

**26. März 2020****Kurzbeschreibung: Chloroquin und Hydroxychloroquin**

Chloroquin und Hydroxychloroquin sind lang bekannte Arzneistoffe mit sehr ungewöhnlichen pharmakologischen Eigenschaften. Das scheinbare Verteilungsvolumen ist sehr hoch, es liegt bei etwa 800 l/kg Körpergewicht. Die Elimination erfolgt sehr langsam mit einer Halbwertszeit von mehreren Wochen. Die Risiken und Nebenwirkungen sind unter anderem abhängig von der Dosis, der Dauer der Anwendung und der Erkrankung bei der sie angewandt werden. [Eine detaillierte Kurzbeschreibung der beiden Medikamente finden Sie hier.](#)

**24. März 2020****Hydroxychloroquin – antivirale Wirkung des Malaria-mittels auf dem Prüfstand**

Chloroquin und Hydroxychloroquin werden zurzeit in mehreren klinischen Studien auf ihre Eignung als Medikamente zur Prophylaxe und Therapie von COVID-19 untersucht. Die antivirale Wirkung der Malariamittel hängt offenbar mit der Anreicherung der basischen Wirkstoffe in subzellulären Kompartimenten zusammen.

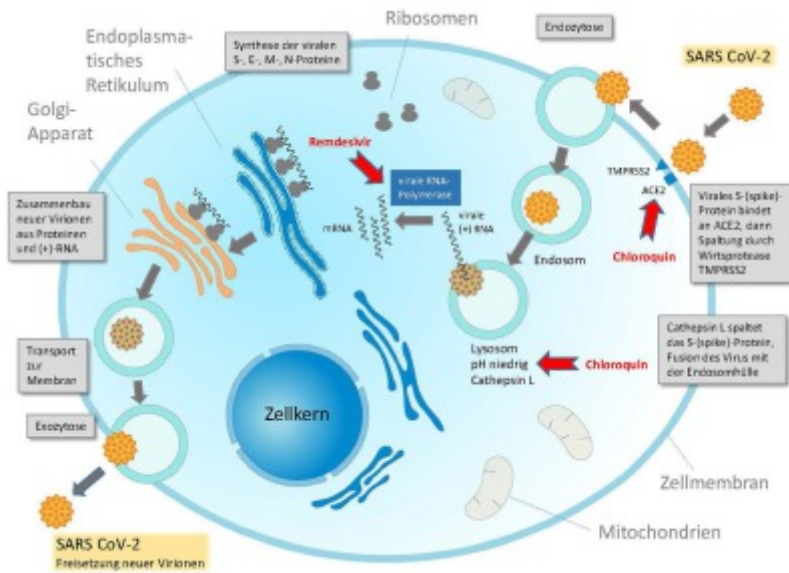
Replikation des Virus. Nach der Bindung des Virus an ACE2 kommt es zu Änderungen in der Konformation des S-(spike)-Proteins und zu einer Spaltung des Proteins durch die transmembranäre Protease TMPRSS2. Das Virus wird durch Endozytose aufgenommen und in den frühen und späten Endosomen in die Zelle transportiert. Bei niedrigen pH-Werten spaltet die Wirtsprotease Cathepsin L das virale S-Protein und die Virushülle fusioniert mit der Phospholipidmembran der Endosomen. Die virale Positivstrang(+)-RNA wird ins Zytoplasma entlassen und in einen Negativstrang transkribiert. Dieser dient als Vorlage für die Synthese der viralen mRNA. Infizierte Zellen enthalten etwa 10 bis 100 mal mehr (+)RNA als (-)RNA. Die von zellulären Ribosomen synthetisierten viralen Proteine gelangen über das endoplasmatische Retikulum in den Golgi-Apparat. Neue Virionen werden aus Proteinen und (+)-RNA zusammengesetzt und werden in Vesikeln an die Zellmembran transportiert und durch Exozytose freigesetzt.

Beeinflussung durch Chloroquin / Hydroxychloroquin. Zwei wichtige Angriffspunkte werden für Chloroquin / Hydroxychloroquin bei diesen Vorgängen postuliert (siehe Abbildung):

- (1) es stört die terminale Glykosylierung des ACE2-Proteins und hemmt dadurch die Bindung des Virus an die Zellen,
- (2) der saure pH-Wert der Endosomen wird durch den basischen Arzneistoff erhöht, Cathepsin L benötigt ein saures Milieu zur Spaltung des viralen S-Proteins.

Weitere Möglichkeiten bestehen in einer Reduktion der MAK-Kinase-Aktivierung oder einem Einfluss auf die Reifung des viralen M-Proteins. Nicht zuletzt könnte eine Aktivierung von gegen das Virus gerichteten CD8<sup>+</sup>-Zellen erfolgen und die Bildung proinflammatorischer Zytokine abnehmen (Devaux et al. 2020).

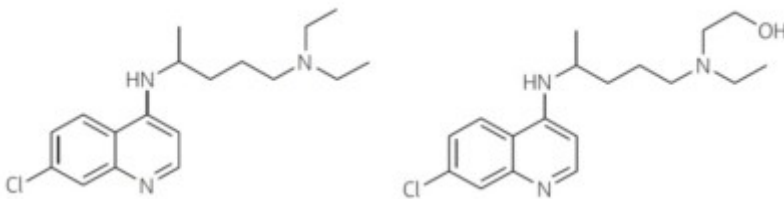
[Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 11:105938 \[Epub ahead of print\]](#)



**Schematische Darstellung der Replikation von SARS-CoV-2 und Angriffspunkte antiviraler Wirkstoffe**

[SARS CoV-2 Replikation Wirkstoffe 26März\[...\]](#)

PDF-Dokument [194.7 KB]



**Strukturformeln der 4-Aminochinoline Chloroquin (links) und Hydroxychloroquin**