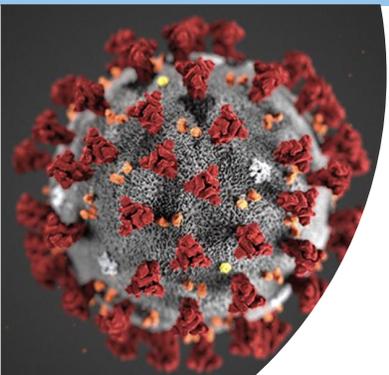


COVID-19: Update Therapie



Jochen Schneider
Innere Medizin II
Klinikum rechts der Isar

12.10.2022

Offenlegung von Interessenskonflikten

Referent Jochen Schneider

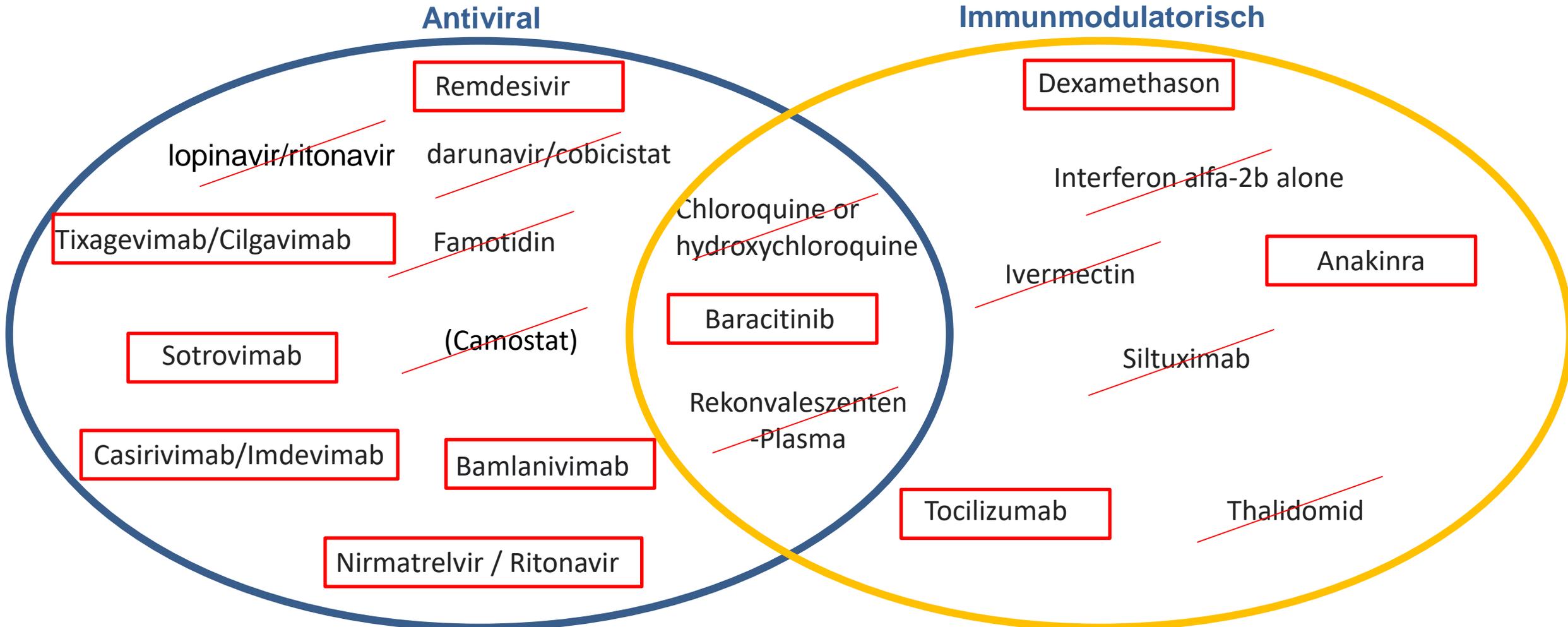
Förderungen: Deutsche Forschungsgesellschaft (DFG), Else Kröner-Fresenius-Stiftung (EKFS), TUM International Graduate School of Science and Engineering Innovation programme (IGSSE), Central Innovation Programme for small and medium-sized enterprises (ZIM), CAPNETZ

Beratendes Komitee: -

Referententätigkeit: Abbvie, Dr. Falk Pharma GmbH, Gilead, MSD

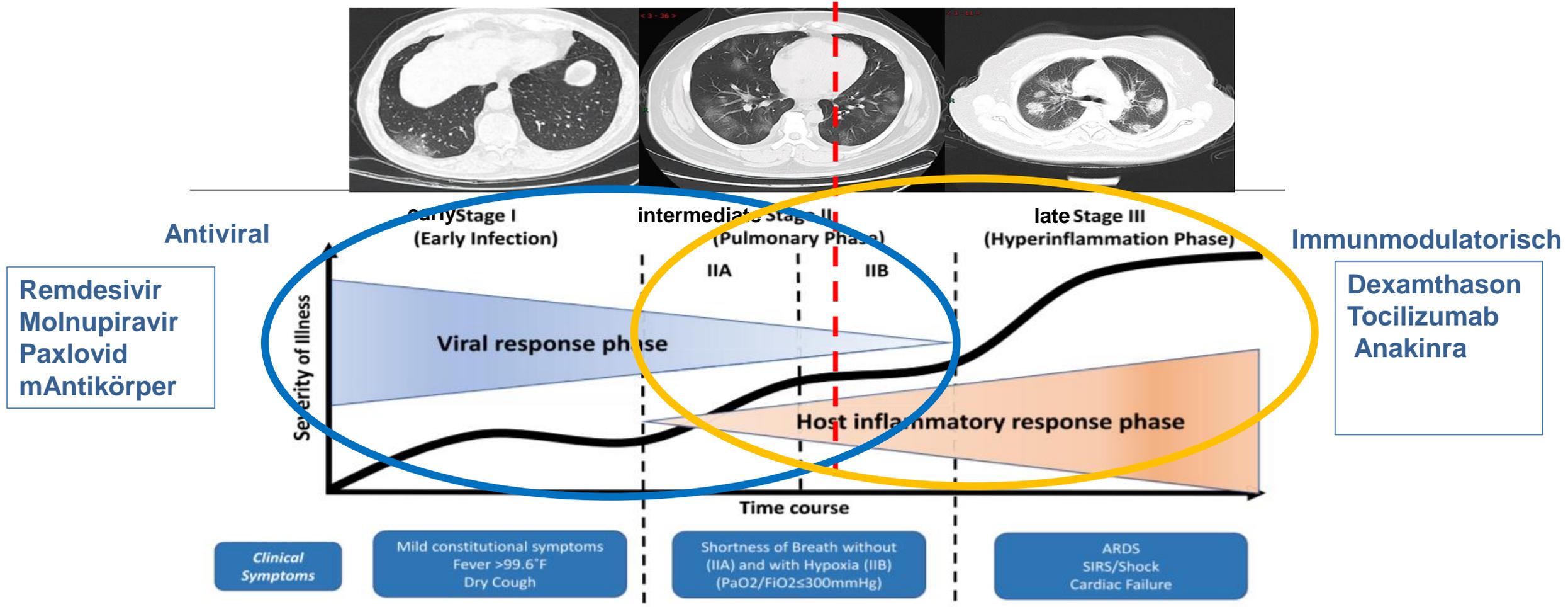
Angestellung: Technische Universität München (TUM), Klinikum rechts der Isar

Therapieansätze bei COVID 19 zur Diskussion



COVID 19: Klinischer Verlauf

Zeitpunkt der Hospitalisierung wegen COVID 19



COVID 19 Stadiumabhängiger Therapieeffekt

Leitlinie Therapieempfehlung nach O₂ Bedarf

COVID-19 Frühphase WHO 2-3 bzw. 4*	(Wegen COVID-19) hospitalisiert ohne O ₂ -Bedarf WHO Skala 4*	Niedrigfluss O ₂ WHO Skala 5	Hochfluss O ₂ NIV/CPAP WHO Skala 6	Invasive Beatmung WHO Skala 7-9
Nirmatrelvir/Ritonavir Symptome ≤ 5 Tage + Risikofaktoren „kann“ (offen)	Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)			
Monoklonale Antikörper Remdesivir Symptome ≤ 7 Tage + Risikofaktoren „kann“ (offen)	„Weder für noch gegen“ (Datenlage widersprüchlich)			Remdesivir „soll nicht“ (stark)
Molnupiravir[§] Symptome ≤ 5 Tage + Risikofaktoren „kann“ (offen)	Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)			
Dexamethason „soll nicht“ (stark)		Dexamethason „soll“ (stark)		
Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)		+ Baricitinib „sollte“ (schwach)		Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)
Tocilizumab „sollte nicht“ (schwach)			oder + Tocilizumab Bei rasch progredientem Verlauf Nicht in Kombination mit Baricitinib! „sollte“ (schwach)	Tocilizumab „sollte nicht“ (schwach)

Interaktive Orientierungshilfe für Ärztinnen und Ärzte

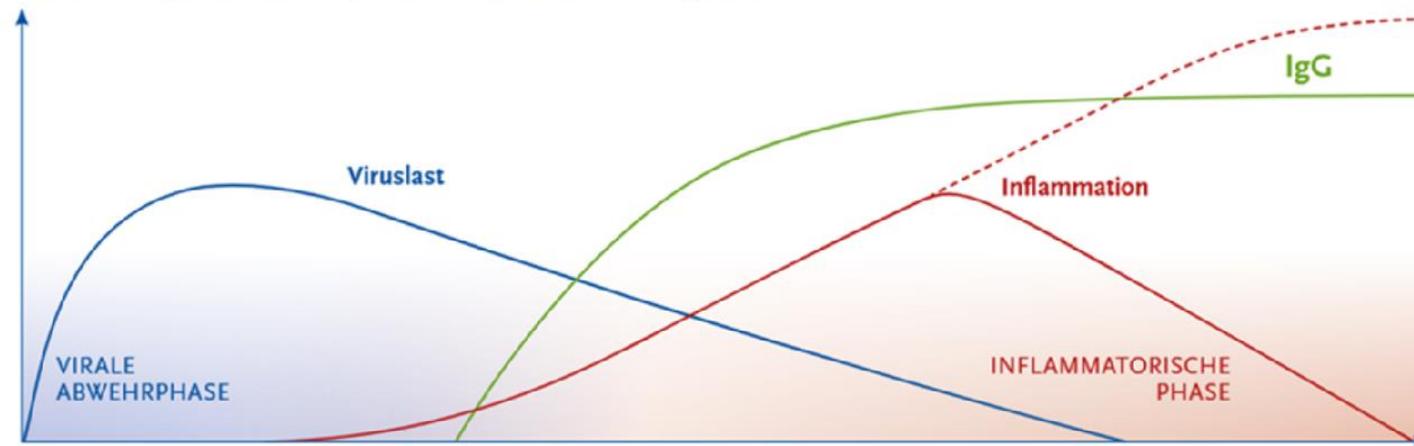


DGIIN

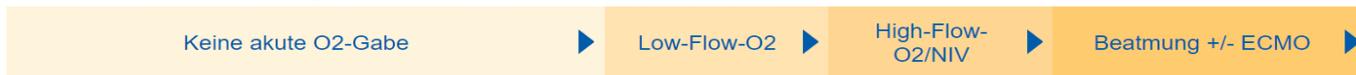
Deutsche Gesellschaft für
Internistische Intensivmedizin
und Notfallmedizin

Therapieempfehlungen nach Erkrankungsphase

Klicken Sie einen der unten aufgeführten Buttons an, um zu beginnen.



Zeit nach Infektion: Dauer und Übergänge in weitere Schweregrade verlaufen individuell



Informationen zu einzelnen Substanzen

[Medikamentenliste einblenden](#)

Prophylaxe (es liegt keine SARS-CoV-2-Infektion vor)

[Prä-Expositionsprophylaxe \(PrEP\)](#)

DGIIN: Interaktive Orientierungshilfe für COVID-19-Therapieoptionen gestartet

Low-Flow-O2, High-Flow-O2/NIV

(aufgrund von COVID-19-Pneumonie)

Dexamethason | | | ▶ + Thromboembolieprophylaxe / Antikoagulation ▶

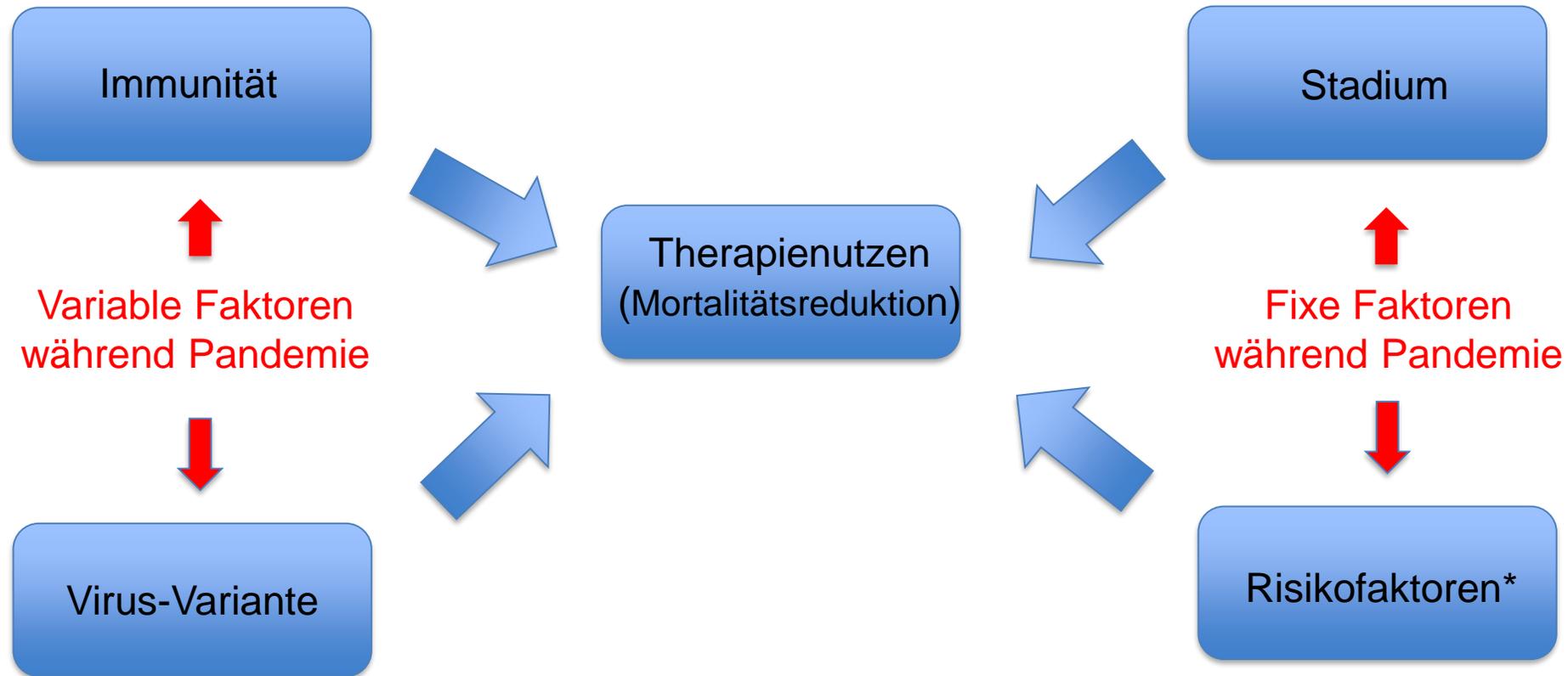
[Expertenmeinung Max. 7 Tage nach Symptombeginn oder nachgewiesene Seronegativität?](#) ▶

COVID-19-Pneumonie mit dynamischer Verschlechterung und CRP \geq 75 mg/l?

[Ja](#) ▶

[Nein](#) ▶

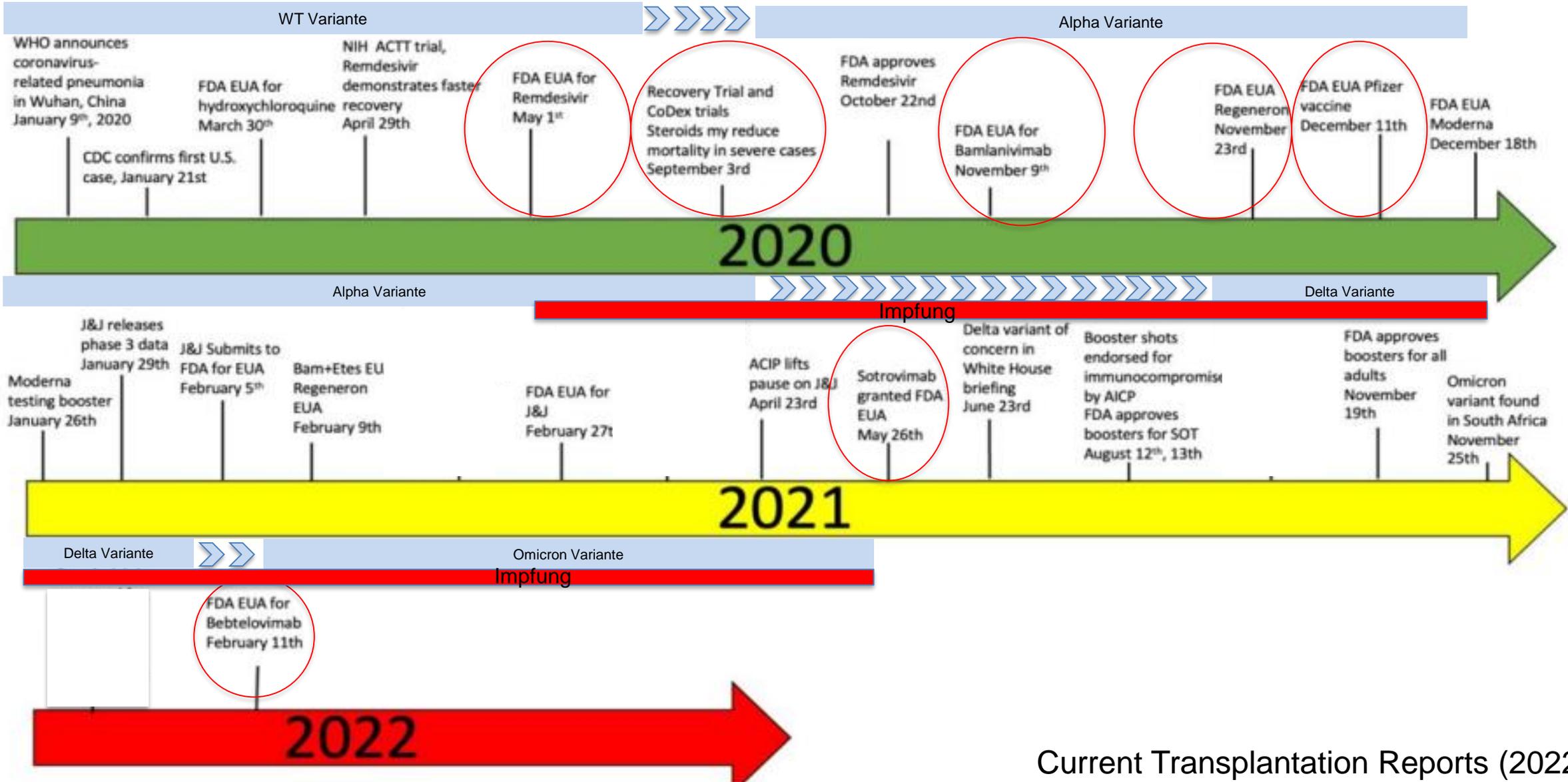
Einflussfaktoren auf den Nutzen von COVID 19 Medikamente



Risikofaktoren für schweren COVID 19 Verlauf*:

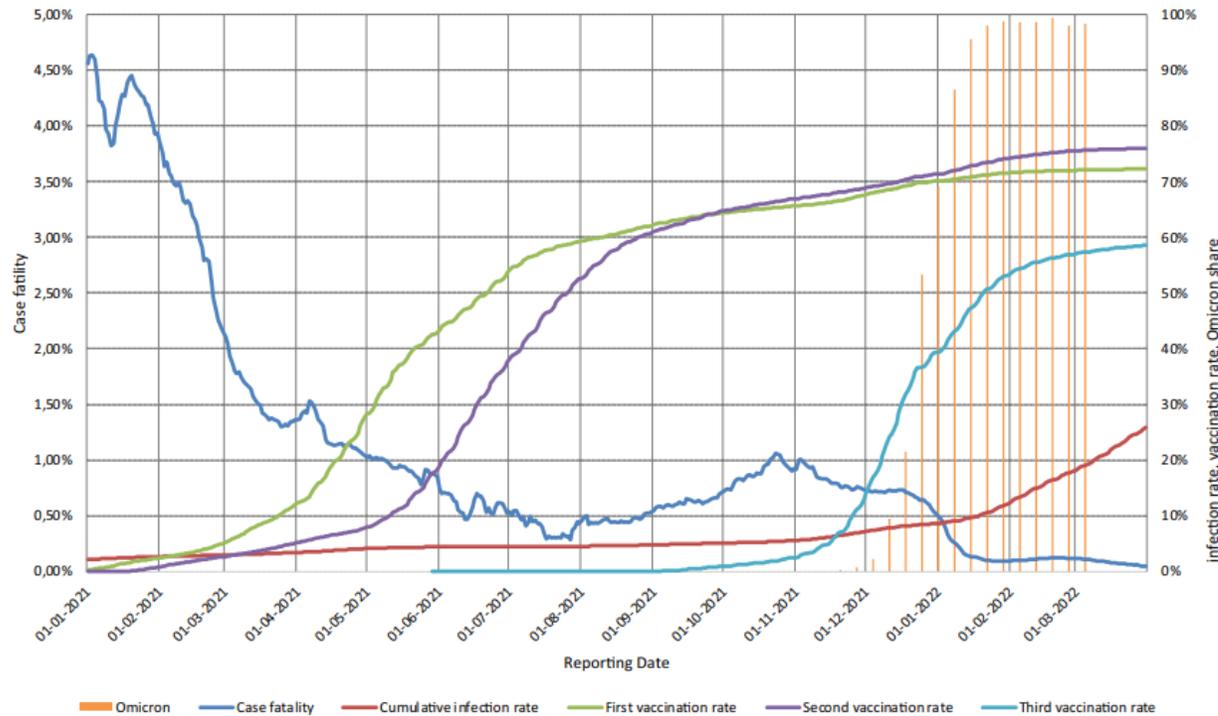
adipöse (BMI>30) Menschen, Schwangere, Personen mit Down-Syndrom, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, chronische Lungenerkrankungen, chronische Leber- und Nierenerkrankungen, neurologische und psychiatrische Erkrankungen, Diabetes mellitus, Krebserkrankung sowie Patienten mit geschwächtem Immunsystem.

COVID 19 Timeline: Pandemie und Therapieansätze



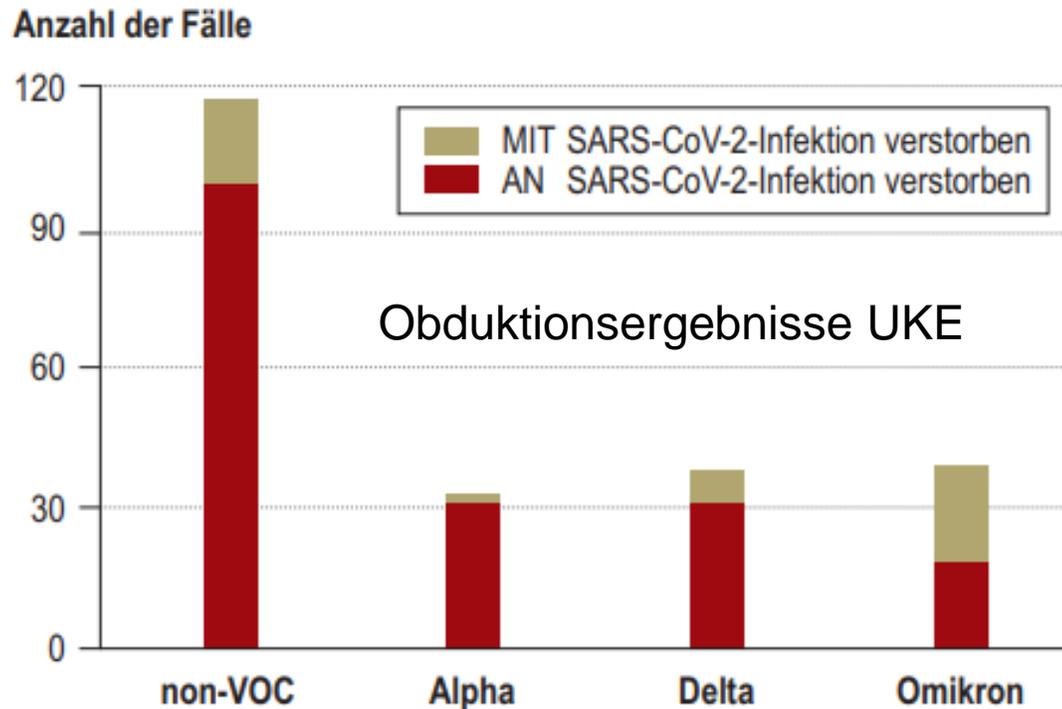
Einflussfaktoren Virusvariante & Impfung auf die Mortalität

Overview of Case fatality, Infection rate, Vaccination rate, Omicron share in Germany (Jan 01, 2021 - March 31, 2022)

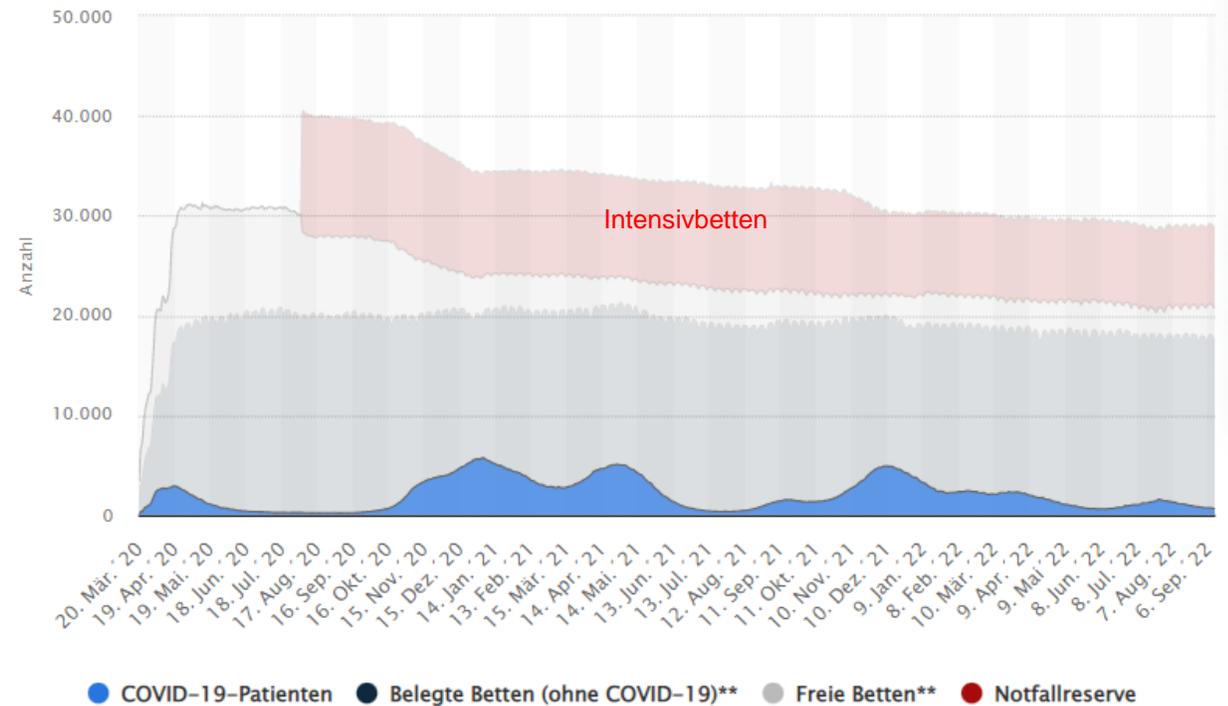


Auswirkung von SARS-CoV-2-Virusvariante und Impfstatus

Auf die kausale Todesursache



Auf die Verlaufsschwere

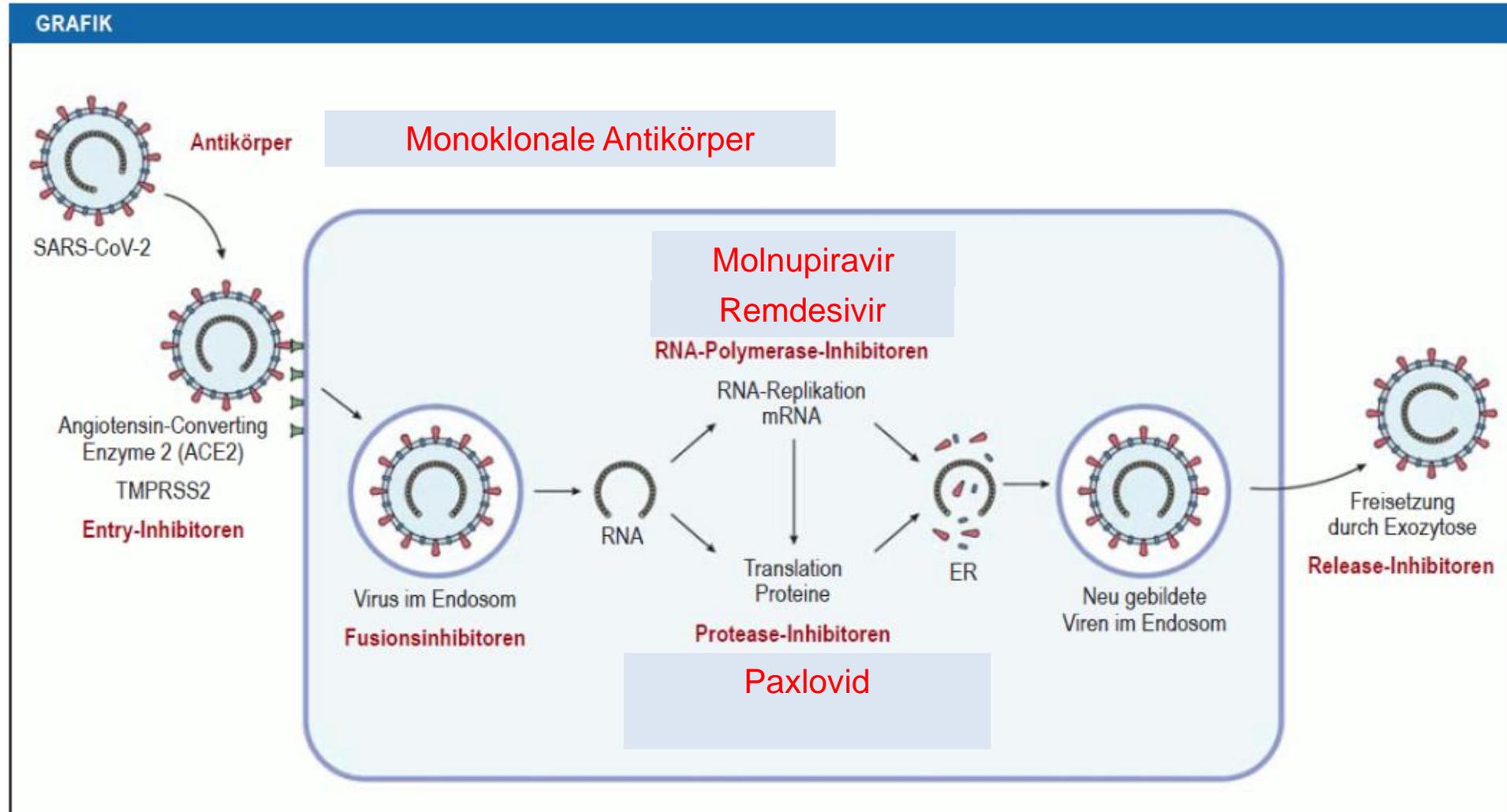


Omikron: Anteil Tod mit COVID 19 höher als Tod wegen COVID 19

COVID 19 Stadiumabhängiger Therapieeffekt

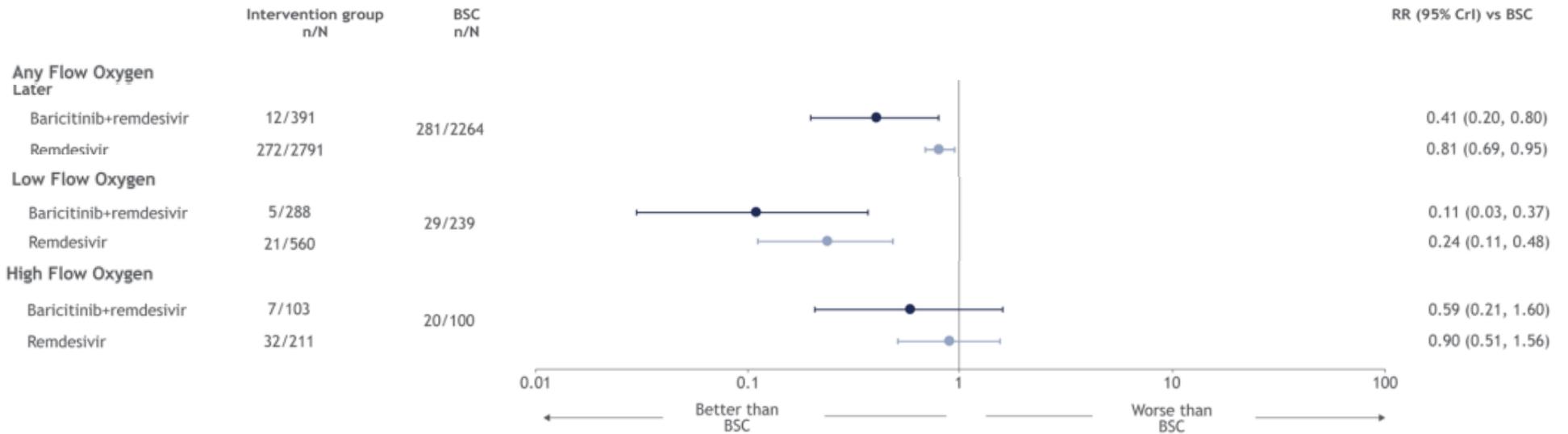
COVID-19 Frühphase WHO 2-3 bzw. 4*	(Wegen COVID-19) hospitalisiert ohne O ₂ -Bedarf WHO Skala 4*	Niedrigfluss O ₂ WHO Skala 5	Hochfluss O ₂ NIV/CPAP WHO Skala 6	Invasive Beatmung WHO Skala 7-9
Nirmatrelvir/Ritonavir Symptome ≤ 5 Tage + Risikofaktoren „kann“ (offen)		Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)		
Monoklonale Antikörper Remdesivir Symptome ≤ 7 Tage + Risikofaktoren „kann“ (offen)		„Weder für noch gegen“ (Datenlage widersprüchlich)		Remdesivir „soll nicht“ (stark)
Molnupiravir[§] Symptome ≤ 5 Tage + Risikofaktoren „kann“ (offen)		Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)		
Dexamethason „soll nicht“ (stark)		Dexamethason „soll“ (stark)		
Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)		+ Baricitinib „sollte“ (schwach)		Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)
Tocilizumab „sollte nicht“ (schwach)		oder + Tocilizumab Bei rasch progredientem Verlauf Nicht in Kombination mit Baricitinib! „sollte“ (schwach)		Tocilizumab „sollte nicht“ (schwach)

SARS-CoV-2 –Therapeutischen Angriffspunkten (Frühtherapie)



Remdesivir bei COVID 19: Metaanalyse

Study	Treatment arm	Mortality	
		Early	Later
Any non-invasive oxygen flow			
ACTT-1 ⁸	RDV10+BSC	20/327	28/327
	BSC	38/301	45/301
ACTT-2 ⁹	RDV10	4/391	9/389
	BAR+RDV10	12/391	25/389
Hubei ³²	RDV10+BSC	15/153	22/158
	BSC	7/78	10/78
SOLIDARITY ¹⁰	RDV10+BSC	NR	192/1828
	BSC	NR	219/1811
Mahajan ²³	RD5	NR	5/34
	BSC	NR	3/36
SIMPLE-Mod-erate ²⁶	RDV10+BSC	0/24	0/24
	RDV5+BSC	0/31	0/31
	BSC	4/38	4/38
Low flow oxygen^b			
ACTT-1 ⁸	RDV10+BSC	7/232	9/232
	BSC	21/203	25/203
ACTT-2 ⁹	RDV10	3/288	5/288
	BAR+RDV10	4/276	12/276
SIMPLE-Mod-erate ²⁶	RDV10+BSC	0/23	0/23
	RDV5+BSC	0/29	0/29
High flow oxygen^c			
ACTT-1 ⁸	RDV10+BSC	13/95	19/95
	BSC	17/98	20/98
ACTT-2 ⁹	RDV10	1/103	5/113
	BAR+RDV10	7/103	13/113
SIMPLE-Mod-erate ²⁶	RDV10+BSC	0/1	0/1
	RDV5+BSC	0/2	0/2
	BSC	0/2	0/2



Bei stationären Patienten profitieren Patienten im fortgeschrittenen Stadium nicht von Remdesivir (high-flow oxygen)

Remdesivir bei COVID 19: Frühtherapie

A Covid-19–Related Hospitalization or Death from Any Cause

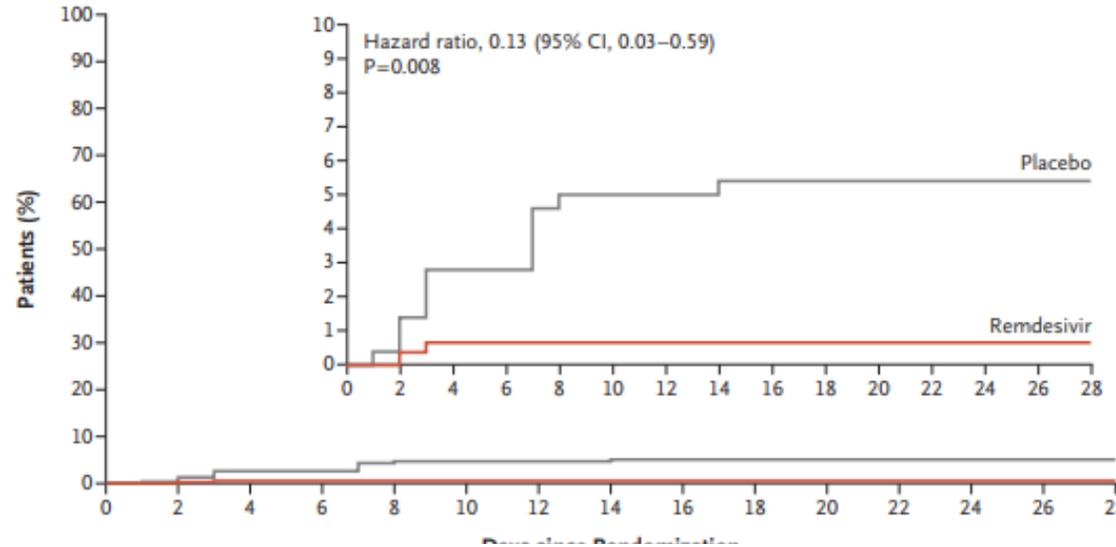


Table 2. Efficacy Calculated with the Use of a Cox Proportional-Hazards Model with Baseline Stratification Factors as Covariates.*

End Point	Remdesivir (N = 279)	Placebo (N = 283)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Primary efficacy end point				
Covid-19–related hospitalization or death from any cause by day 28 — no. (%)†	2 (0.7)	15 (5.3)	0.13 (0.03 to 0.59)	0.008
Secondary efficacy end points				
Covid-19–related hospitalization or death from any cause by day 14 — no. (%)	2 (0.7)	15 (5.3)	0.13 (0.03 to 0.59)	
Covid-19–related medically attended visit or death from any cause — no./total no. (%)‡				

Einschlusskriterien:

- Alter > 60 oder mind. 1 Risikofaktor für schweren Verlauf
- Symptombeginn < 7d vor Randomisierung

Ausschlusskriterien:

- vorherigen Impfung
- Hospitalisiert wegen COVID 19
- Vorherige antivirale Therapie

*Risk factors included hypertension, cardiovascular or cerebrovascular disease, diabetes mellitus, obesity (a body-mass index [BMI; the weight in kilograms divided by the square of the height in meters] of ≥ 30), immune compromise, chronic mild or moderate kidney disease, chronic liver disease, chronic lung disease, current cancer, or sickle cell disease

Studiendurchführung: Sep 2020-April 2021

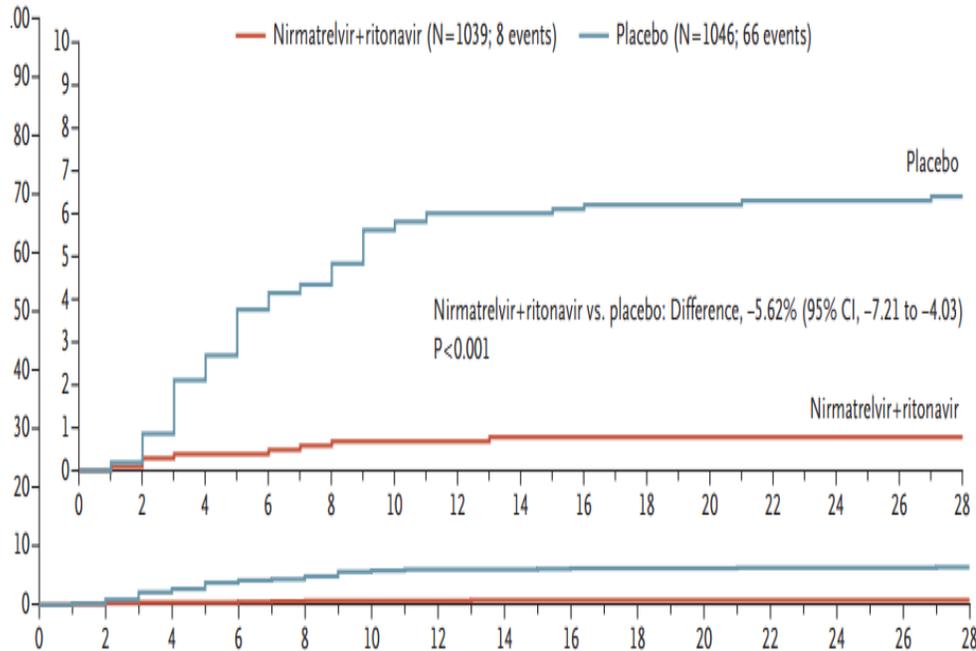
Virusvariante: Alpha

Primärer Endpunkt: Hospit./Tod

Absolute Risikoreduktion: 4,6%

NNT: 22

Nirmatrelvir/Ritonavir



Prävention eines schweren Verlaufs

Einschlusskriterien:

- mind. 1 Risikofaktor für schweren Verlauf
- Symptombeginn $\leq 5d$

Ausschlusskriterien:

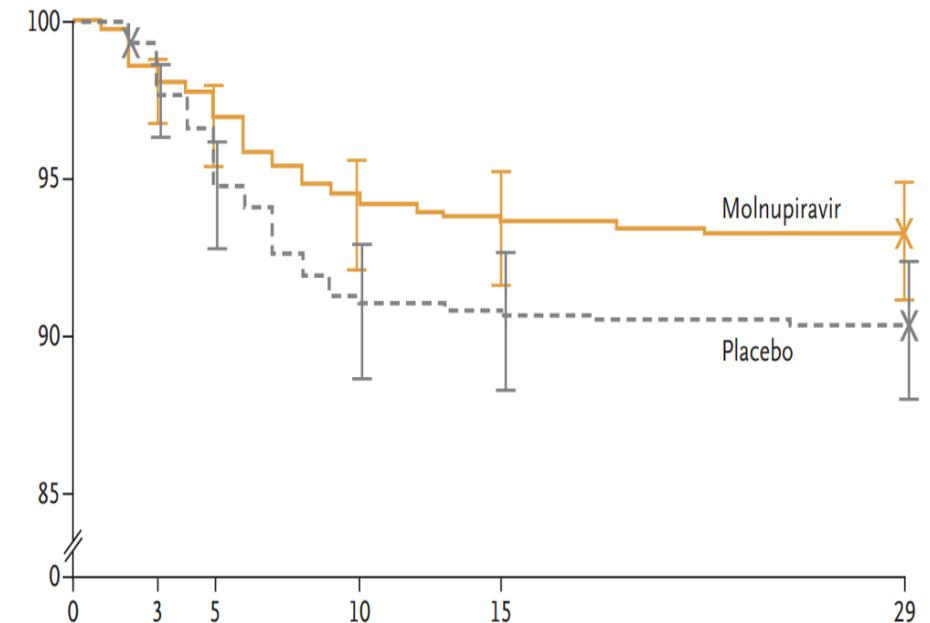
- vorherigen Impfung
- Hospitalisiert wegen COVID 19
- Vorherige antivirale Therapie

*

Studiendurchführung: July 2021-Dez 2021
 Virusvariante: Alpha/Delta
 Primärer Endpunkt: Hospitalisierung/Tod
 Absolute Risikoreduktion: ARR 5,3%
 NNT: 19

Cave: Medikamenteninteraktionen

Molnupiravir



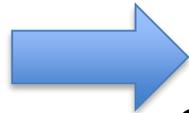
Studiendurchführung: Mai 2020- Nov 2021
 Virusvariante: Alpha/Delta
 Primärer Endpunkt: Hospitalisierung/Tod
 Absolute Risikoreduktion: ARR 2.9 %
 NNT: 35

Cave: möglicherweise teratogen

Nirmatrelvir/Ritonavir

Ritonavir

= pharmakologischer Booster durch CYP-3A4 Inhibition



Starke Interaktion mit anderen Medikamenten
 Cave: bei Ciclosporin, Tacrolimus oder Everolimus
 DOAKs,, Anstieg der Wirkspiegels

The screenshot shows the 'COVID-19 Drug Interactions' checker interface. It features a search bar for COVID Drugs (containing 'Pa') and Co-medications (containing 'ciclo'). A warning message states: 'If a drug is not listed below it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister.' The results table shows a strong interaction between Nirmatrelvir/ritonavir (5 days) and Ciclosporin (Cyclosporine), with a red button indicating 'Do Not Coadminister'.

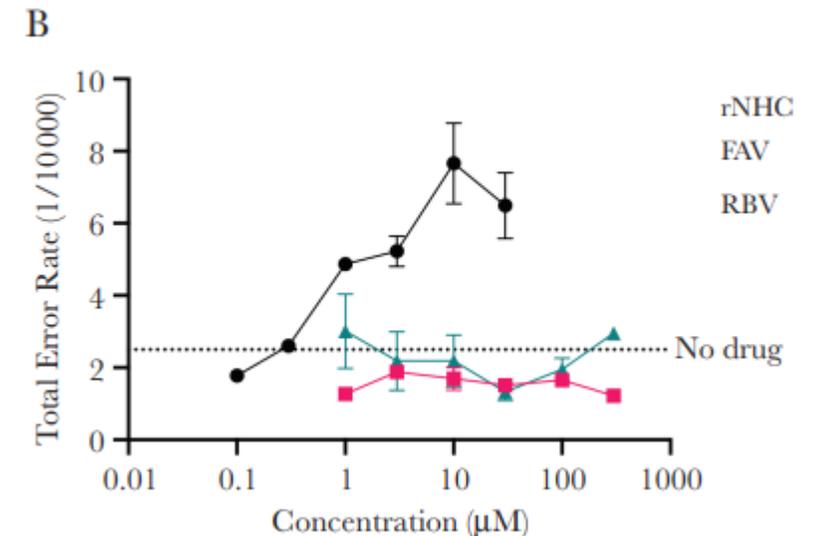
<https://www.covid19-druginteractions.org/checker>

Molnupiravir

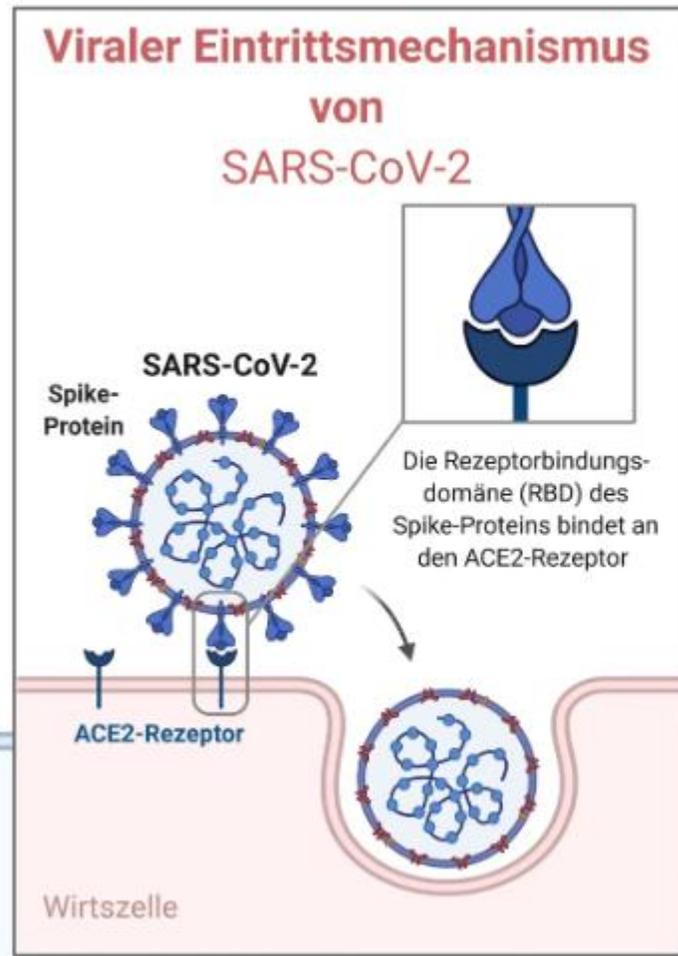
„β-d-N4 -hydroxycytidine Inhibits SARSCoV-2 Through Lethal Mutagenesis But Is Also Mutagenic To Mammalian Cells“

Teratogen in höheren Dosen im Tiermodell

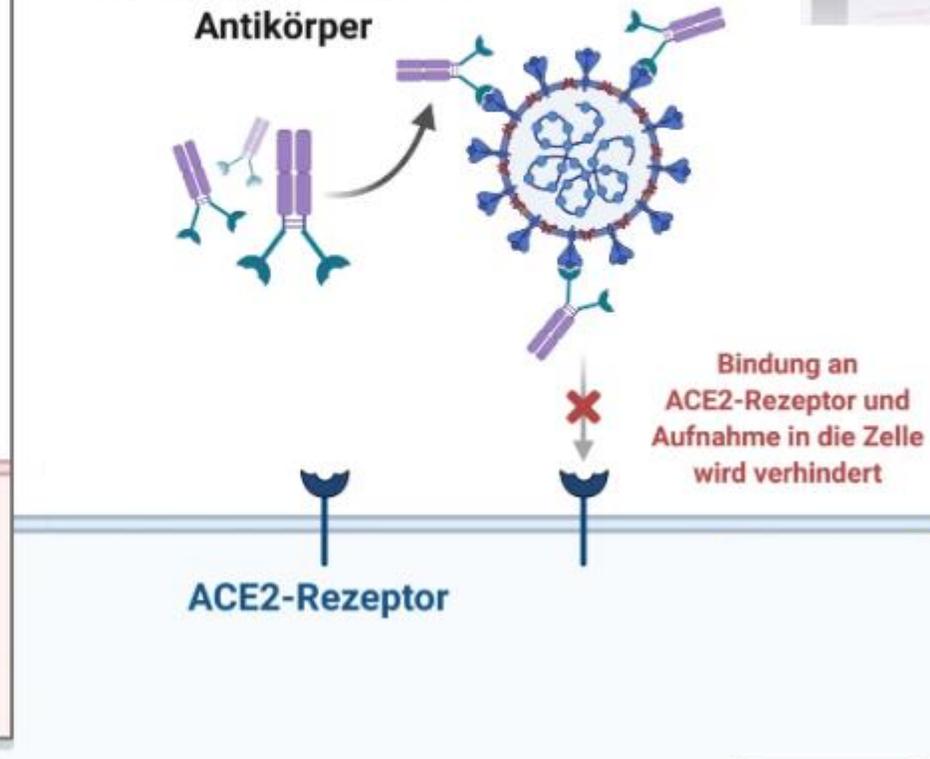
Cave: Frauen in gebärfähigem Alter



Monoklonale Antikörper zur Frühtherapie: Wirkprinzip



Gegen Spike gerichtete Antikörper



Sotrovimab

Table 2. Efficacy Outcomes through Day 29 (Intention-to-Treat Population).*

Outcome	Sotrovimab (N = 291)	Placebo (N = 292)
Primary outcome		
Hospitalization for >24 hr for any cause or death from any cause — no. (%)	3 (1)	21 (7)
Hospitalization for >24 hr for any cause	3 (1)	21 (7)
Death from any cause	0	1 (<1)†
Alive and not hospitalized — no. (%)	284 (98)	270 (92)
Data missing — no. (%)		
All patients with missing data	4 (1)	1 (<1)
Patients with missing data because of withdrawal of consent before receipt of sotrovimab or placebo	3 (1)	1 (<1)
Relative risk reduction (97.24% CI)	85 (44–96)	—
P value	0.002	—

Einschlusskriterien:

- mind. 1 Risikofaktor für schweren Verlauf
- Symptombeginn ≤ 5d

Ausschlusskriterien:

- vorherigen Impfung
- Hospitalisiert wegen COVID 19
- Vorherige antivirale Therapie *

Studiendurchführung: July 2021-Dez 2021

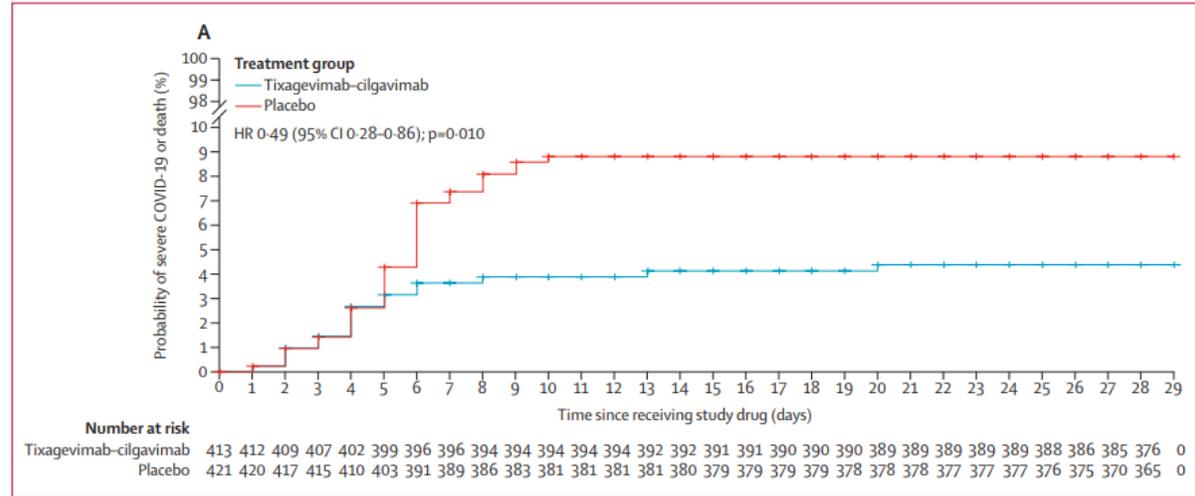
Virusvariante: Alpha/Delta

Primärer Endpunkt: Hospitalisierung/Tod

Absolute Risikoreduktion: ARR 5,3%

NNT: 19

Euvusheld



Studiendurchführung: Jan 21-JUL 21

Virusvariante: Alpha/Delta

Primärer Endpunkt: Hospit./Tod

Absolute Risikoreduktion: ARR 4,5%

NNT: 22

Einschlusskriterien:

- > 18 Jahre
- Symptombeginn ≤ 7d
- Pos- PCR ≤ 3d

Ausschlusskriterien:

- vorherigen Impfung
- Hospitalisiert wegen COVID 19
- Vorherige antivirale Therapie *

Wirksamkeit der antiviralen Frühtherapie gegen Omicron ?

Antivirale Frühtherapie (Remdesivir, Paxlovid, Molnupiravir monoklonale Antikörper)

Problem bei Zulassungsstudien:

- WT, Alpha, Delta-Varianten
- Ausschluss geimpfte Patienten





Entdecken

⚙ Einstellungen

Interventionsarm: 0,25 % Mortalität
 Kontrollarm: 1 % Mortalität

Relative Risikoreduktion (RRR)
 $1 - 0,25/1 = 75\%$

Absolute Risikoreduktion:
 $1 - 0,25 = 0,75\%$

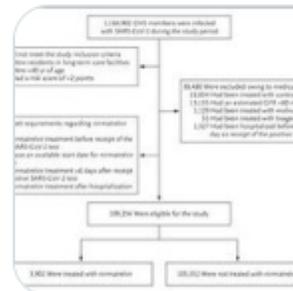
Number needed to treat (NNT)
 $1/ARR = 133$

← Tweet



Prof. Karl Lauterbach ✓
 @Karl_Lauterbach

In Israel zeigt Paxlovid bei Ü65 Senkung der Krankenhauseinweisungen von 75%. Auch bei Geimpften ähnlich wirksam. Wenn Paxlovid im Herbst schnell und gezielt eingesetzt wird kann es erheblich dazu beitragen, dass Krankenhäuser nicht überlastet werden



nejm.org

Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the ...
 Original Article from The New England Journal of Medicine —
 Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the ...

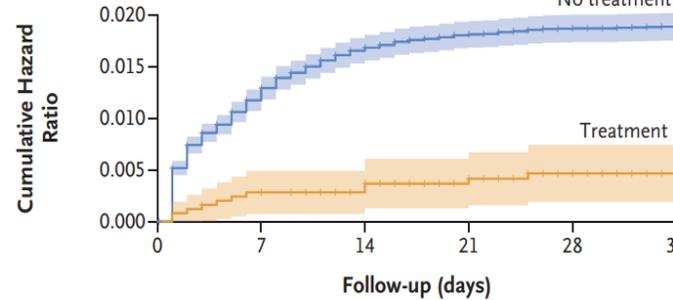
6:57 nachm. · 3. Sep. 2022 · Twitter for iPhone

ORIGINAL ARTICLE

Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge

Ronen Arbel, Ph.D., Yael Wolff Sagy, Ph.D., Moshe Hoshen, Ph.D.,

A Patients ≥65 Yr of Age



B Patients 40–64 Yr of Age

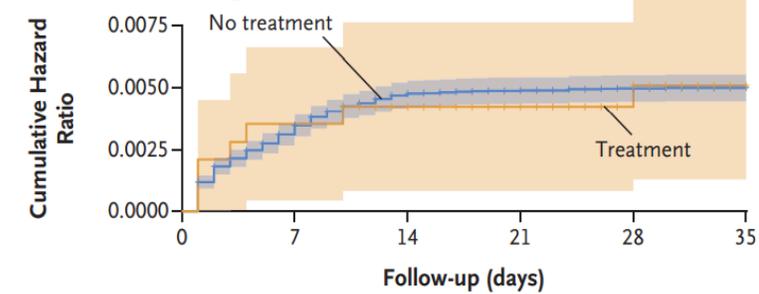


Table 3. Hazard Ratios for Hospitalization Due to Covid-19, According to Immunity Status and Age Group.

Variable	All Patients		Patients without Previous Immunity		Patients with Previous Immunity	
	40–64 yr (N=66,433)	≥65 yr (N=42,821)	40–64 yr (N=20,555)	≥65 yr (N=3318)	40–64 yr (N=45,878)	≥65 yr (N=39,503)
Hazard ratio for hospitalization (95% CI)	0.74 (0.35 to 1.58)	0.27 (0.15 to 0.49)	0.23 (0.03 to 1.67)	0.15 (0.04 to 0.60)	0.74 (0.50 to 2.58)	0.32 (0.17 to 0.63)

Vor allem Pat > 65 Jahre ohne vorherige Immunität profitieren von Paxlovid

Klinischer Benefit ≥ 65J

Primärer Endpunkt
 ARR 1,35%, NNT: 74
 RRR: 75%
 HR: 0.27; CI-95% (0.15-0.49)
Sekundärer Endpunkt
 ARR: 0,31%, NNT: 322
 HR: 0.21; CI-95%(0.05-0.82)

kein Klinischer Benefit < 65J

Primärer Endpunkt
 ARR: - %, NNT: -
 RRR: -
 HR: 0.74; CI-95% (0.35-1.58)
Sekundärer Endpunkt
 ARR: - %, NNT: -
 HR: 1.32; CI-95% (0.16-10.75)

Studiendurchführung: Jan 2022-März 2022

Virusvariante: Omicron

Land: Israel

Studiendesign: retrospektiv

Studienpopulation: amb. Patienten mit

Risikofaktoren für schweren Verlauf:

- n= 109.254 (total), davon 3902 mit Paxlovid
- n= 23873 ohne Immunität
- n= 85381 mit Immunität

Primärer Endpunkt: Hospitalisierung

Sekundärer Endpunkt: Tod



Preprints are preliminary reports that have not undergone peer review.
They should not be considered conclusive, used to inform clinical practice,
or referenced by the media as validated information.

Molnupiravir Use and Severe Covid-19 Outcomes During the Omicron Surge

Studiendurchführung: Jan 2022-März 2022

Virusvariante: Omicron

Land: Israel

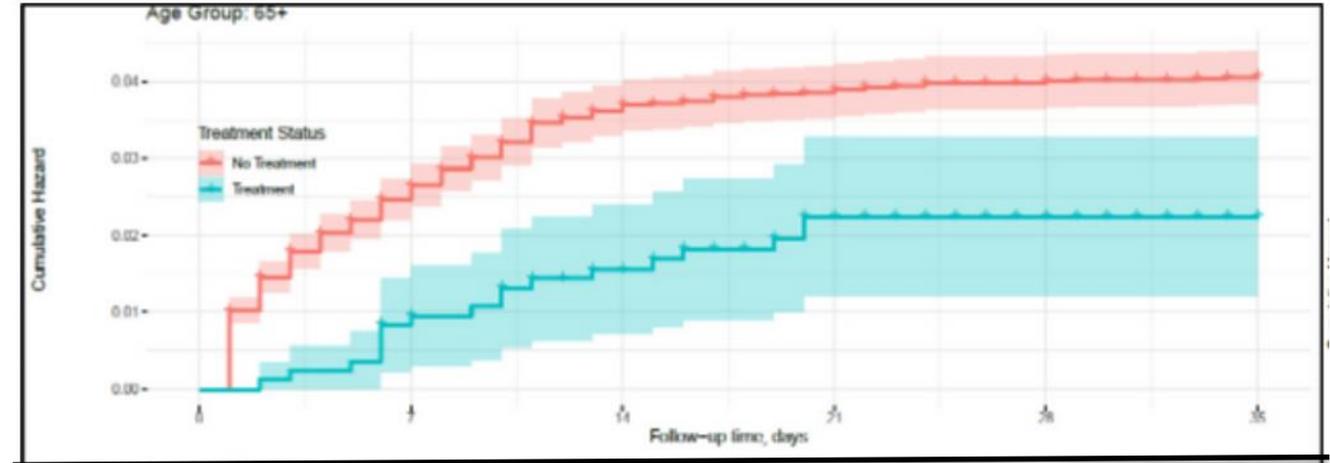
Studiendesign: retrospektiv

Studienpopulation: amb. Patienten mit Risikofaktoren für schweren Verlauf:

- n= 19.868 (total), davon 1,069 mit Molnupiravir

• **Primärer Endpunkt:** Hospitalisierung

Sekundärer Endpunkt: Tod



Klinischer Benefit $\geq 65J$

Primärer Endpunkt

ARR 1,65%, NNT: 61

RRR: 56%

HR: 0.55; CI-95% (0.34-0.88)

Sekundärer Endpunkt

ARR: 0,60%, NNT: 166

HR: 0.26; CI-95%(0.10-0.73)

kein Klinischer Benefit $< 65J$

Primärer Endpunkt

ARR: - %, NNT: -

RRR: -

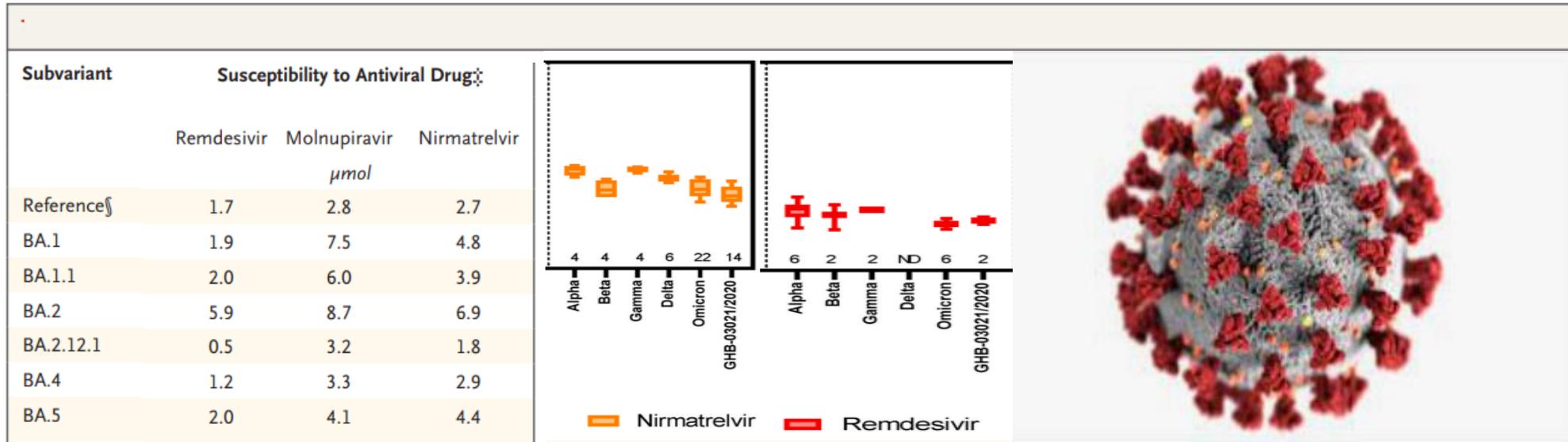
HR: 1.80; CI-95% (0.86-3.77)

Sekundärer Endpunkt

ARR: - %, NNT: -

HR: 12.82; CI-95% (3.41-48.17))

Wirksamkeit antiviraler Medikamente in Abhängigkeit von der Variante



* The antibodies that were used in this analysis are listed by their commercial names for readability although they were produced in the authors' laboratories in their generic formulations.

Omicron subvariants of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) are listed according to the World Health Organization labels for the Pango lineage.

[†] Individual monoclonal antibodies were tested at a starting concentration of 50,000 ng per milliliter on 50% focus reduction neutralization testing. The monoclonal antibody combinations were tested at a starting concentration of 10,000 ng per milliliter for each antibody.

[‡] The susceptibility to antiviral drugs was measured as the 50% inhibitory concentration of the mean micromole value of triplicate reactions. GS-441524 is the main metabolite of remdesivir and EIDD-1931 is the active form of molnupiravir, both of which are RNA-dependent RNA polymerase inhibitors. Nirmatrelvir (PF-07321332) is a protease inhibitor.

[§] The reference strain was SARS-CoV-2/UT-NC002-1T/Human/2020/Tokyo.

COVID 19 Virusevolution nimmt keinen Einfluss die Wirksamkeit von Protaseinhibitoren oder Nukleosidanaloga

Wirksamkeit monoklonaler Antikörper gegen Omicron

	wirksam
	nicht wirksam
	wahrscheinlich reduzierte Wirksamkeit
	keine Daten

BA.5 wirksam

	WT	B.1.1.7 Alpha	B.1.351 Beta	P1 (B.1.1.28.1) Gamma	B.1.617.2 Delta	B.1.1.529 Omicron BA.1	B.1.1.529 Omicron BA.2	B.1.1.529 Omicron BA.4/BA.5
Aminosäure-Austausche im Spike Protein								
Bamlanivimab**								
Etesevimab**								
Bamlanivimab/Etesevimab**								
Casirivimab**								
Imdevimab*								
Casirivimab/Imdevimab								
Regdanvimab**								
Sotrovimab								
Tixagevimab* (AZD8895)								
Cilgavimab* (AZD1061)								
Tixagevimab/Cilgavimab (AZD7442)								
Bebtelovimab**								

ough they were produced in the authors' laboratories in their generic formulations. According to the World Health Organization labels for the Pango lineage. 50% focus reduction neutralization testing. The monoclonal antibody combination cromole value of triplicate reactions. GS-441524 is the main metabolite of remdesivir. Nirmatrelvir (PF-07321332) is a protease inhibitor.

uss auf die Neutralisationseigenschaften von

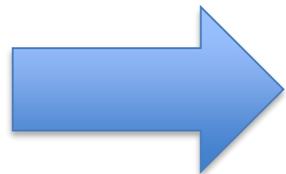
- Bebtelovimab:**
- Nicht in Deutschland verfügbar
- Tixagevimab + Cilgavimab (Evusheld):**
- keine klin. Daten für Omikron
- SARS-CoV-2-Prä-Expositionsprophylaxe (PrEP):**
- Stiko empfiehlt Tixagevimab + Cilgavimab 300/300mg (Cave: off Label Zulassung 150/150mg Tixagevimab + Cilgavimab)
- Indikation: Personen mit Immundefizienz (Immunschwäche), bei denen das Ausbleiben einer schützenden Immunantwort auch nach mehreren Impfstoffdosen zu erwarten ist
- SARS-CoV-2-Therapie (seit 09/2022 zugelassen):**
- Tixagevimab + Cilgavimab 300/300mg (nur zur ambulante Behandlung)

monoklonalen Antikörpern

Zusammenfassung

- Der klinischen Benefit der antiviralen Frühtherapie ist bei Omicron wahrscheinlich geringer als bei Alpha/Delta
- Omikron-Welle:
COVID assoziierte Morbidität und Letalität infolge geringer Pathogenität und gleichzeitig zunehmender Immunität der Bevölkerung deutlich geringer

Proteaseinhibitoren & Nukleosidanaloga	NNT bei Alpha/Delta	NNT bei Omicron
Remdesivir	22*	?
Nirmatrelvir/Ritonavir	19*	74 ** (322**)
Molnupiravir	35*	61**(166**)
Euvusheld	22*	Wirksam n. bei doppelter Dosis
Sotrovimab	19*	Keine Wirksamkeit
* Bei ungeimpften komb. Endpunkt Tod/Hosp.		
** Bei Pat ≥ 65 Jahren unabhängig vom Immustatus, primär Endpunkt: Hospitalisierung		
*** Bei Pat < 65 Jahren unabhängig vom Immustatus, primär Endpunkt: Hospitalisierung		



Bisherige Datenlage (eingeschränkt, retrospektiv)

Klinischer Benefit der antiviralen Frühtherapie bei Omicron wahrscheinlich am größten bei

- Alter > 65 Jahren
- Auch bei geimpften Personen positiver Effekt – größter Benefit bei ungeimpften Personen