

XV. KONGRES ČESKÉ SPOLEČNOSTI INTENZIVNÍ MEDICÍNY
Mikulov, 19. – 21. června 2022

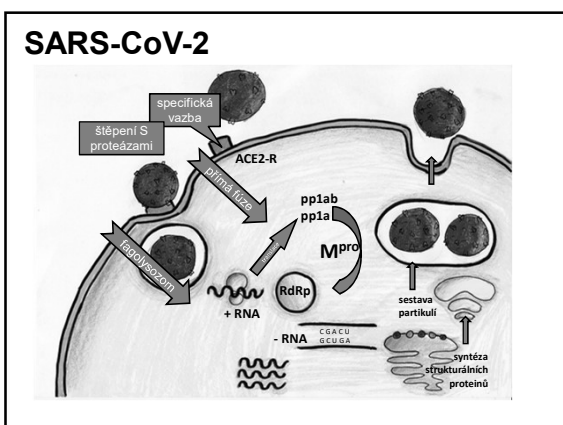
15

COVID – 19
Antivirotika

ČESKÁ SPOLEČNOST INTENZIVNÍ MEDICÍNY

Jan Hruďa

FAKULTNÍ NEMOCNICE U SV. ANNY V BRNĚ



Remdesivir mechanismus


- prodrug, v buňkách konvertován na R-trifosfát
- R-trifosfát je analogem adenosin trifosfátu
- kompetice RTP a ATP o zařazení do virové RNA = mechanismus závislý na **RdRp**
- terminace transkripce virové RNA

Filoviry
Ebola,
Marburg

Paramyxoviry
RSV, Nipah

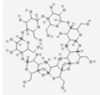
Koronaviry
MERS-CoV,
SARS-CoV-1,
SARS-CoV-2

Remdesivir **nežádoucí účinky**



Observational data suggest, that remdesivir can be used in patients with eGFR < 30 ml/min if the potential benefits outweigh the risks

- elevace ALT
 - vzestup ALT > 5 násobek = ukončit
 - vzestup ALT a známky hepatitidy, elevace bili, INR = ukončit
- nausea, jiné GIT příznaky
- nefrotoxicita?
 - prokázána u primátů, nejasná u člověka
 - dle SPC stanovit eGFR a nepodávat při eGFR < 30 ml/min
- hypersenzitivita



Sulfobutylether β-cyklodextrin SBE-CD

- vylučován ledvinami
- 3g na 100mg Veklury
- kumulace může vést k nefro- a hepatotoxicitě

Remdesivir **studie**

ACTT-1

- remdesivir n=541 a 521 placebo, středně závažné příznaky až UPV
- čas do zotavení 10 dní remdesivir vs. 15 dní placebo
- u HFOT a ventilovaných tento rozdíl nevýznamný
- nebyl signifikantní rozdíl v mortalitě 29.den
- 8-mi stupňová škála závažnosti stavu, 15.den pac. s remdesivirem lepší
- benefit remdesiviru větší, pokud podán časně
- největší benefit u hospitalizovaných na oxygenoterapii

PINETREE

- remdesivir na 3 dny (200+100+100mg) vs. placebo
- n=279 remdesivir vs. 283 placebo
- pac. s rizikovými faktory pro progresi
- do 7 dnů od nástupu příznaků
- 87% redukce rizika smrti nebo hospitalizace ve skupině remdesivir

GILEAD 5 OR 10 DAYS

- remdesivir na 5 dní (n=200) vs na 10 dní (n=197), bez placebo
- pac. bez UPV při zařazení, ale nakonec nutná korekce výsledků pro „baseline“ odlišnosti ve skupinách
- neprokázán rozdíl mezi 5-denním a 10-denním podáním

Remdesivir **studie**

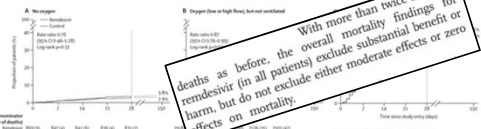
SOLIDARITY (WHO)

Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 Interim WHO Solidarity Trial Results

THE LANCET Lancet 2022; 399: 1341-53
Published Online May 2, 2022

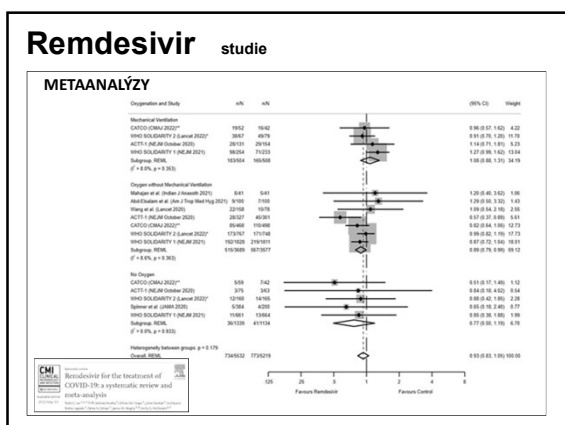
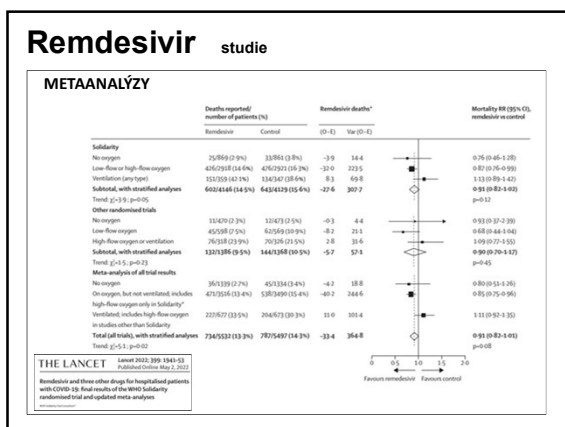
Remdesivir and three other drugs for hospitalized patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analysis

- původně remdesivir, lopinavir, interferon, hydroxychlorochin, open-label, celosvětově
- postupně zredukováno jen na remdesivir (futility), kontroly se překrývají
- 4146 pac. remdesivir, 4129 pac. kontrola (celkem všechny větve > 14 tis. pac.)
- bez efektu na celkovou mortalitu (14,5 % remdesivir vs. 15,6 % control)
- spory WHO s Gilead, v Kanadě vyšel mortalitní benefit



With more than twice as many deaths as before, the overall mortality findings for remdesivir (in all patients) exclude substantial benefit or harm, but do not exclude either moderate effects or zero effects on mortality.

- snížení rizika progresse do UPV (secondary outcome)



Remdesivir doporučení

FDA approval

- adult and pediatric
- ≥ 12 yrs, ≥ 40 kg
- mild to moderate
- high-risk
- hospitalized
- nonhospitalized

FDA EUA

- pediatric
- 3,5 - 40 kg
- < 12 yrs, if > 3,5 kg

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
 SCIENCE. MEDICINES. HEALTH.

ALPHABET

Yekury is an antiviral medicine used to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). It is used in adults and adolescents (from 12 years of age and weighing at least 40 kilograms) with pneumonia requiring supplemental oxygen (low- or high-flow oxygen or other non-invasive ventilation at the start of treatment). The medicine can also be used in adults who do not require supplemental oxygen and who are at increased risk of developing severe COVID-19.

nehospitalizovaní
3 dny: 200 – 100 – 100 mg

hospitalizovaní
5 dni: 200 a 4x 100 mg



Molnupiravir mechanismus

- prodrug, v plasmě konvertován na β -D-N4-hydroxycytidin (NHC)
- v buňkách NHC-trifosfát, je analogem cytidin/uridintrifosfátu
- kompetice NHCTP a CTP/UTP o zařazení do virové RNA
= mechanismus závislý na **RdRp**
- dvoustupňová mutagenese
- inkorporovaný molnupiravir může tvořit páry bazí M-A a M-G
- dochází k excesivním mutacím v následně transkribované RNA
- obchází „proofreading“
- „error catastrophe“

- široké spektrum RNA virů vč. koronaviřů

Molnupiravir nežádoucí účinky

- nauzea, průjem, závrať, bolest hlavy
- hypersenzitivita (urtika)
- bez úpravy dávky s poruchou fce jater nebo ledvin
- mutagení ??
 - RdRp nemá ekvivalent v lidských buňkách
 - průkaz mutageních účinků na eukarontní buňce (CHO-K1 cells)
2806, 1 Infect Dis 2021 Aug 2;22(8)
 - 5 denní expozice zřejmě bezpečná
 - sex. abstinence během léčby a 4 dny poté
 - těhotenství je KI
 - určité (teoretické) obavy z geneze nových mutací

Molnupiravir studie

MOVE-OUT

- nehospitalizovaní, n=716 molnupiravir, 717 placebo
- primární outcome hospitalizace nebo smrt
- 48/709 molnupira vs. 68/699 placebo (ca. 30% risk reduction)
- plánována na 1850 pac., ukončena dříve pro jasný benefit

MOVE-IN

- hospitalizovaní, plánováno 304 pac., ukončeno
- interim: „unlikely to demonstrate benefit“

MOVE-AHEAD

- běží do 12/2022, placebo controlled
- prevence: partneři COVID+ pacientů

HETERO LABS

- zatím interim, open label, n=371 molnupiravir, 370 control
- nehospitalizovaní, mild COVID-19
- hospitalizace 3/371 vs 23/370 (69% risk reduction)
- rychlejší klinické zlepšení, rychlejší PCR negativita
- zatím žádné úmrtí

Molnupiravir doporučení

FDA EUA

- recommended **ONLY when** Paxlovid or remdesivir cannot be used
- ≥ 18 years, mild to moderate COVID, high risk of progression
- effective contraception during and following treatment (4 days)
- men ... should be counseled to abstain from sex or use reliable method of contraception for 3 month

EMA

- není registrace, podmíněné použití pro pac. s COVID-19 nevyžadující O2 s rizikem progresse
- zahájení do 5 dnů od nástupu příznaků

800mg p.o. á 12 hod po 5 dní

Nirmatrelvir/Ritonavir mechanismus

- **nirmatrelvir** je inhibítoem proteázy M^{PRO}
 - vývoj modifikací již známého lufotrelviru
- **ritonavir** je silný inhibitor cytochromu P450 (CYP) 3A4
 - používaný v terapii HIV
 - zvyšuje hladinu nirmatrelviru
- inhibice štěpení polyproteinů pp1a a pp1ab

Nirmatrelvir/Ritonavir nežádoucí účinky

- nirmatrelvir: průjem, hypertenze, poruchy chuti
- nedoporučen při eGFR<30 ml/min a jaterním selhání
- ritonavir z podstaty účinku vede k **závažným interakcím**
 - nelze podat spolu (amiodaron, propafenon, clopidogrel, midazolam, ...)
 - vysadit interagující lék (statiny, triptany, diazepam, rivaroxaban, ...)
 - úprava dávky chron. medikace (digoxin, kvetiapin, fentanyl, ...)
 - monitorace (amlodipin, doxazosin, valsartan, zoplidem, ...)

Liverpool COVID-19 Drug Interactions website
<https://www.covid19-druginteractions.org/checker>



Nirmatrelvir/Ritonavir studie a doporučení**EPIC-HR**

- dospělí pac. s mírným až středně těžkým průběhem COVID-19 a rizikem progresse
- exclusion: interakce přes CYP 3A4
- primární outcome hospitalizace nebo smrt
- 8/1039 Paxlovid vs. 66/1046 placebo (89% risk reduction)
- zemřeli: 0 Paxlovid, 13 placebo

FDA EUA

- ≥ 12 yrs ≥ 40 kg, mild to moderate COVID-19
- high risk of progression

EMA

- pro dospělé s COVID-19
- bez potřeby oxygenoterapie s rizikem progresse

**nirmatrelvir 300 mg
+ ritonavir 100 mg
2x denně na 5 dní**

**Remdesivir VEKLURY**

Ize podat pacientům s COVID-19:

- dosahují kalendářního věku alespoň 12 let a tělesné hmotnosti alespoň 40 kg
- nevyžadují invazivní ventilaci či ECMO
- nejsou významně funkčně limitováni (Frailty skóre 1-6)
- dlouhodobá prognóza pacienta je vyhodnocena jako příznivá

Mírný průběh: 3-denní dávkování
O2, HFOT, NIV; 5-denní dávkování
10-denní podávání nemá vyšší klinickou úspěšnost léčby, SPC ale nevylučuje

Podání remdesiviru 7 a více dní po vzniku příznaků je sporné.

Podávání nemá být zahájeno u pacientů s hladinou ALT ≥ 5 krát vyšší, než je horní hranice normálních hodnot.

Dle SPC nelze podávat pacientům s eGFR < 30 ml/min (0,5ml/s).

Rizikové faktory, které by měly být zohledněny v procesu stanovení indikace přípravku:

- lymfopenie pod 1,2
- hemato-onkologické onemocnění
- vaskulitidy a vaskulopatie
- obezita s BMI nad 30
- diabetes mellitus 2. typu
- hypertenze
- chronická obstrukční plicní choroba
- pacienti v chronickém HD programu

UPV/ECMO? nízká eGFR?

**Molnupiravir LAGEVRIO**

Ize podat pacientům pozitivním na SARS-CoV-2 s mírným průběhem, kteří:

- dosáhli 18 let věku a nevyžadují léčebné podávání kyslíku pro COVID-19
- nejsou hospitalizováni pro COVID-19 (na pacienty, kteří jsou hospitalizováni z jiného důvodu, než je COVID-19, je pohlíženo pro toto doporučení jako na nehospitalizované)
- mají příznivou dlouhodobou prognózu a **vysoké riziko progresse** COVID-19 do závažného onemocnění (viz níže)

Molnupiravir by měl být podán **do 7 dnů od nástupu příznaků** COVID-19

Těhotenství a kojení je kontraindikací
Ženy v plodném věku musí po dobu léčby a 4 dny po ukončení používat antikoncepci.

Ve vysokém riziku progresse onemocnění COVID-19 jsou pacienti splňující alespoň jedno z kritérií:

- věk ≥ 65 let nebo index tělesné hmotnosti (BMI) ≥ 35 kg/m²
- věk ≥ 55 let a současně alespoň jedno z níže uvedených kritérií:
léčená arteriální hypertenze (BMI) ≥ 30 kg/m²
- chronické onemocnění ledvin CKD 3 – CKD 5
- diabetes mellitus léčený PAD či inzulinem
- jaterní cirhóza
- chronické plicní onemocnění v dispenzarizaci
- imunodeficit, imunosupresivní léčba
- trombofilní stav v dispenzární péči
- neurologické onemocnění ovlivňující dýchání
- jiné individuální rizikové faktory progresse COVID-19 dle posouzení ošetřujícího lékaře