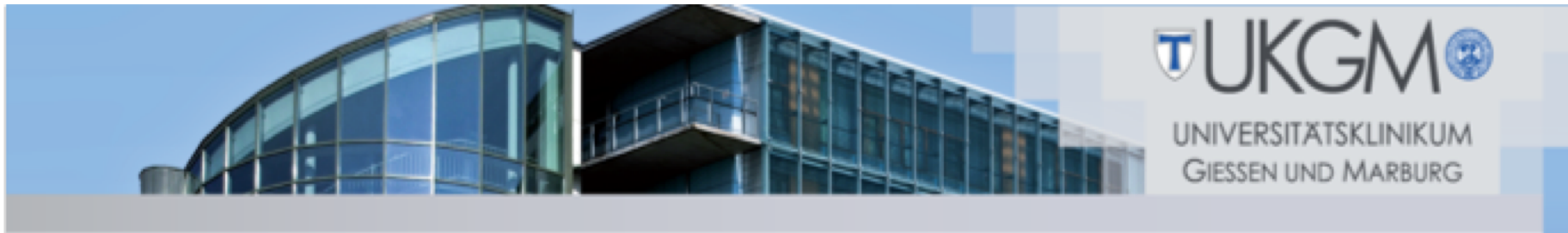


COVID-19-Therapien

Susanne Herold

Medizinische Klinik II für Pneumologie, Infektiologie, Nephrologie und
Internistische Intensivmedizin

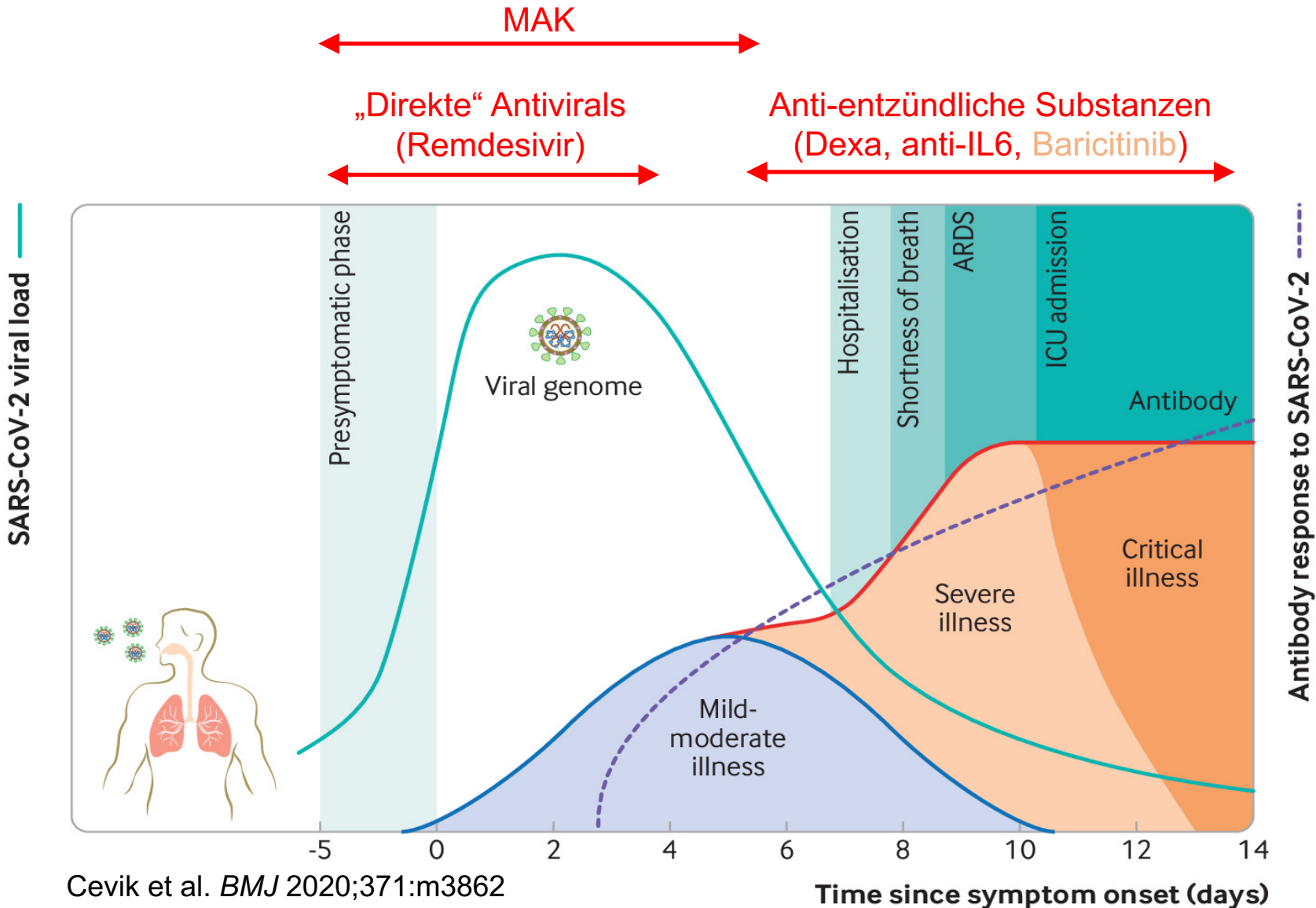
Universitätsklinikum Gießen und Marburg



Klinische Studien zu COVID-19 Medikamenten


- ca 800 Phase III klinische Studien im Kontext von COVID-19 (inkl Impfstudien; clinicaltrials.gov)
- zumeist „re-purposing“ Ansätze

COVID-19: Notwendigkeit einer Stadien-adaptierten Therapie



Aktuelle Therapieempfehlungen (S3-Leitlinie/STAKOB/COVRIIN/Konsens FG)

→ Gerinnungshemmung

→ **Dexamethason (Kortikosteroide):** Empfehlung mit hohem Evidenzgrad 

- Indikation: O2-pflichtig und Symptome mdst über 7 Tage
- iv oder po, über 10 Tage
- Senkung der 28d-Mortalität, am stärkste bei Patienten mit invasiver Beatmung, bzw längerem Erkrankungsverlauf
- bisher unklare Auswirkung auf die antivirale Immunabwehr
- Studien: RECOVERY, REMAP-CAP, CoDEX, ua

- Horby P. et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. The New England journal of medicine. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2021436
- Tomazini BM. Et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. Jama. 2020. doi:10.1001/jama.2020.17021
- Edalatifard M. et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. The European respiratory journal. 2020;56(6). doi:10.1183/13993003.02808-2020
- Dequin PF. et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. Jama. 2020. doi:10.1001/jama.2020.16761
- Jeronimo CMP. et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2020. doi:10.1093/cid/ciaa1177
- Angus DC et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. Jama. 2020;324(13):1317-29. doi:10.1001/jama.2020.17022

Aktuelle Therapieempfehlungen (S3-Leitlinie/STAKOB/COVRIIN/Konsens FG)

IL-6 Rezeptor Blocker (Tocilizumab, Sarilumab): Empfehlung mit niedrigem Evidenzgrad bei heterogener Studienlage

- **in Kombination mit Dexamethason** bei:
 - Progress der COVID-19-Pneumonie mit Sauerstoffpflichtigkeit
 - Patienten mit ausgeprägter pulmonaler Hyperinflammation (CRP ≥ 75 mg/l + Milchglasinfiltrate bds. (CT))
- **und:**
 - schneller Zunahme des O₂-Bedarfs bei Low-Flow-O₂-Therapie trotz Dexamethason
 - Progress zu NIV/High-Flow-O₂
 - Intubationsindikation bereits bei stationärer Aufnahme (sowie bis max. 24h nach primärer Intubation)
- In Studien, die einen Benefit zeigten, wurden IL-6RA frühzeitig, (im Median 2 Tage) nach Auftreten der oben genannten Kriterien verabreicht
- Kein Einsatz in späteren Krankheitsphasen bei protrahierten Verläufen ohne Zeichen einer Hyperinflammation
- Kein Einsatz als Ultima Ratio kurz vor drohender Intubation, nach längerer NIV/Highflow Therapie >48h
- Cave Immunsupprimierte

Randomisiert, verblindet, placebo-kontrolliert: EMPACTA, BACC Bay Toci, COVACTA
Open-label randomisiert: RECOVERY, REMAP-CAP, TOCIBRAS

Aktuelle Therapieempfehlungen (S3-Leitlinie/STAKOB/COVRIIN/Konsens FG)

IL-6 Rezeptor Blocker (Tocilizumab, Sarilumab): Empfehlung mit niedrigem Evidenzgrad

- RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Pessoa-Amorim G et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*: 2021; 397:1637-45.
- Salama C, Han J, Yau L et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*: 2021;384:20-30.
- Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*: 2020; 383:2333-2344.
- Rosas IO, Bräu N, Waters M et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with COVID-19 Pneumonia. *medRxiv preprint*: <https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183442> (last accessed on 11 May 2021)
- The REMAP-CAP Investigators, Gordon AC et al.: Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*: 2021; 384:1491-1502
- Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomized controlled trial. *BMJ*: 2021; 372:n84.
- Mariette X, Hermine O, Tharaux PL et al.: Effectiveness of Tocilizumab in Patients Hospitalized With COVID-19: A Follow-up of the CORIMUNO-TOCI-1 Randomized Clinical Trial: Research Letter. *JAMA*: 2021. <https://doi:10.1001/jamainternmed.2021.2209>.

Aktuelle Therapieempfehlungen (S3-Leitlinie/STAKOB/COVRIIN/Konsens FG)

Remdesivir:

Derzeit in D keine Empfehlung für oder gegen die Therapie; WHO hat Therapieempfehlung zurückgezogen

- **Möglichst frühzeitige** Indikationsstellung bei Pneumonie mit **O2-Pflichtigkeit**, optimal **bis 5-7 Tage nach Symptombeginn**, danach nur in ausgewählten Fällen
- Wahrscheinlich größter Benefit früh nach Infektion (ambulantes Setting)
- **Keine Empfehlung** für den Einsatz bei Patienten **ohne O2-Bedarf**, in der **späteren Erkrankungsphase** sowie bei Patienten mit **mechanischer Beatmung (inkl. ECMO)**
- Cave **Leber-/Nierentoxizität**

Datenlage:

- Verkürzung der Krankheitsdauer um 33 %², jedoch kein Einfluss auf die Hospitalisierungsdauer
- kein Einfluss auf Mortalität nach 28 Tagen
- Benefit bei low-flow Sauerstoffpflichtigkeit, jedoch nicht bei invasiver Beatmung und/ oder ECMO sowie bei Therapiebeginn < 10 Tage nach Symptombeginn, ein späterer Einsatz kann sogar nachteilig sein

- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al.: Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. NEJM 2020; 383: 1813–26.
- WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, et al.: Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. N Engl J Med. 2020 Dec 2. doi: 10.1056/NEJMoa2023184.
- Wang Y, Zhang D, Du G, et al.: Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet, 2020. 395(10236): p. 1569-1578.
- Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al.: Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2020; 324 (11): 1048-57.

Aktuelle Therapieempfehlungen (S3-Leitlinie/STAKOB/COVRIIN/Konsens FG)

(Bisher) keine Therapieempfehlung:

Baricitinib

Budesonid inalativ

IL1 Rezeptor Antagonisten

.....

Aktuelle Therapieempfehlungen (S3-Leitlinie/STAKOB/COVRIIN/Konsens FG)

Neues zur **passiven Immunisierung** (monoklonale anti-S Antikörper):
weiterhin off-label,

- REGN-CoV2 (Casirivimab + Imdevimab), Bamlanivimab, Etesevimab
- **Ambulante Patienten oder Hospitalisierung unabhängig von COVID-19:**
Positive SARS-CoV-2- **PCR \leq 3 Tage** + keine/milde/moderate **Symptome \leq 7 Tage (KEIN O2-Bedarf!) + Risikofaktoren**
für einen schweren Verlauf (z.B. Alter \geq 50 Jahre und/oder Vorerkrankungen; analog der STIKO-Impfempfehlungen):
Regeneron oder
Oder
Bamlanivimab / Etesevimab NUR in Kombination (Mutationsanalyse), bei der Wahl der mAB sollte die aktuelle
epidemiologische Lage berücksichtigt werden
- **Patienten hospitalisiert wg. COVID-19:**
Low-Flow-O2 + COVID-19-assoziierte Symptome \leq 7 Tage:
Regeneron einmalig nach Abnahme von Anti-Spike-IgG (zeitabhängiger Effekt, Serologie-Ergebnis nicht abwarten)
(bei längerem Verlauf nur bei neg AK-Ergebnis, unabhängig vom Impfstatus)

Aktuelle Therapieempfehlungen (S3-Leitlinie/STAKOB/COVRIIN/Konsens FG)

Datenlage:

Randomisierte Studien **bei ambulanten COVID-19-Patienten:**

Schnelle Reduktion der Viruslast, Reduktion der Notwendigkeit medizinischer Versorgung

Randomisierte Open Label Studien **bei hospitalisierten COVID-19-Patienten:**

RECOVERY: Hospitalisierte COVID-19-Patienten n=9785 (Einschluss von O2-pflichtigen und NIV-pflichtigen Patienten, Anteil der IV*-pflichtigen Patienten 6% an Gesamtkohorte): **Regeneron + SOC vs. SOC** (94% erhielten Glukokortikoide): Reduktion der 28-Tage Mortalität, Reduktion der Progression zu NIV/IV, Verkürzung der Hospitalisierungszeit **aber NUR bei SARS-COV2-seronegativen (Anti-Spike-IgG) Patienten mit Symptomen ≤ 7 Tage und Low-Flow-O2**

- Horby PW, RECOVERY Collaborative Group: Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, 5 controlled, open-label, platform trial. medRxiv (preprint): <https://doi.org/10.1101/2021.06.15.21258542> (last accessed on 7 July 2021)
- Emergency Use Authorization (EUA) for Bamlanivimab 700 mg and Etesevimab 1400 mg IV Administered Together Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Review (fda.gov)
- Planas D et al. Reduced sensitivity of infectious SARS-CoV-2 variant B.1.617.2 to monoclonal antibodies and sera from convalescent and vaccinated individuals. bioRxiv 2021.05.26.445838; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.26.445838>
- Wang P, Nair MS, Liu L et al.: Antibody resistance of SARS-COV-2 variants B1.351 and B.1.1.7. Nature. 2021: 593, 130-135.
- Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al.: REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med. 2020 Dec 17. doi: 10.1056/NEJMoa2035002. Epub ahead of print.
- Chen P, A. Nirula A, Heller B, et al.: SARS-Cov-2 Neutralizing Antibody Ly-Cov555 in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med 8. Oktober 2020; doi: 10.1056/NEJMoa 2029849.
- Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, et al.: Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021 Jan 21:e210202. doi: 10.1001/jama.2021.0202
- ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group, Lundgren JD et al. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020 Dec 22:NEJMoa2033130. doi: 10.1056/NEJMoa2033130.

Lessons learned/Ausblick

Wir benötigen effektive Therapieansätze auch bei guter Durchimpfung der Risikogruppen (Stellungnahme der Leopoldina in Vorbereitung)

- Derzeit komplexe/enge Indikationsstellungen bei heterogener Datenlage (siehe Tocilizumab):
 - phasenadaptierte Therapie und Kombinationstherapien → **bessere Biomarker** zur inter- und intraindividuellen Personalisierung der Therapien
- Bisher (noch) keine effektiven direkten Antivirals:
 - Problem: früh behandeln bei nicht bis oligosymptomatischen Patienten; „**outpatient setting**“ – **Phase 1/2 Studien-Infrastrukturen fehlen** weitgehend (siehe Beispiel Remdesivir)
- Notwendigkeit der Grundlagenforschung zur Pathophysiologie der Erkrankung:
 - Re-purposing Ansätze (Immunmodulatoren) bisher nicht ausreichend erfolgreich, – Identifikation der molekularen Mechanismen der CoV-Replikation, um früh gezielt zu intervenieren
 - Pathophysiologische Mechanismen von „Long-COVID“ völlig ungeklärt - derzeit keine kausalen Therapieansätze