - median (IQR)	4 (3-6)	4 (2-5)	4 (2-6)

obez

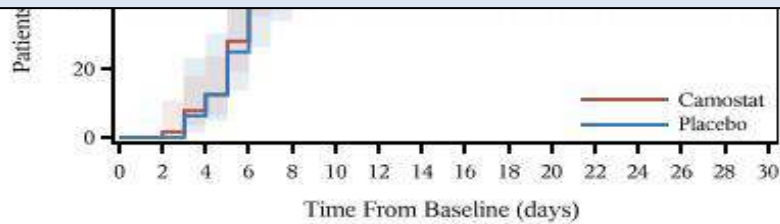
Hastaların klinik skorlarının zaman içinde değişimi



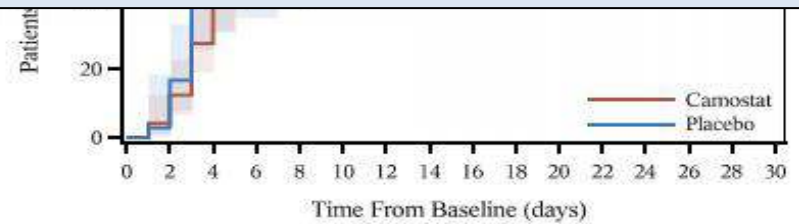


E

- Uygulanan dozda CM yatan hastalar için **etkili bir tedavi değil**
- Daha yüksek dozda ve daha erken evrede başlanan ted ihtiyaç var
(Aktif olarak devam eden 17 çalışma mevcut)



No. at Risk		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Camostat	64 (0)	56 (0)	18 (1)	9 (0)	2 (0)	1 (0)	1 (0)										
Placebo	32 (0)	28 (0)	14 (0)	8 (0)	2 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (0)									



No. at Risk		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Camostat	73 (0)	43 (0)	20 (1)	12 (0)	8 (0)	5 (0)	4 (0)	4 (0)									
Placebo	36 (0)	20 (0)	12 (0)	7 (0)	3 (0)	2 (0)	2 (0)	1 (1)									

SOF/DCV'in orta ve ağır COVID-19 olgularındaki etkisi : DISCOVER-İRAN

- İlk çok merkezli, çift kör, RKÇ
- **SOF/DCV (541 olgu) vs Plasebo (542 Olgu)**
- 10 gün içinde taburculuk
 - %66 SOF/DCV
 - %68 Plasebo
 - RR= 0.97, 95% CI = 0.89-1.05, **P: 0.555**
- Hastane içi ölüm
 - %11: SOF/DCV
 - %10: Plasebo
 - (RR = 1.1, %95 CI = 0.77 - 1.56), **P: 0.47**

SOF/DCV'in plaseboya göre bir farkı yok!

SOF/DCV 'in orta ve ağır COVID-19 olgularındaki etkisi : DISCOVER-İRAN



- Ağır olgular çoğunlukta
- Geç başlanan tedavinin etkinliği yetersiz olabilir!
- Eş zamanlı çoklu medikasyonlar
- İlaç etkileşimi (DCV-Dexametazon)

Table 3: Concomitant Medications

	SOF/DCV n=541	Control n=542
Concomitant Medications, n(%)		
Interferon-beta	293 (54%)	291 (54%)
Dexamethasone	298 (55%)	272 (50%)
Other Corticosteroids	93 (17%)	94 (17%)
Lopinavir/ritonavir	176 (33%)	183 (34%)
Azithromycin	121 (22%)	119 (22%)
Remdesivir	93 (17%)	76 (14%)
Hydroxychloroquine	70 (13%)	69 (13%)
Atazanavir	60 (11%)	57 (10%)
Naproxen	44 (8%)	52 (10%)
IVIG	5 (1%)	2 (0%)
Ribavirin	4 (1%)	0 (0%)

İvermektin

- Anti-paraziter:strongiloides, onkoseriaz, kutanöz LV
- İn vitro geniş antiviral spektrum: HIV, Dengue, West Nile....
- İn vitro hc kültürlerinde SARS-CoV-2 inhibisyonu
- Antiviral etki; Viral proteinleri konak hc nükleusuna taşıyan protein ;importin (IMP) alpha/beta-1 inhibisyonu
- Yaygın deneyim

İvermektin

- 280 yatan hastanın **retrospektif** incelenmesinde İVM kullanımını **düşük mortalite ile ilişkili** bulunmuş.
- Ancak İVM grubunda steroid kullanımını daha fazla. ???
Rajter JC et al. Chest. 2021;159(1):85-92
- 203 İVM ve 358 İVM+ AZ alan hafif/orta şiddetli hasta grubunun **retrospektif** incelemesinde
- İVM grubunda **ölüm ve YB'a gidiş oranı daha yüksek**
- İVM+AZ grubunda ST ted ile fark yok.
- Doz ve zamanlama ???
Soto-Becerra P, et al. medRxiv. 2020;Preprint.
- 476 hastanın dahil edildiği RKÇ'nin sonuçları, orta şiddetli covid 19'da **kullanımını desteklemiyor**
López-Medina et al, March 2021

İvermektin vs HCQ

- Yakın tarihli, 4 kollu bir RKÇ'da ; hafif/ orta şiddetli ve ağır Covid 19 hastalarında İVM (400 Mcg/kg) ve HCQ(200mg), karşılaştırılmış, her kolda 100 hasta
- **Hafif/orta şiddetli hastalarda İVM, HCQ ye göre ,**
 - Açık etiketli ???/ tek kör??/? çift kör??
 - Tek başına ST alan grup yok
 - AZT ve HCQ birlikte kullanımının potansiyel zararı dışlanamaz
- **Ağır hastalarda İVM, HCQ ye göre,**
 - progresyon(%4 vs. %30)
 - hastane yatış süresi(6±8 vs. 18±8 gün)
 - ölüm oranında (2% vs. %20) **anlamli azalma** (P < 0.001)
- İki grupta PCR ve laboratuvar değerlerde **daha erken düzelme**

İvermektin

- Covid 19'da ivermektin kullanımını destekleyecek yüksek kalitede veri henüz yok!
- **Randomize klinik çalışmalar dışında kullanımı önerilmiyor!**

Diğer

- Selektif seratonin reseptör inhibitörleri
- Antiandrojen ajanlar
- Tuzak biyomoleküller; Soluble ACE 2
- Nitrikoksid
- Alf-1 antitripsin
- Spironalakton
- Melatonin
- N asetil sistein
- Resveratrol
- Quercetin
- Zencefil
- Kekik yađı
- Nar çayı
-



Araştırma Aşamasındaki Yeni Antiviraller

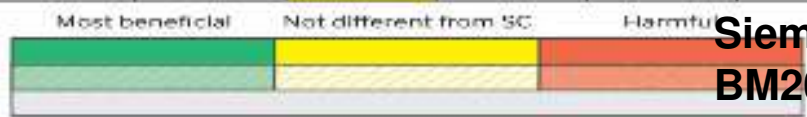
Ajan	Etki M
PF-07304814 (Pfizer)	IV SARS-CoV2-3CL protease inhibitör
PF-07321332 (Pfizer)	SARS-CoV2-3CL protease inhibitor
Ensovibep (MP0420; Molecular Partners and Novartis)	A designed ankyrin repeat protein (DARPin)
Rintatolimod (Poly I:Poly C12U; Ampligen; AIM ImmunoTech)	Toll-like receptor 3 (TLR-3) agonist
Bemcentinib (BerGenBio ASA)	Selective oral AXL kinase inhibitor
Plitidepsin (Aplidin; PharmaMar)	A member of didemnins class.
VIR-2703 (ALN-COV; Vir Biotechnology)	The drug targets small interfering RNA
Emetine hydrochloride (Acer Therapeutics)	Active ingredient of syrup of ipeca

Ajan	Etki M
AT-527 (Atea Pharmaceuticals)	Oral purine nucleotide prodrug designed to inhibit RNA polymerase
Rabedersen (OT-101; Mateon Therapeutics, Oncotelic)	Antisense oligonucleotide that inhibits transforming growth factor-beta2 expression.
Antroquinonol (Hocena; Golden Biotechnology Corp)	Antiviral/anti-inflammatory. Reduces viral nucleic acid replication and viral protein synthesis in cell
Apilimod dimesylate (LAM-002A; AI Therapeutics)	Inhibits the lipid kinase enzyme PIKfyve and disrupts lysosome dysfunction
Brequinar (Clear Creek Bio, Inc)	Orally available dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) inhibitor.
Brilacidin (Innovation Pharmaceuticals)	Host defense protein mimetic with antiviral, anti-inflammatory and antibacterial properties.
Sangivamycin (TNX-3500; Tonix Pharma)	Preclinical phase.

Standart Tedavilerle Göre çeşitli İlaçların Etkinlikleri

	Mortality	Mechanical ventilation	Adverse events	Admission to hospital	Viral clearance at 7 days†	Duration of hospital stay	ICU length of stay	Duration of mechanical ventilation	Time to symptom resolution	Time to viral clearance	Ventilator free days‡
Standard care*	130 per 1000	116 per 1000	9 per 1000	51 per 1000	500 per 1000	13 days	13 days	15 days	11 days	7 days	12 days
ACEI/ARB	-4 (-59 to 83)	-16 (-55 to 44)	8 (-5 to 58)†			-1.9 (-5.7 to 1.8)					
Anakinra		21 (-52 to 155)									
Anticoagulants	-2 (-33 to 34)										
Azithromycin	-4 (-25 to 21)	-6 (-33 to 28)				-0.9 (-1.7 to 0.3)†					-1.2 (-4.1 to 2.0)
Colchicine	-78 (-110 to -9)	-57 (-90 to 3)		-11 (-34 to 42)		-1.7 (-2.8 to -0.7)†					
Corticosteroids	-20 (-36 to -3)	-25 (-44 to -1)			-82 (-260 to 111)	-0.3 (-1.7 to 1.3)		-1.4 (-3.4 to 0.7)			2.6 (0.3 to 5.0)
Doxycycline + Ivermectin	-130 (-130 to -123)		34 (7 to 547)†								
Favipiravir	41 (-113 to 207)	-14 (-74 to 120)	2 (7 to 47)†		50 (-96 to 193)	1.3 (-2.4 to -0.1)†			-4.3 (-5.9 to -2.1)†	0.6 (-3.2 to 4.2)	
Hydroxy-chloroquine	10 (-8 to 30)	15 (-9 to 45)	8 (-1 to 27)†	-10 (-31 to 26)	2 (-93 to 109)	0.1 (-1.8 to 2.0)			-1.5 (-3.0 to 0.2)	-0.9 (-2.9 to 2.1)	-1.4 (-4.9 to 2.2)
Hydroxy-chloroquine + azithromycin	-42 (-96 to 53)	54 (-22 to 174)	9 (-5 to 60)	-1 (-35 to 80)	-35 (-211 to 154)	0.4 (-1.4 to 2.1)†					
IL-6i	-15 (-30 to 5)	-30 (-46 to -10)	-4 (-9 to 67)†			-4.3 (-8.1 to -0.5)†			-0.7 (-2.7 to 1.7)		1.6 (-0.2 to 3.3)
Interferon beta	2 (-34 to 28)	-7 (-40 to 32)				-0.4 (-1.9 to 1.0)			-1.8 (-4.0 to 1.0)		
Interferon gamma					419 (41 to 497)						
Interferon kappa + treefoil factor 2					284 (-54 to 451)						
Ivermectin	-103 (-117 to -78)	-54 (-100 to 80)	26 (-2 to 187)	-32 (-47 to 23)	118 (-13 to 241)	-0.5 (-1.7 to 1.1)†			-0.4 (-3.7 to 1.7)	-2.0 (-4.4 to 2.4)	
JAKi	-50 (-84 to 0)	-46 (-74 to -5)				-1.5 (-3.0 to 0.1)†		-3.8 (-7.5 to -0.1)†	-1.0 (-3.8 to 2.8)		
Lopinavir-ritonavir	3 (-17 to 25)	10 (-16 to 41)	46 (9 to 197)	-17 (-39 to 37)	-20 (-165 to 98)	0.7 (-1.1 to 2.7)†			0.1 (-2.5 to 3.5)		
Lopinavir-ritonavir + interferon beta	62 (-20 to 176)	41 (-17 to 125)	136 (31 to 506)		-93 (-296 to 143)	5.0 (3.7 to 6.3)†			1.2 (-2.8 to 6.9)		
Nitazoxanide			63 (-3 to 725)	0 (-39 to 151)	159 (-97 to 350)						
Peginterferon lambda					206 (-142 to 418)						
Proxalutimide	-130 (-130 to -118)	-116 (-116 to -111)		-50 (-51 to -38)†							
mG-CSF	-102 (-124 to -43)	-96 (-107 to -76)				-0.7 (-1.8 to 0.5)†			-0.8 (-4.6 to 5.2)		
Remdesivir	-11 (-33 to 12)	-26 (-51 to -2)	1 (-6 to 26)		13 (-242 to 262)	0.4 (-0.1 to 1.4)†		-1.3 (-4.3 to 1.5)	-2.0 (-4.1 to 0.7)		
Sulodexide	78 (-119 to 50)	-62 (-105 to 81)	3 (7 to 65)	-24 (-41 to 20)							
Umifenovir	794 (-130 to 870)										
Vitamin C	-50 (-89 to 22)	17 (-41 to 110)				-1.6 (-3.3 to 1.3)†					
Vitamin D	-11 (-86 to 150)	-63 (-96 to 7)				0 (-1.2 to 1.2)†					

High/moderate certainty
 Low certainty
 Very low certainty



Siemieniuk et al.
 BM2020;370:bmj.m2980



Korunmaya Devam !

