

Antiviral behandling vid covid-19

Sara Cajander, ÖL Infektionskliniken USÖ
Biträdande lektor Örebro Universitet

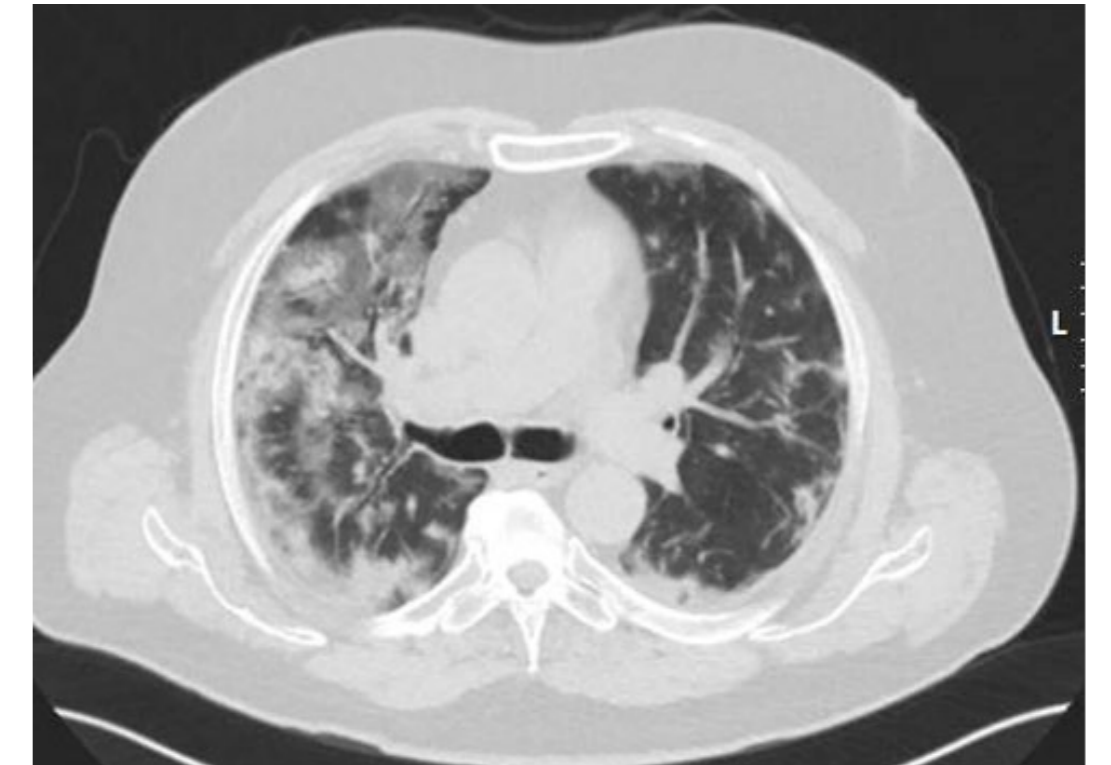
COI

Medverkar i Independent Data Monitoring Committee (IDMC) till TILIA studien som drivs av Astra Zeneca

Pandemin- våren 2020

Stort inflöde av patienter med respiratorisk svikt

Otydlighet gällande hur patienterna skulle handläggas kliniskt



Nationellt vårdprogram för covid-19



Juni 2020 version 1.0

Svenska infektionsläkarföreningen:

Lars-Magnus Andersson, Magnus Gisslén, Piotr Nowak,
Katarina Niward, Fredrik Månsson och Sara Cajander.

[Covid-19 - Nationellt vårdprogram - Infektion.net](https://www.infektion.net)

Nationellt vårdprogram för misstänkt och bekräftad covid-19

Version 3.2 september 2021

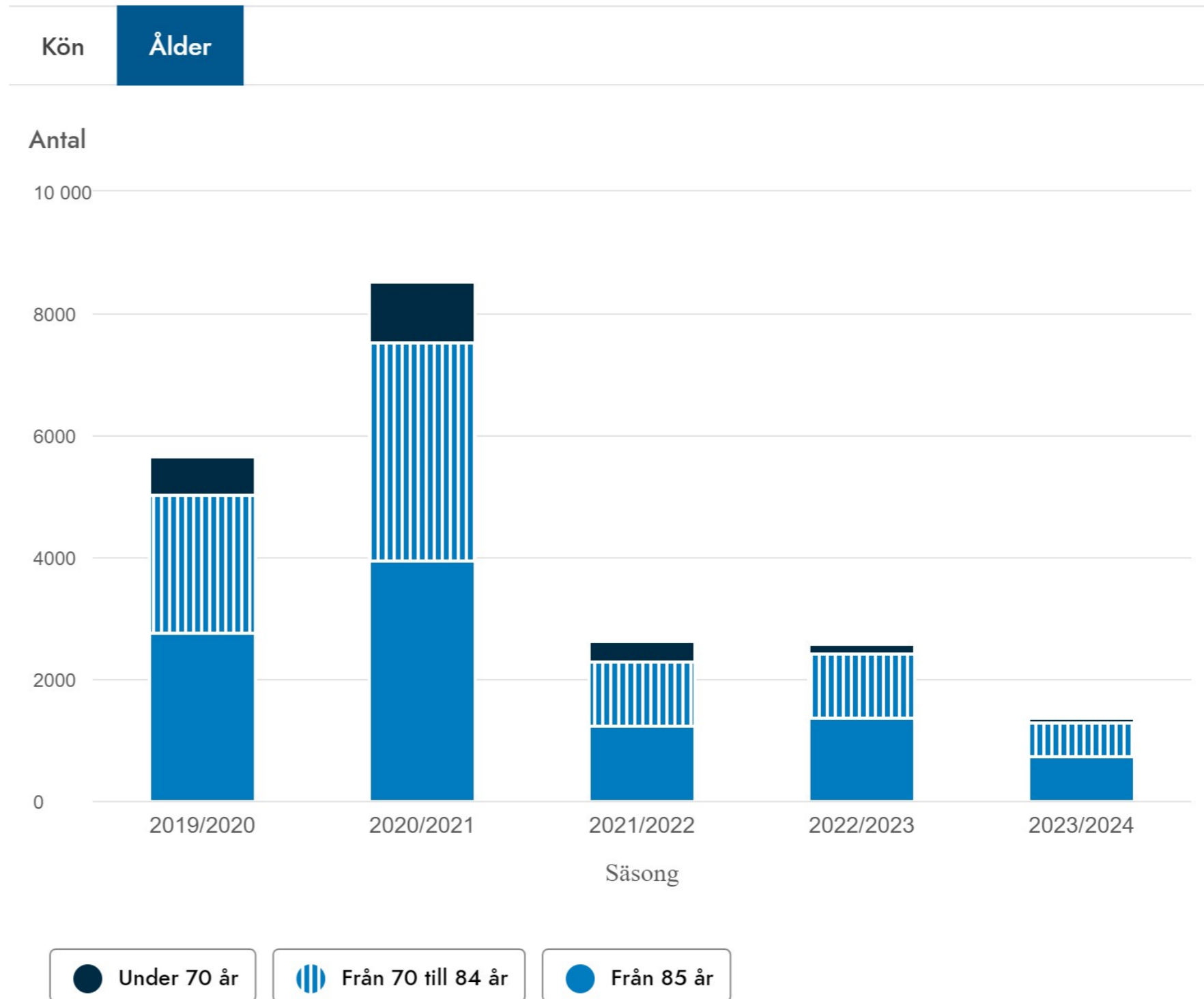
framtaget av
Svenska Infektionsläkarföreningen, Svenska Hygienläkarföreningen
och Föreningen för Klinisk Mikrobiologi

Idag ett annat läge

Döda i covid-19 – kön och ålder

Antal döda i covid-19 i Sverige uppdelat på kön och ålder per säsong, enligt dödsorsaksintyg inkomna fram till det datum som anges i info-i

Måttenhet: Antal



Källa: Socialstyrelsens dödsorsaksregister

Uppdaterad 2024-08-22



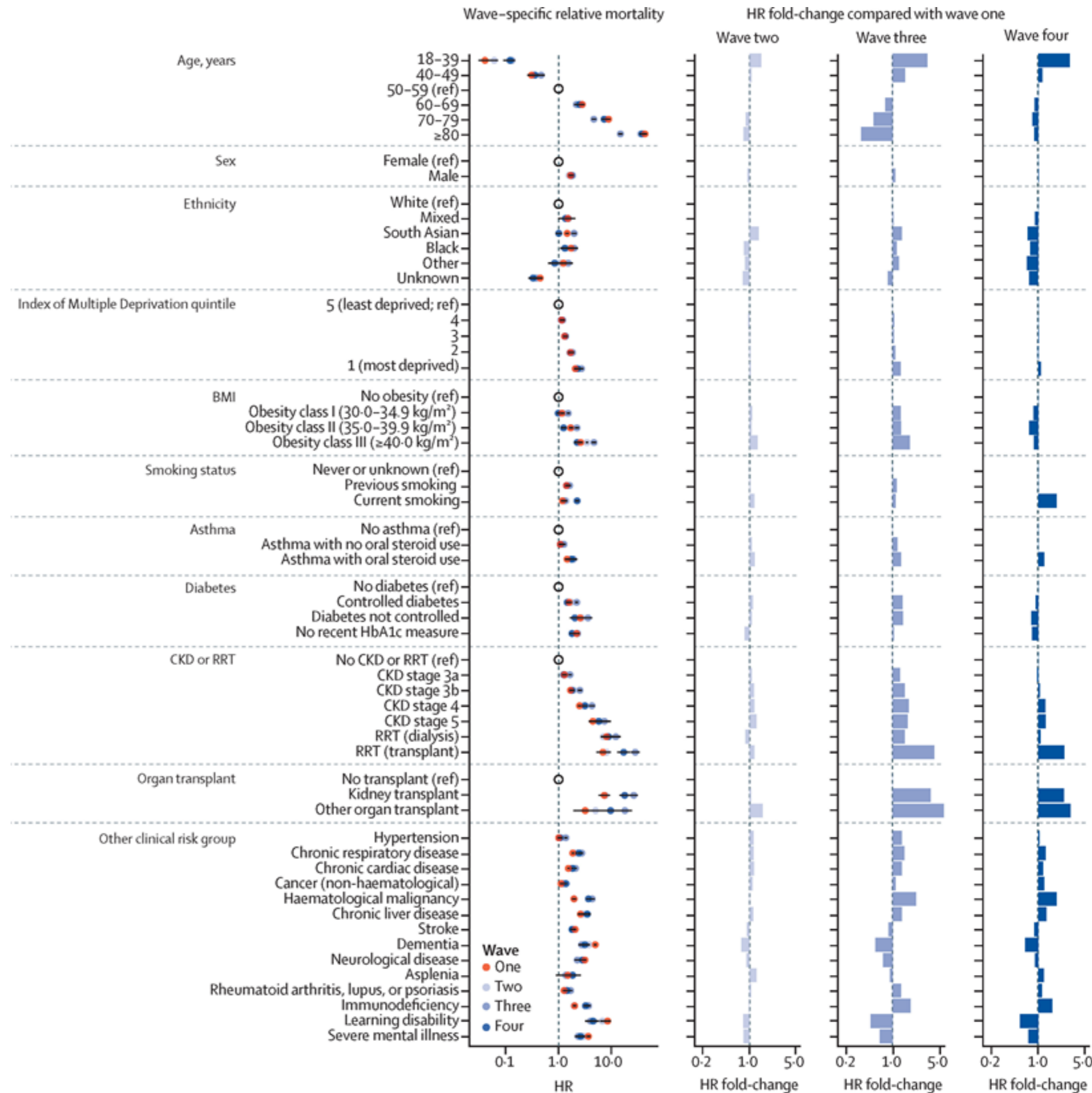
Riskfaktorer för död 2020-2022

COVID-19 relaterad död

19 miljoner per våg

Relativ risk uppdelat på subgrupper

Ålder, njursvikt, diabetes m dålig kontroll, organtransplanterade, hematologisk malignitet, BMI >40



(Nab et al. The Lancet public health May 2023)

Virusvarianternas betydelse för svårighetsgrad

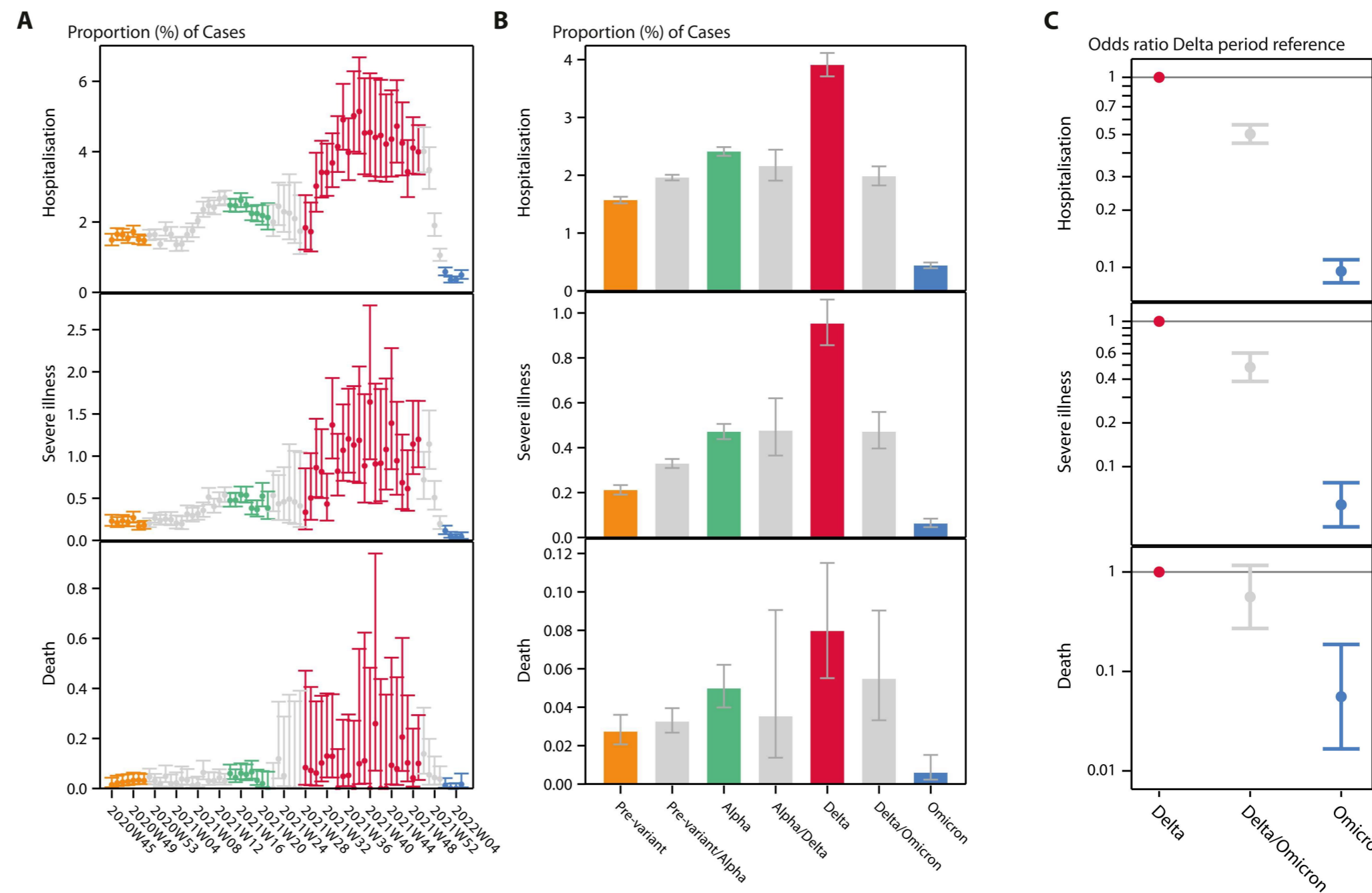
Risken för svår sjukdom/död ändrades under pandemins faser i relation till virusvarianternas dominans

Ovaccinerade utan riskfaktorer mellan 18- 64år som hade förstagångsinfektion

Omikron betydligt lindrigare än deltavarianten

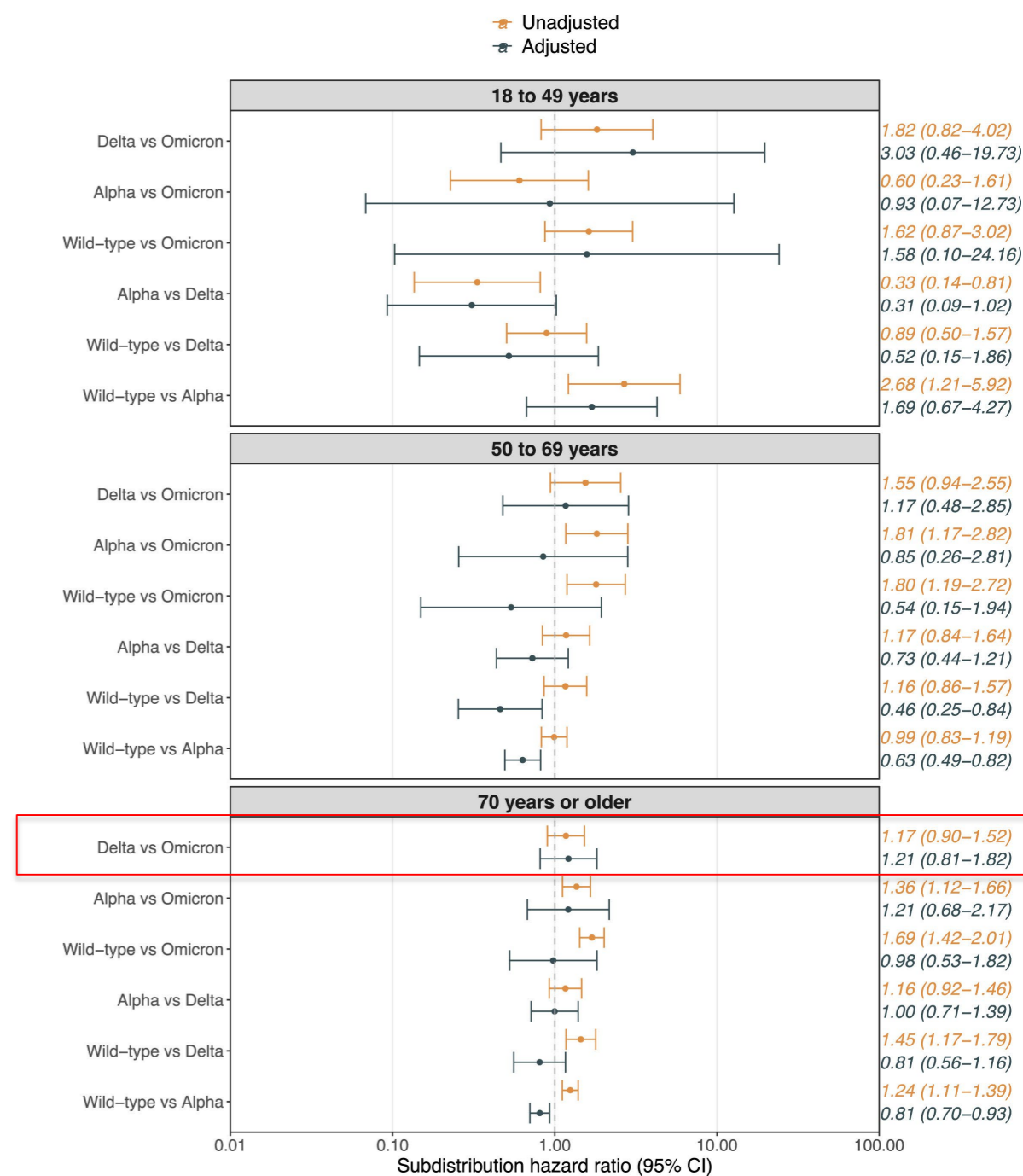
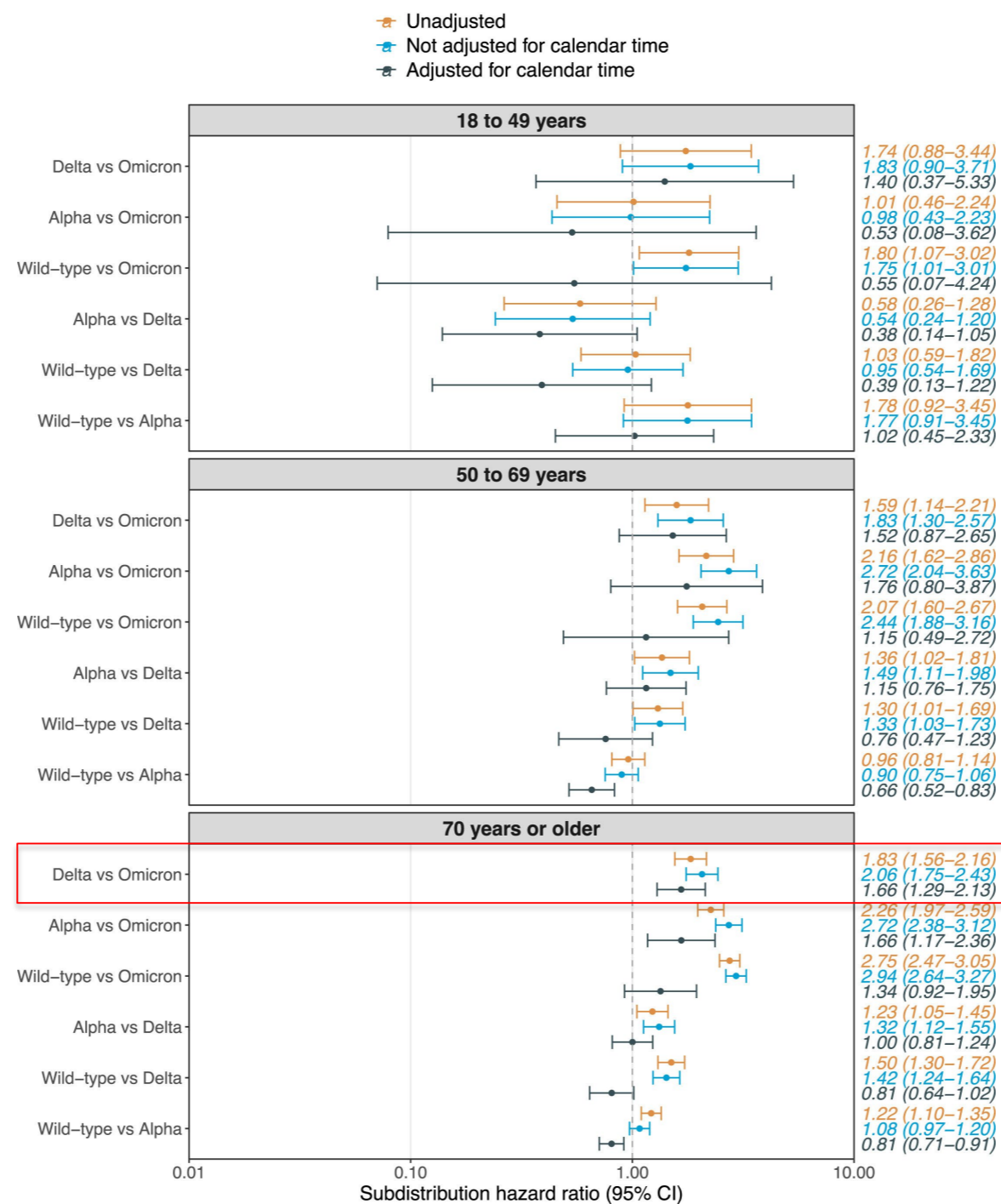
Stämmer med data från England, USA

Men förklarar inte varför omikronvågen drabbade Hong Kong så svårt



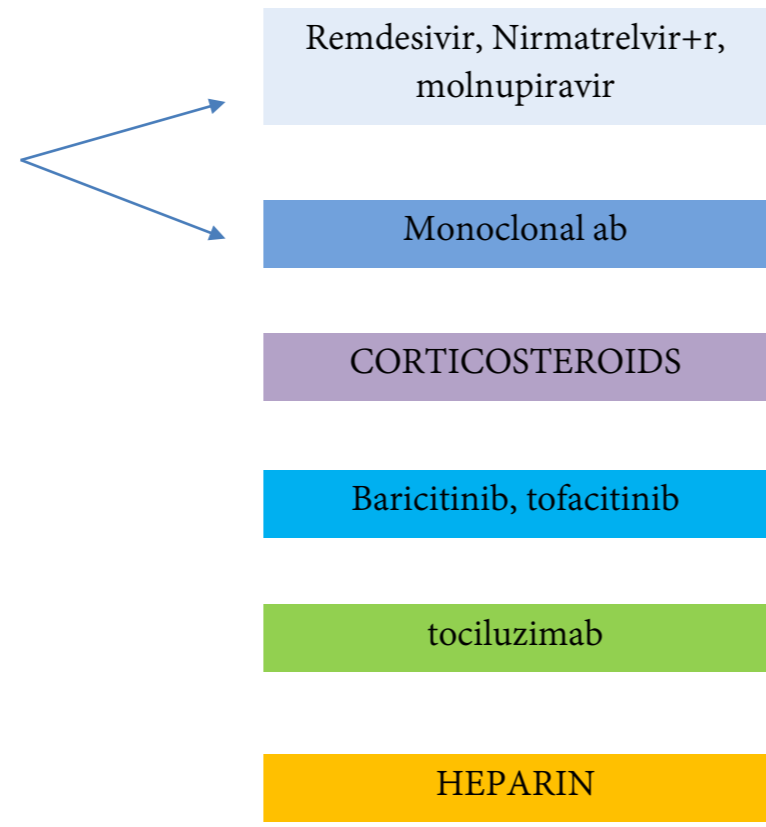
Omikron vs Delta

- Åldersberoende
- Delta significant högre 28 d sjukhusmortalitet jmf Omikron i gruppen >70 år
- Men detta gäller inte ovaccinerade. Där är det fortfarande samma risk vid delta jmf omicron
- Immunitet största förklaringen till sjunkande mortalitet





ANTIVIRALER

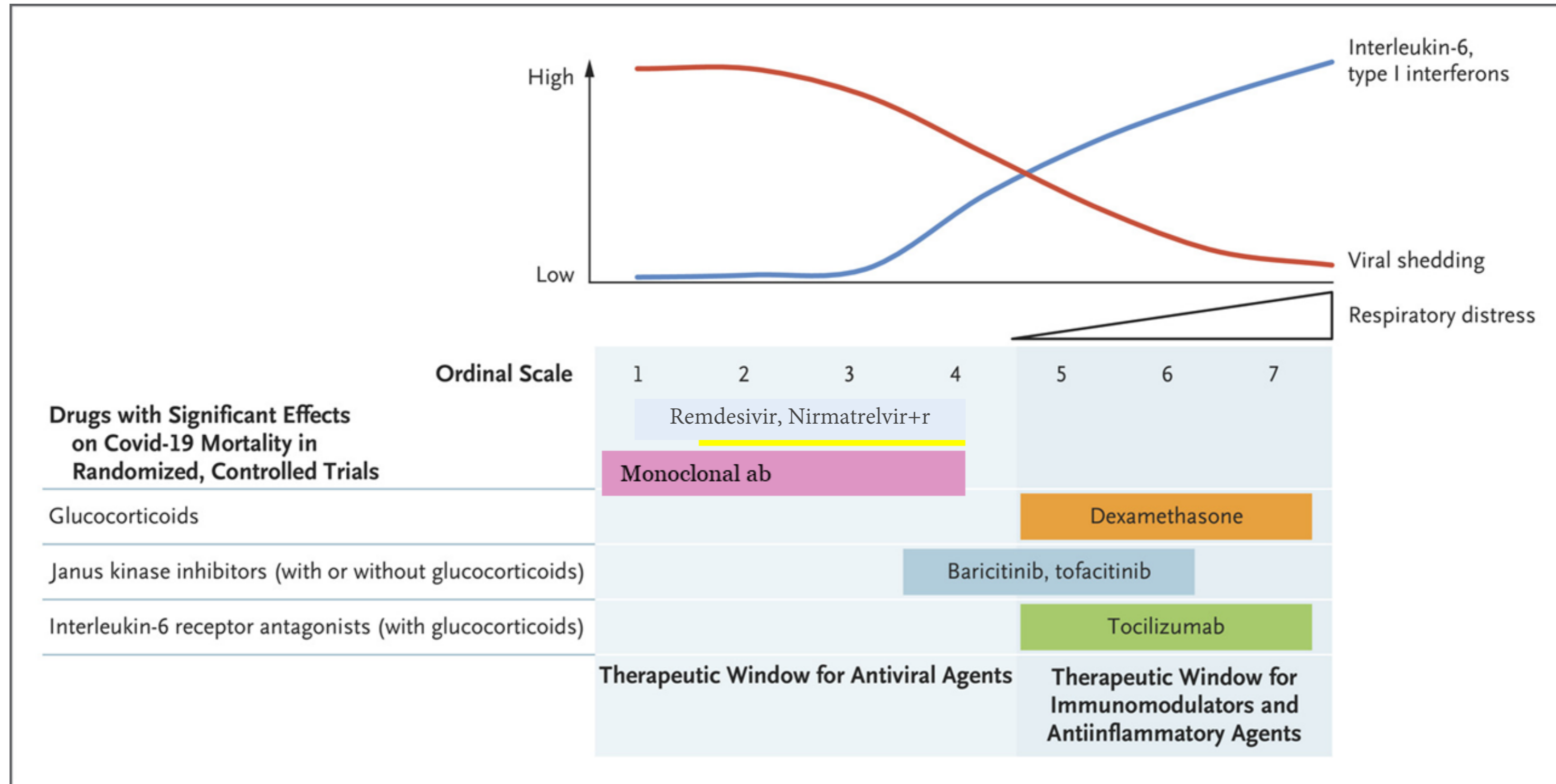


ANTI-KOAGULANTIA



ANTI-INFLAMMATORISKA



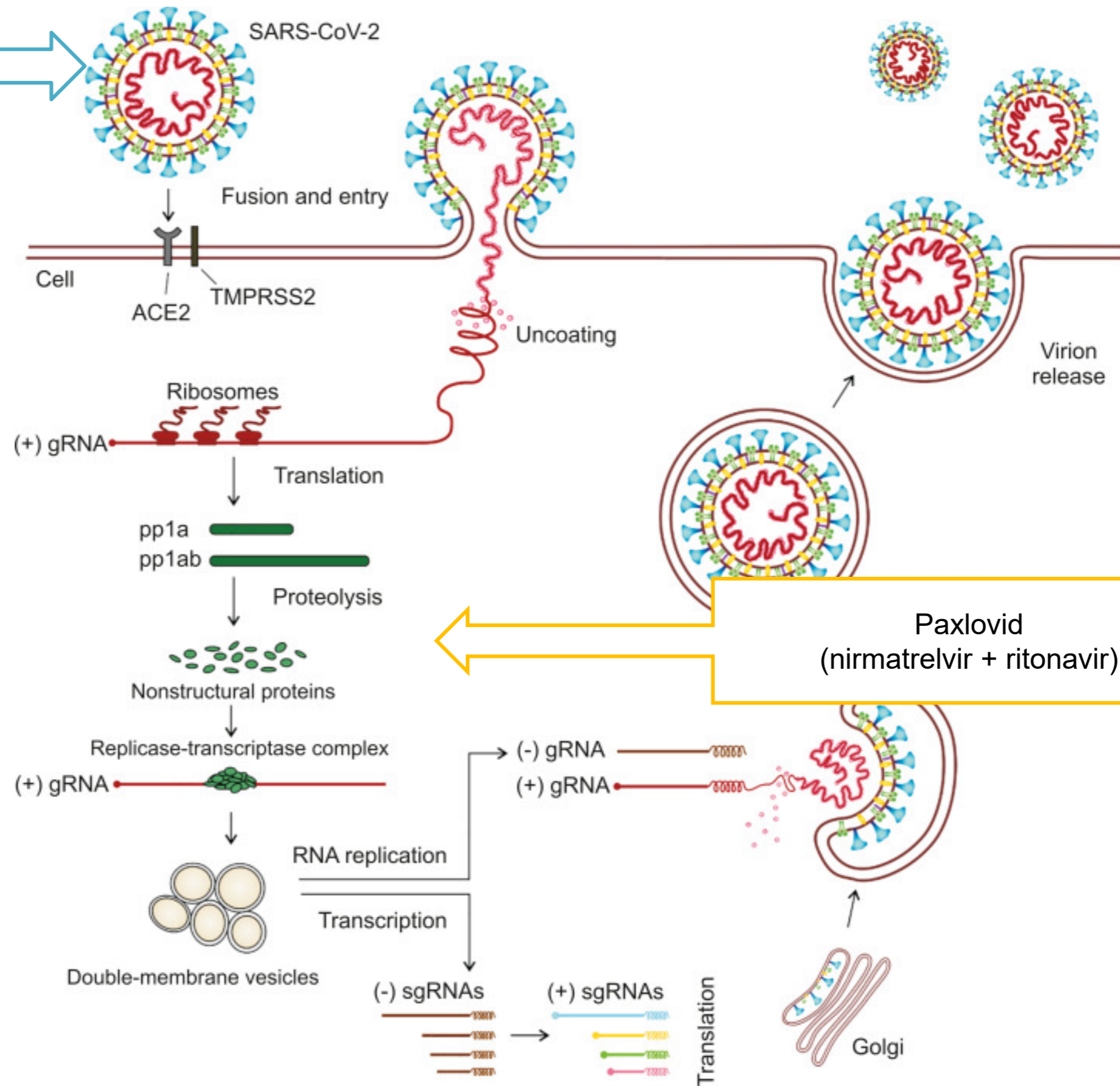


(Adapted from Stebbing NEJM July 2021)

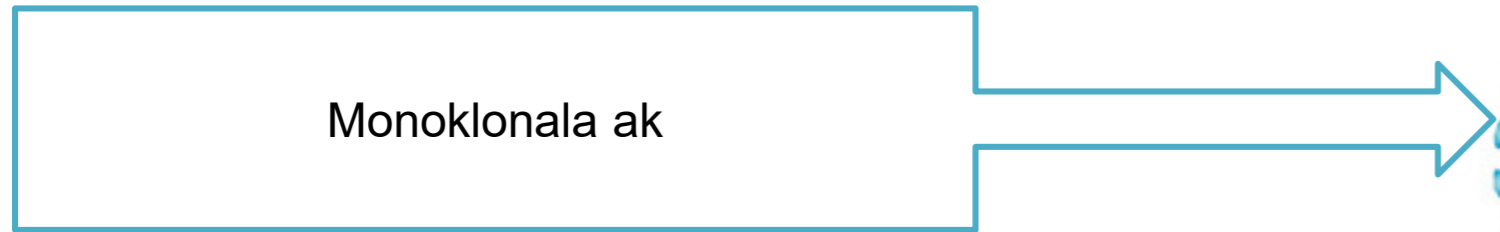
Antiviraler

Monoklonala ak

Veklury (remdesivir)



Paxlovid
(nirmatrelvir + ritonavir)



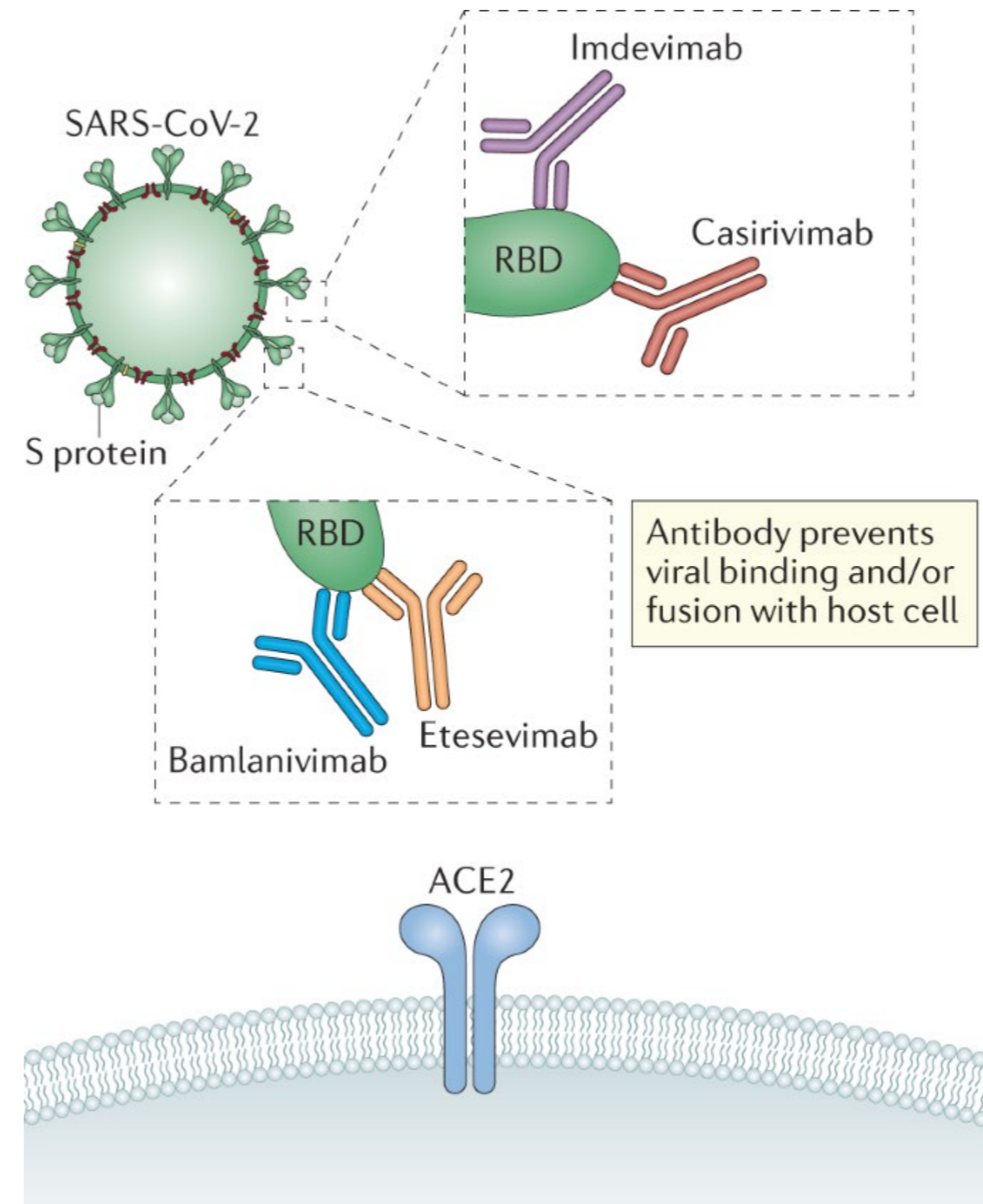
Monoklonaler

Effektiva i att förhindra sjukhusvård eller död

Risk reduction: Sotrovimab 79 %
Bamlanivimab + etesevimab 70 %
Casirivimab + Imdevimab 70 %

Måttlig effekt hos sjukhusvårdade

Casirivimab/Imdevimab – 20% 28d mortality riskreduction (seronegative)



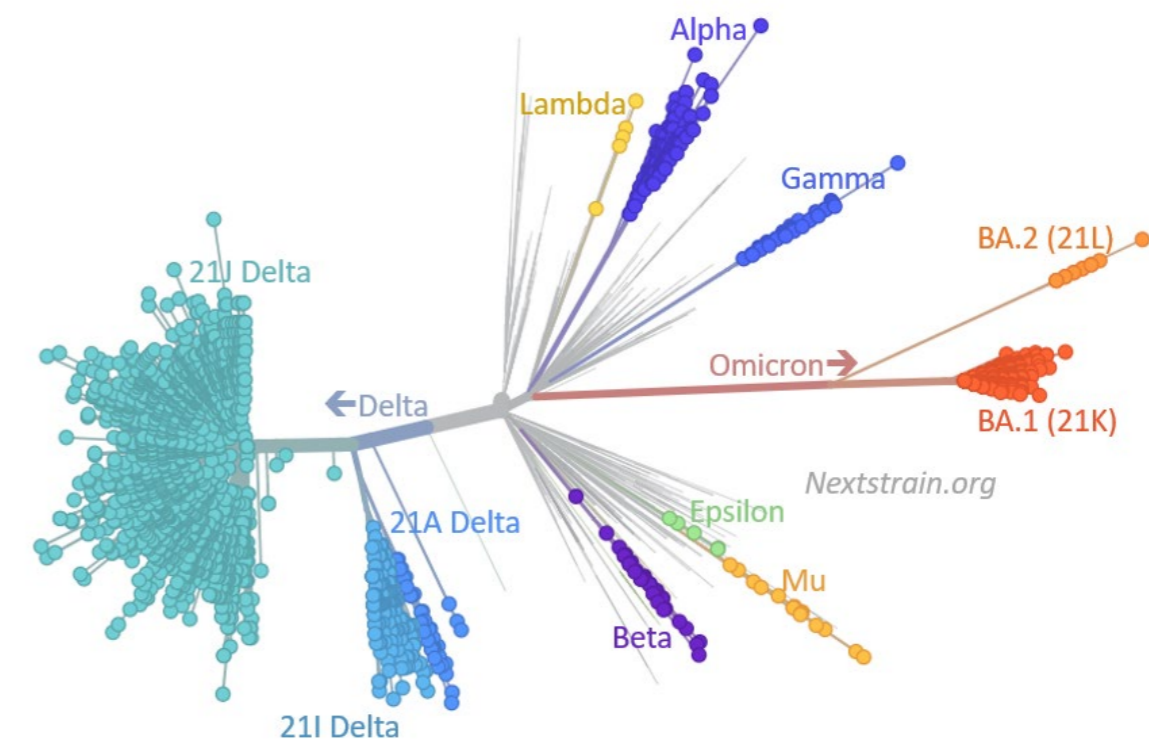
Monoklonalernas baksida

Snabb utveckling av SARS-COV2 varianter

Genetisk diversitet i receptor binding domänen (RBD) mellan varianterna - figur

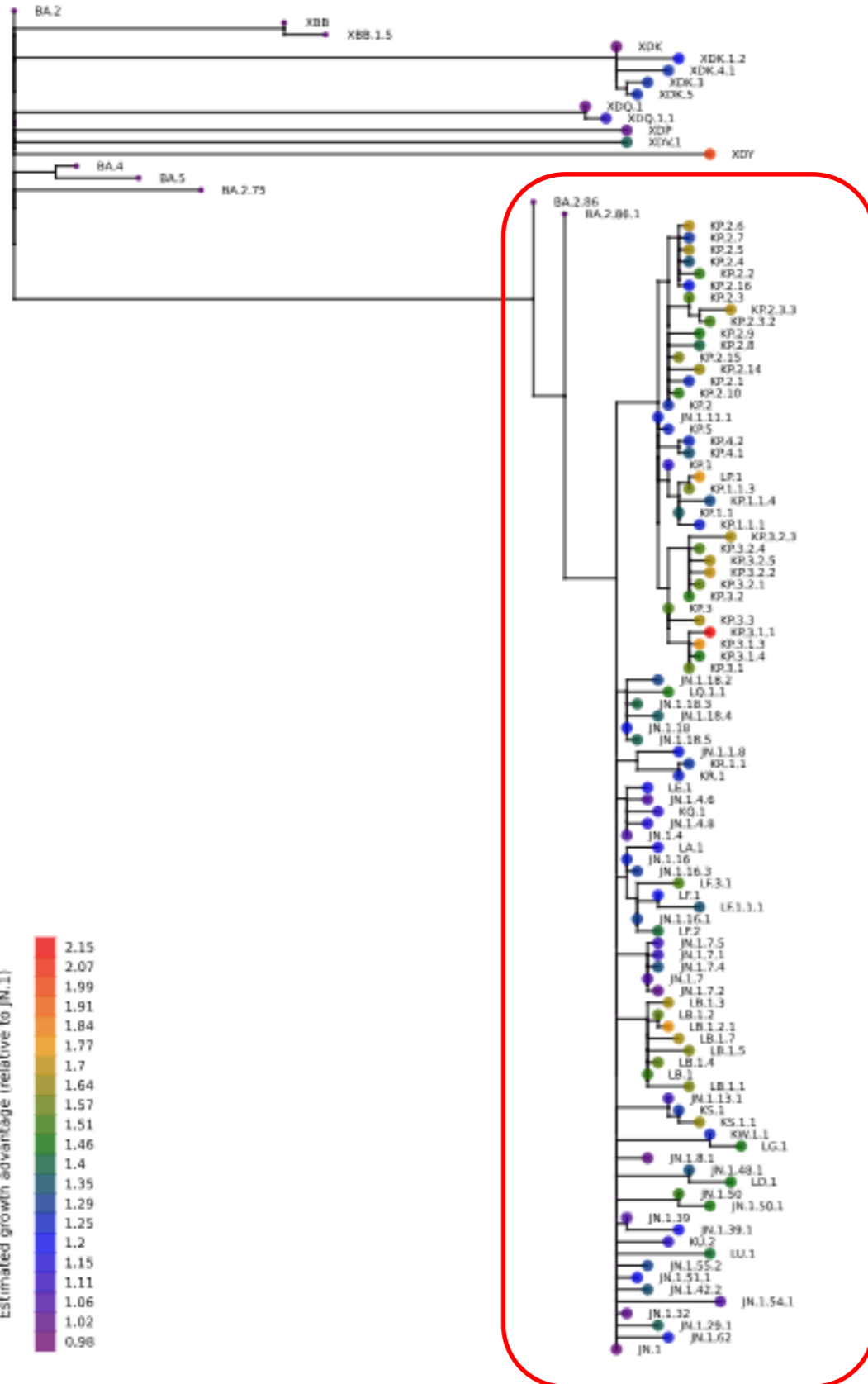
RBD är målet för antikropparna

Under några månader blev behandlingen nästan helt ineffektiv



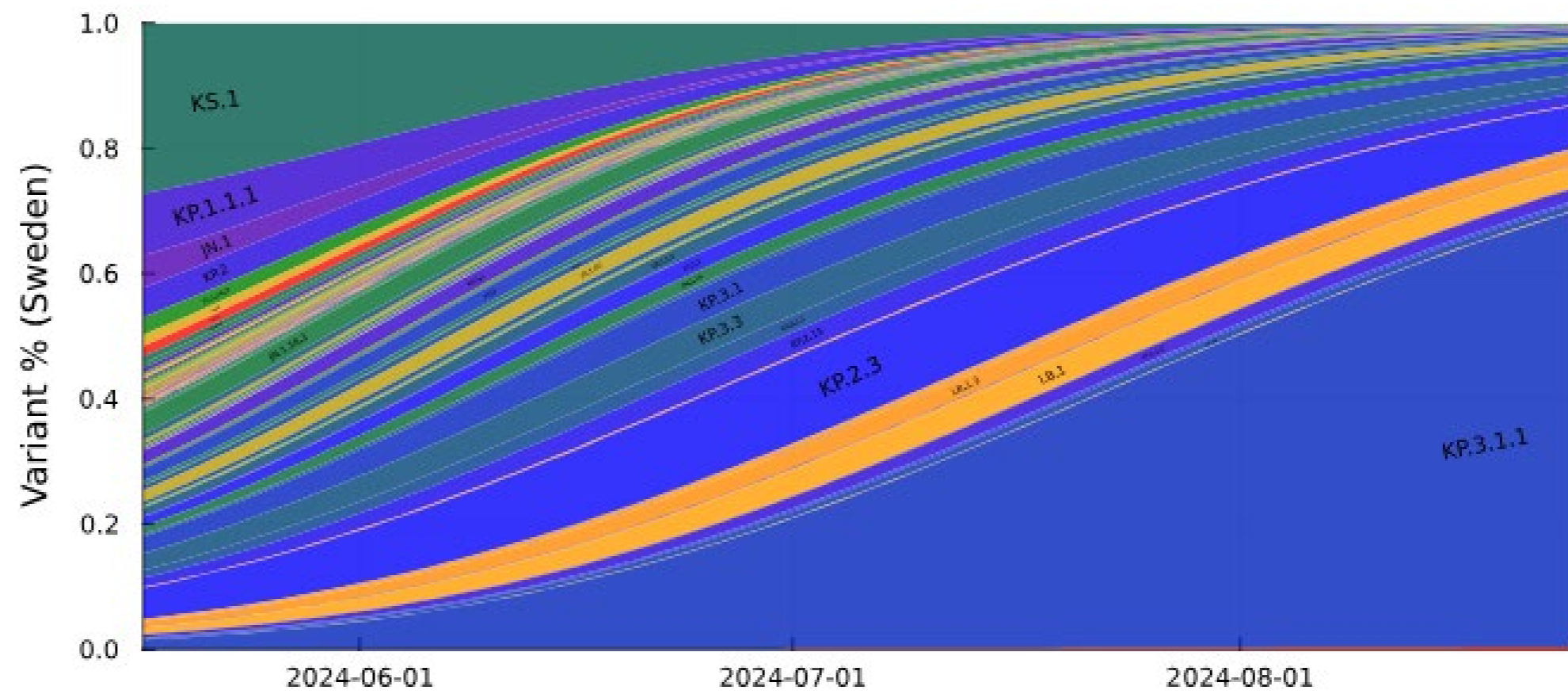
(Nextstrain.org, by Emma Hodcroft)

Virusvarianter-omikron 2024



Undergrupper till BA.2.86
 Börjar ofta med KP eller JN
 Dominerar idag och prognosticeras öka

	IC ₅₀ (ng/ml)		
	BA.2	XBB.1.5	BA.2.86
Cilgavimab	26	>1000	>1000
Tixagevimab	>1000	>1000	>1000
LY-CoV1404 (bebtelovimab)	1	>1000	>1000
S309 (sotrovimab)	559	416	>10000



Direktverkande antiviraler - remdesivir



Sjukhusvårdade

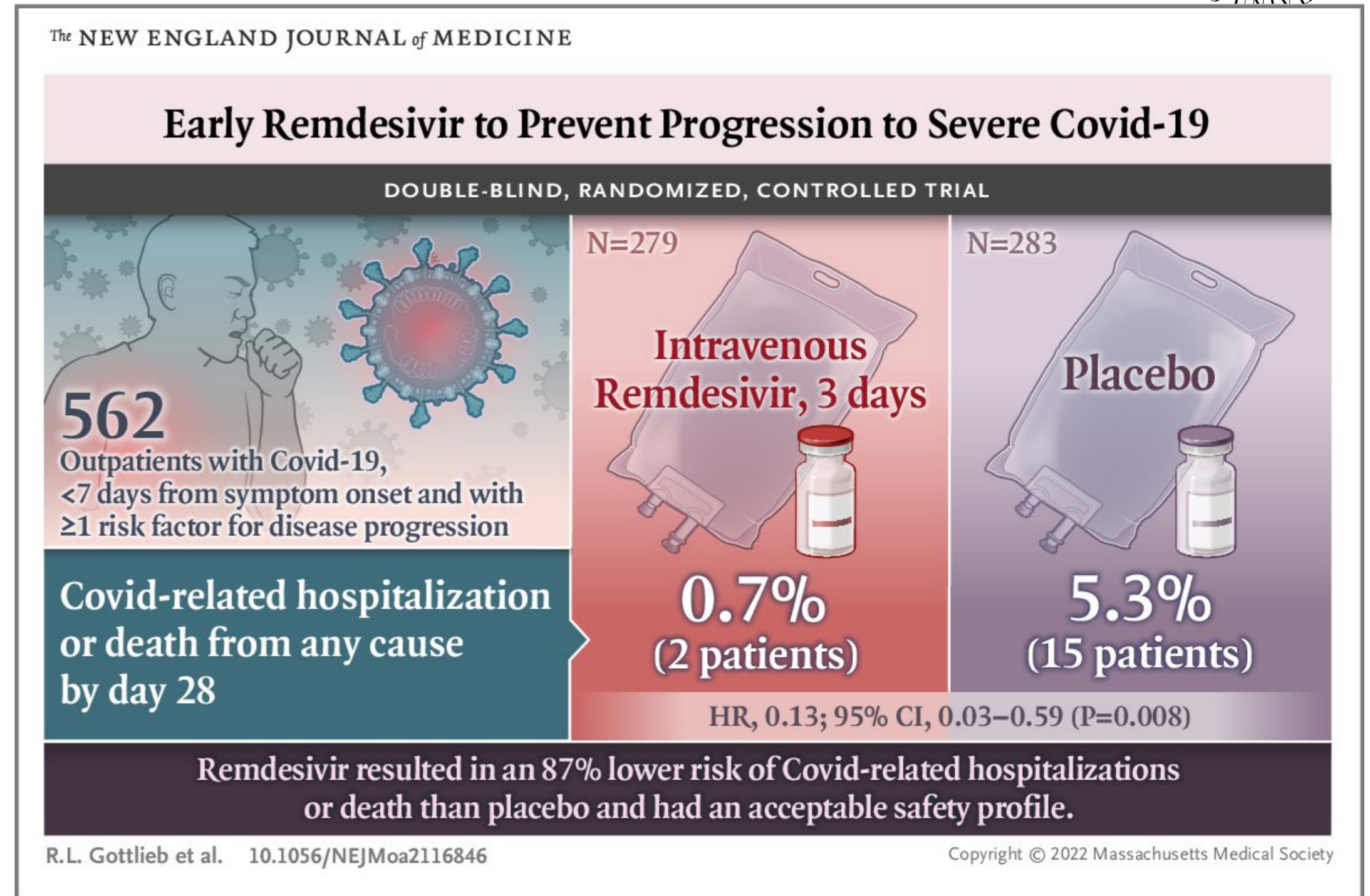
- Ingen RCT som visat att det sänker mortaliteten signifikant. Meta-analys av RCTs visar marginell eller ingen mortalitetseffekt. Förkortar sjukdomsdurationen.
- Real-world studier– snabbare tillfrisknande men ingen övertygande mortalitetssänkande effekt.
- Säkert, vältolererat



Remdesivir

Öppenvårdade

- 3 dagars behandling
- 87% riskreduktion död/sjukhusvård <7 dagar från symtom till högriskpatienter
- Liknande effekt i mindre real world studier inkl immunosupprimerade
- Ca 19 000kr



Remdesivir minskar dödlighet hos immunsupprimerade



Sjukhusvårdade

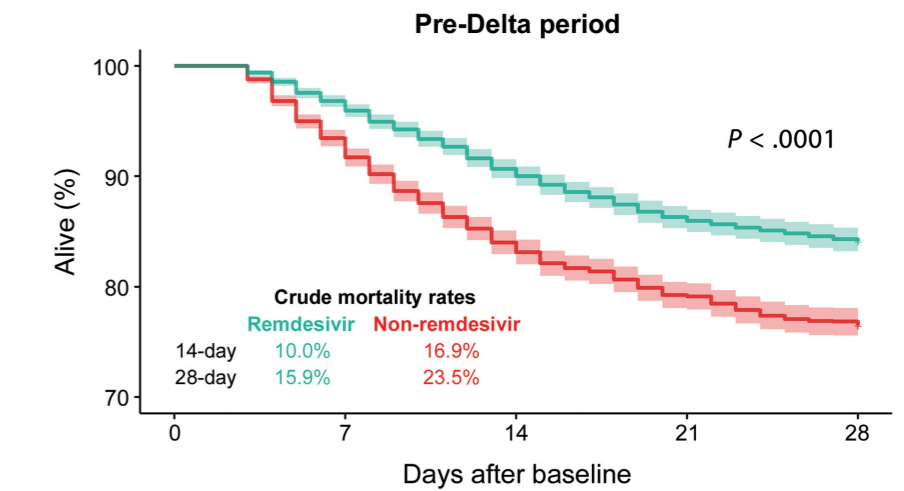
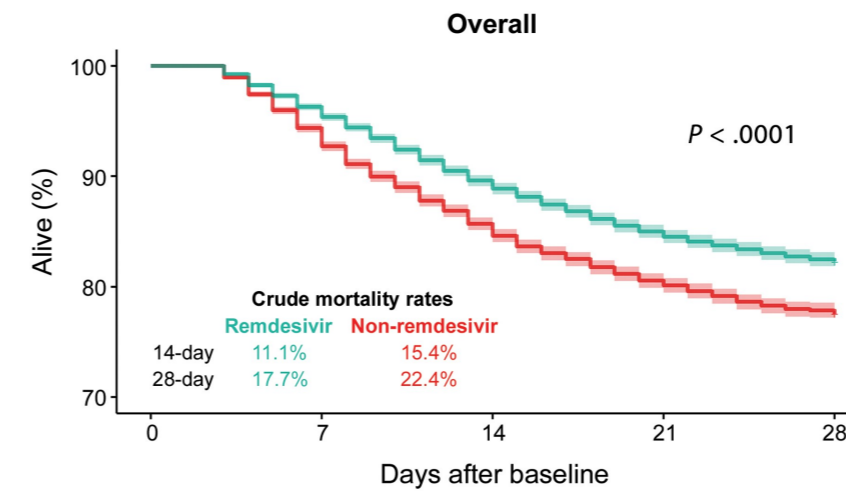
Remdesivir n=19 184 kontroller n= 11 213

Inom 2 dagar från inläggning

25% reducerad 28 d mortalitet (18% jmf 22%)

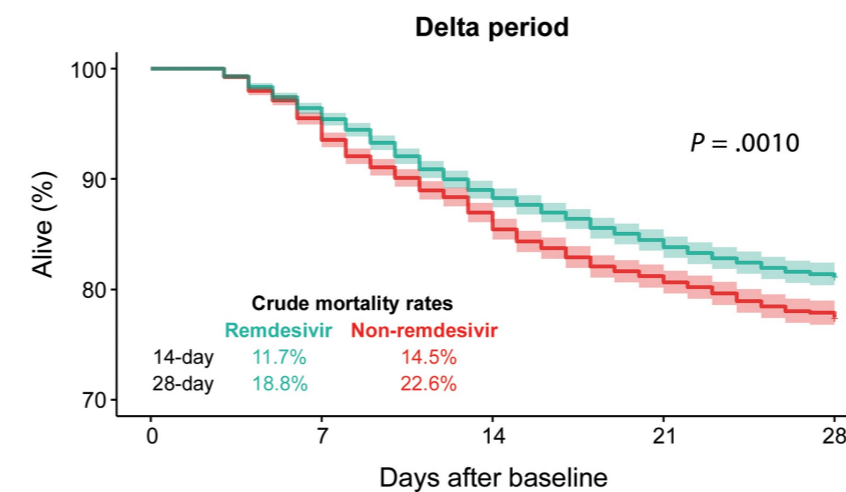
NNT 21

Signifikant effekt under alla vågor av pandemin

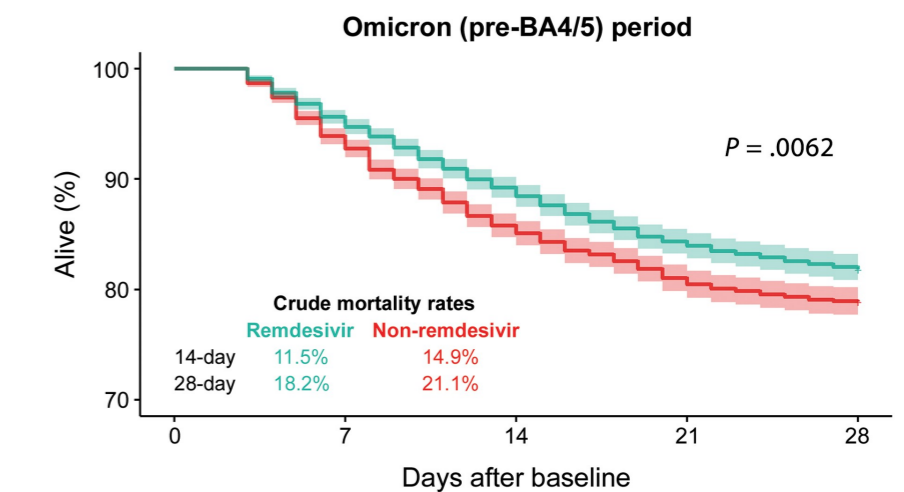


Treatment	0	7	14	21	28
Non-remdesivir	14169	13372	12141	11411	11032
Remdesivir	14169	13646	12698	12045	11688

Treatment	0	7	14	21	28
Non-remdesivir	4479	4186	3763	3549	3441
Remdesivir	4479	4336	4062	3865	3775



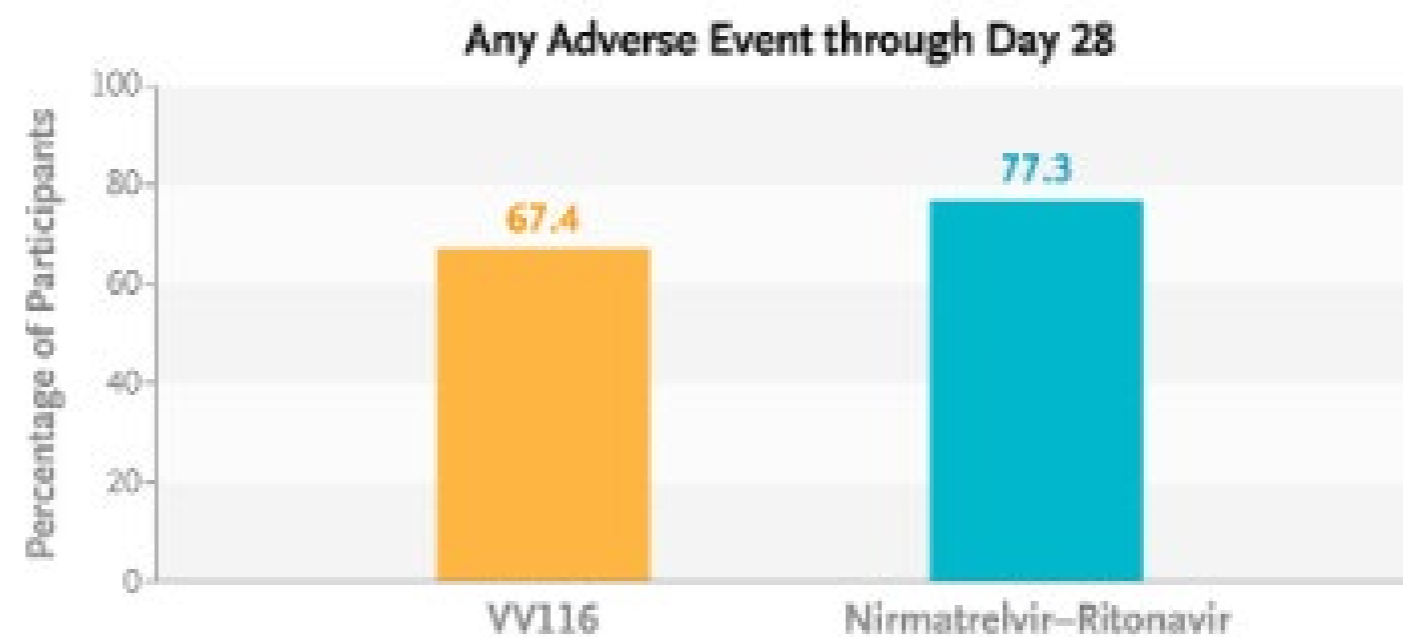
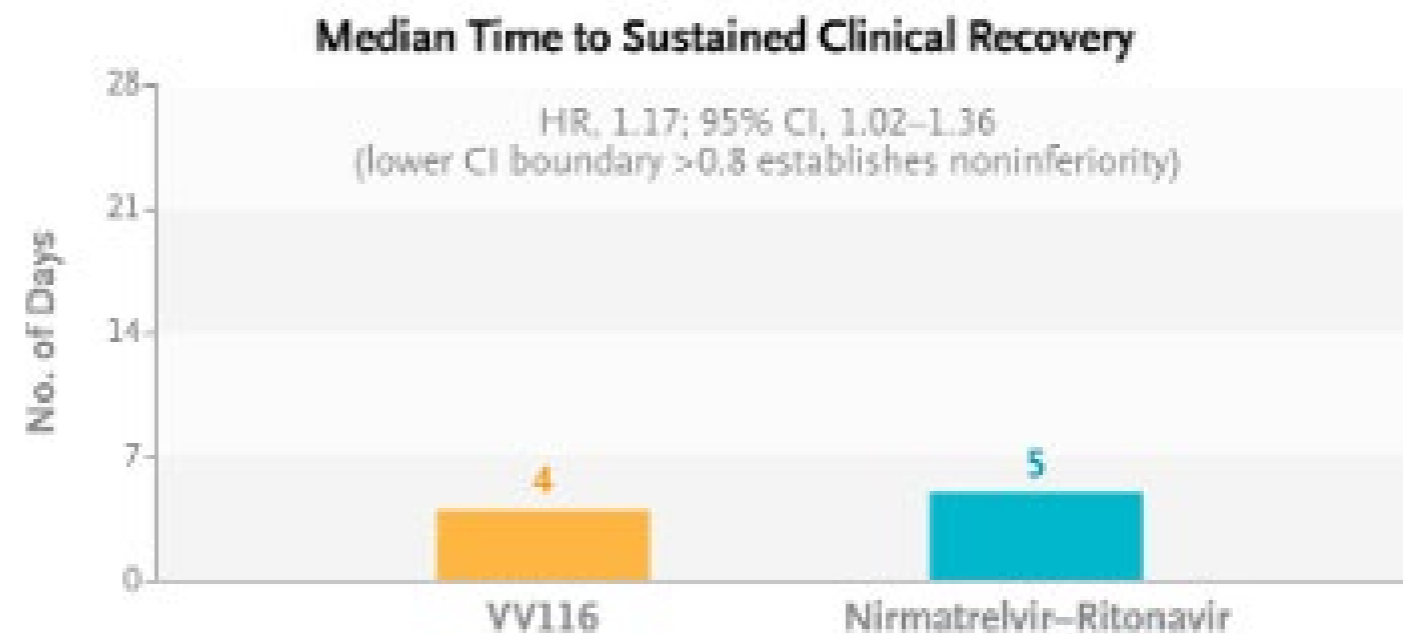
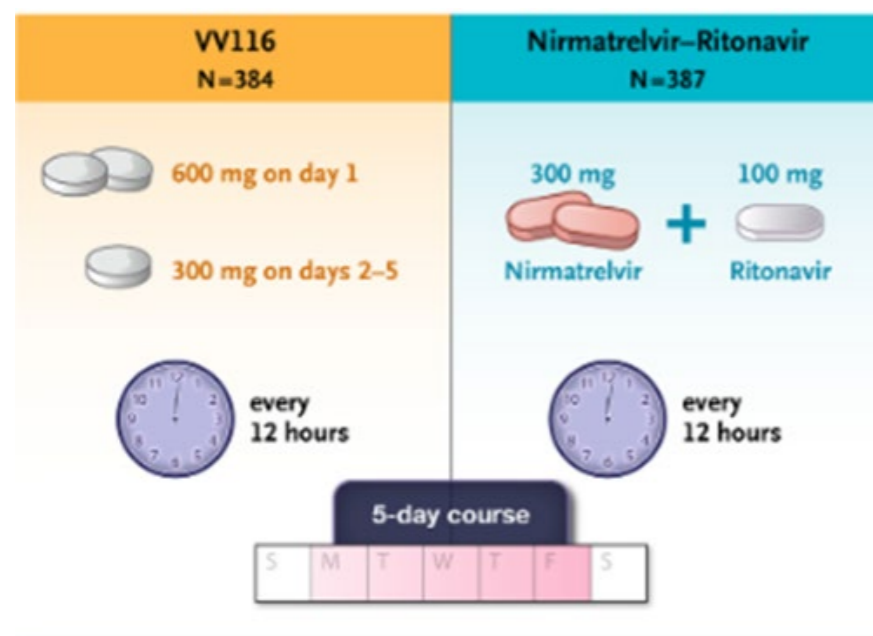
Treatment	0	7	14	21	28
Non-remdesivir	5542	5292	4819	4500	4316
Remdesivir	5542	5343	4934	4681	4511



Treatment	0	7	14	21	28
Non-remdesivir	4148	3894	3559	3362	3275
Remdesivir	4148	3967	3702	3499	3402

I Pipeline- Oral remdesivir analog

- Remdesivir analog (VV116) jämfördes mot paxlovid bland högriskpatienter i Kina (75% vaccinerade)
- Tid till klinisk återhämtning likvärdig (7 dagar)
- Non-inferior till Nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid)



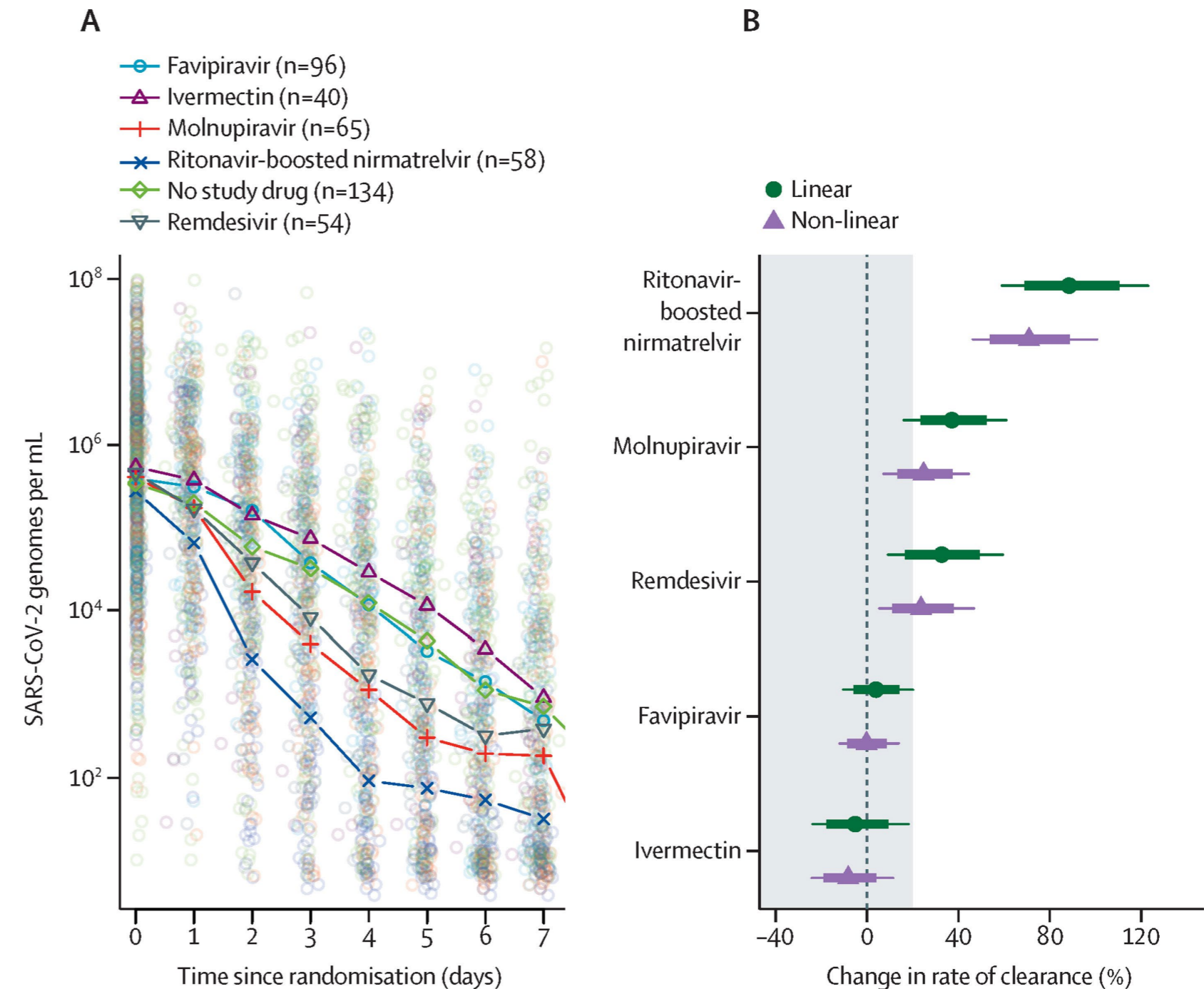
PLATCOV- Adaptiv klinisk prövning med virologiskt utfallsmått



Prospektiv open label, randomiserad multicenter studie i Asien

Utfallsmått viral clearance

Paxlovid hade snabbare virus clearance jämfört med remdesivir



Nirmatrelvir + Ritonavir

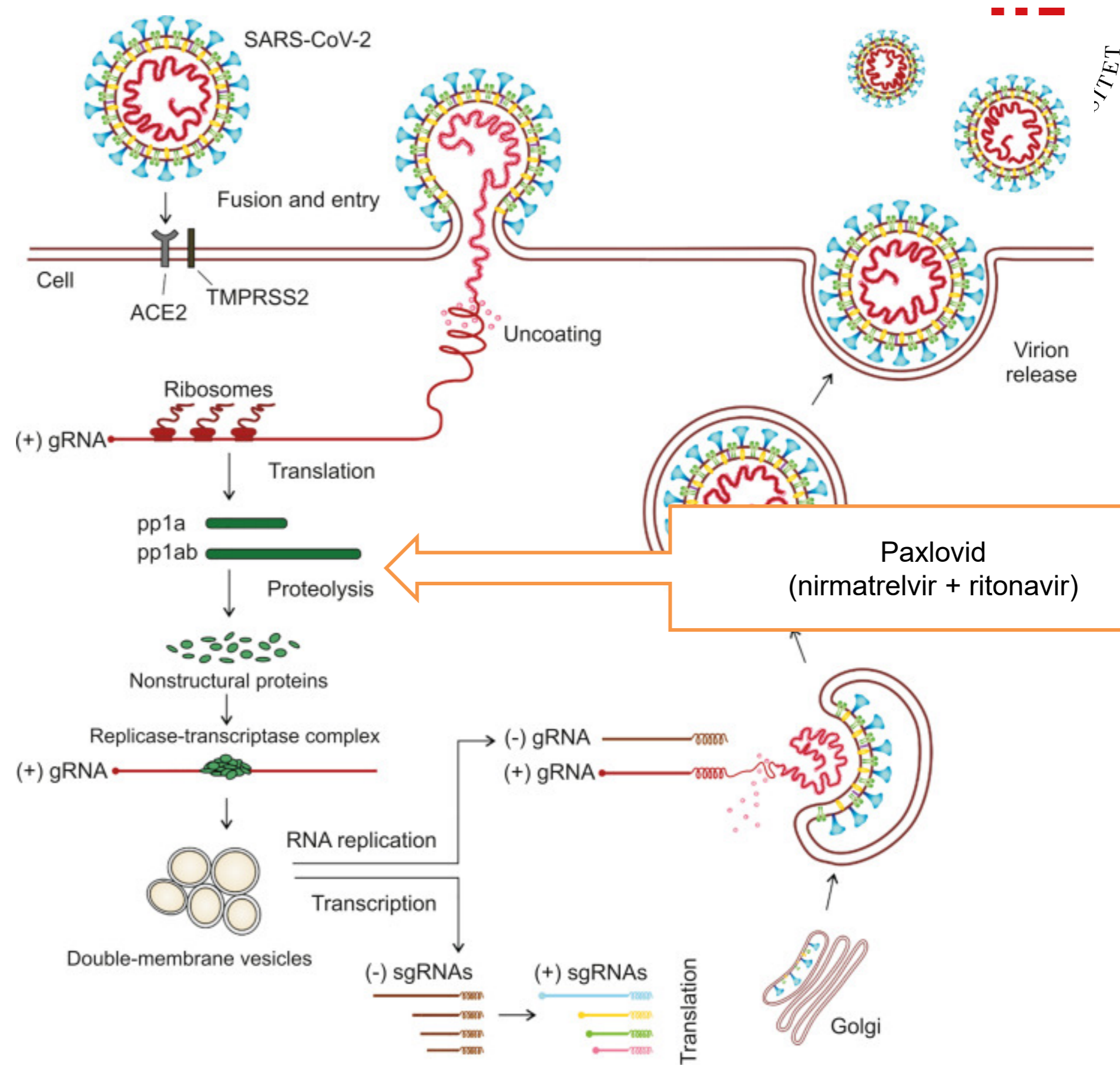
PAXLOVID

Main Proteas (Mpro) hämmare

89% riskreduktion avseende sjukhusvård eller död vid tidigt insatt behandling – EPIC HR trial

Högriskpatienter >18 år, ej vaccinerade

Ca 10000kr 5 dagar



Nirmatrelvir + Ritonavir

PAXLOVID

EPIC-SR: Ej signifikant skillnad mot placebo i tid till symtomfrihet. Patienter med antingen standard risk men ovaccinerade eller vaccinerade (57%) med riskfaktor

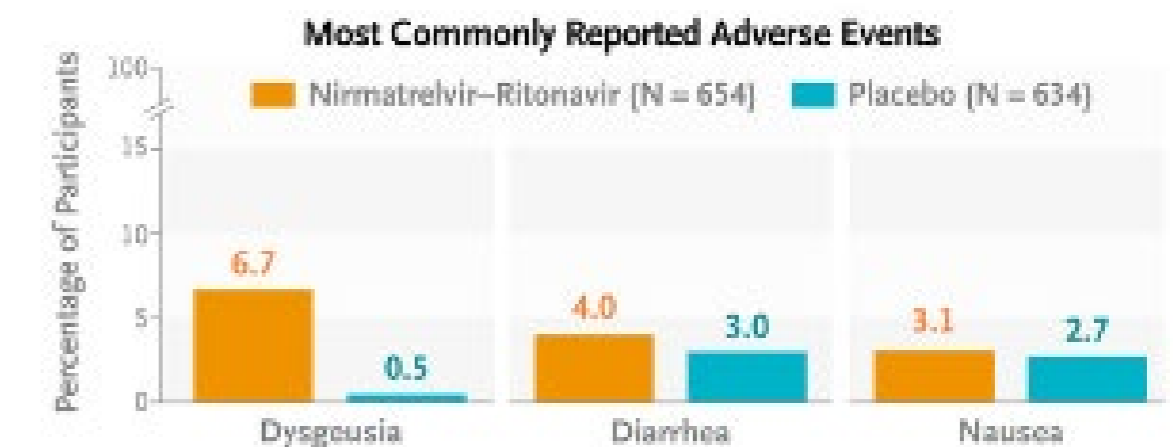
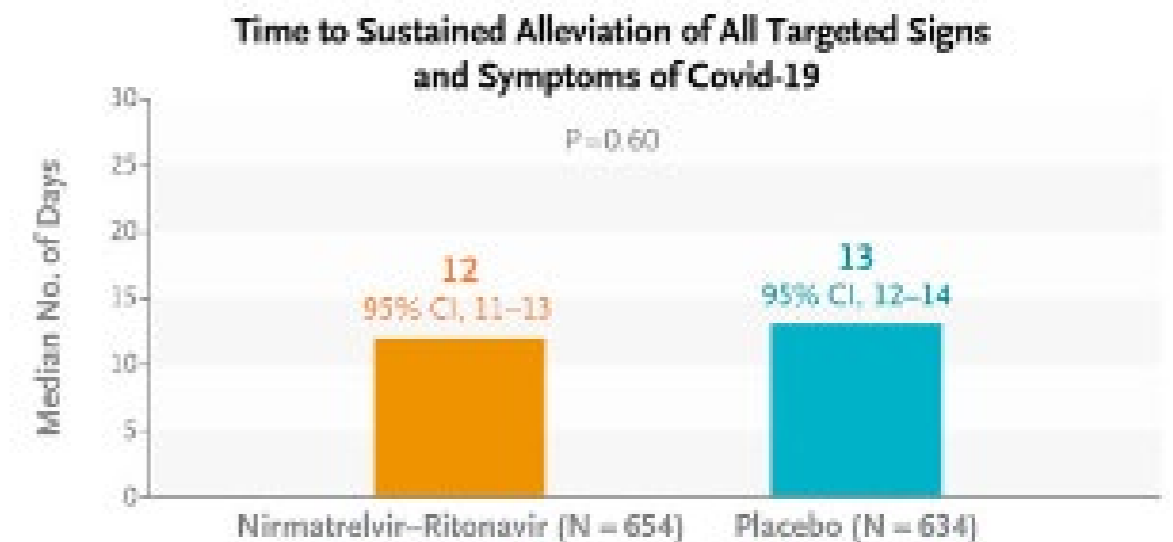
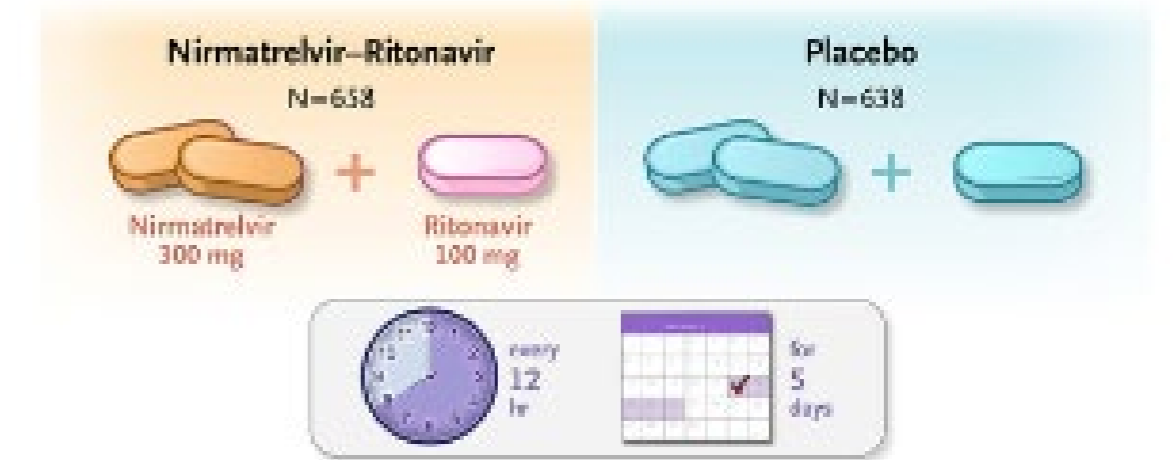
Medianålder 42 år, 5 % var ≥ 65 år
Fetma, rökning och högt blodtryck var vanligaste riskfaktorerna

< 2 % hade hjärt- eller lungsjukdomar.

5 av 654 [0.8%] i Paxlovidgruppen vs. 10 av 634 [1.6%] i Placebo progredierade till sjukhusvård eller död

EPIC-PEP: Ingen signifikant effekt vid postexpositionsprofylax

(Hammond et al. N Engl J Med. 2024 Jul)



15 dagar paxlovid mot postcovid?

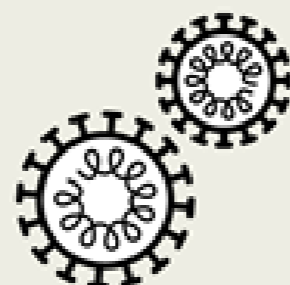
- Ingen signifikant effekt på svårighetsgrad av postcovid symptom
- 15 dagars behandling vältolererad

JAMA Internal Medicine

RCT: Nirmatrelvir-Ritonavir and Symptoms in Adults With Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection

POPULATION

63 Men, 92 Women



Adults with at least 3 mo of moderate to severe postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) symptoms
Median (IQR) age, 43 (34-54) y

INTERVENTION

155 Participants randomized



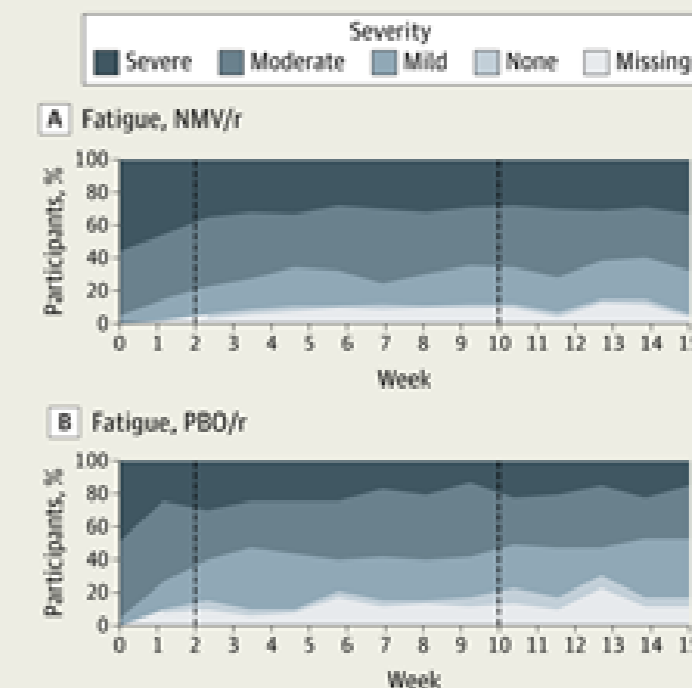
102 Nirmatrelvir-ritonavir (NMV/r)
Oral NMV/r, 300 mg/100 mg, twice daily for 15 d



53 Placebo-ritonavir (PBO/r)
Oral PBO/r twice daily for 15 d

FINDINGS

At 10 wk, no statistically significant difference was found in the model-derived severity outcome pooled across 6 core symptoms (eg, fatigue) between the NMV/r and PBO/r groups



SETTINGS / LOCATIONS



1 US medical center

PRIMARY OUTCOME

Severity of 6 PASC symptoms (fatigue, brain fog, shortness of breath, body aches, gastrointestinal symptoms, and cardiovascular symptoms) based on Likert score (0, none; 1, mild; 2, moderate; 3, severe) at 10 wk

Real-world data paxlovid- Omikron



USA 2022-2023 BA.4/5, BQ/XBB

(n=62 324 högrisk ≥ 12 år, paxlovid n=22 594)

90 d Mortalitätsreduktion 84% (1.44 % - 0.13 %)

Ingen skillnad i subgrupper ålder, virusvariant.

NNT 77

Australien 2022 BA.4/5

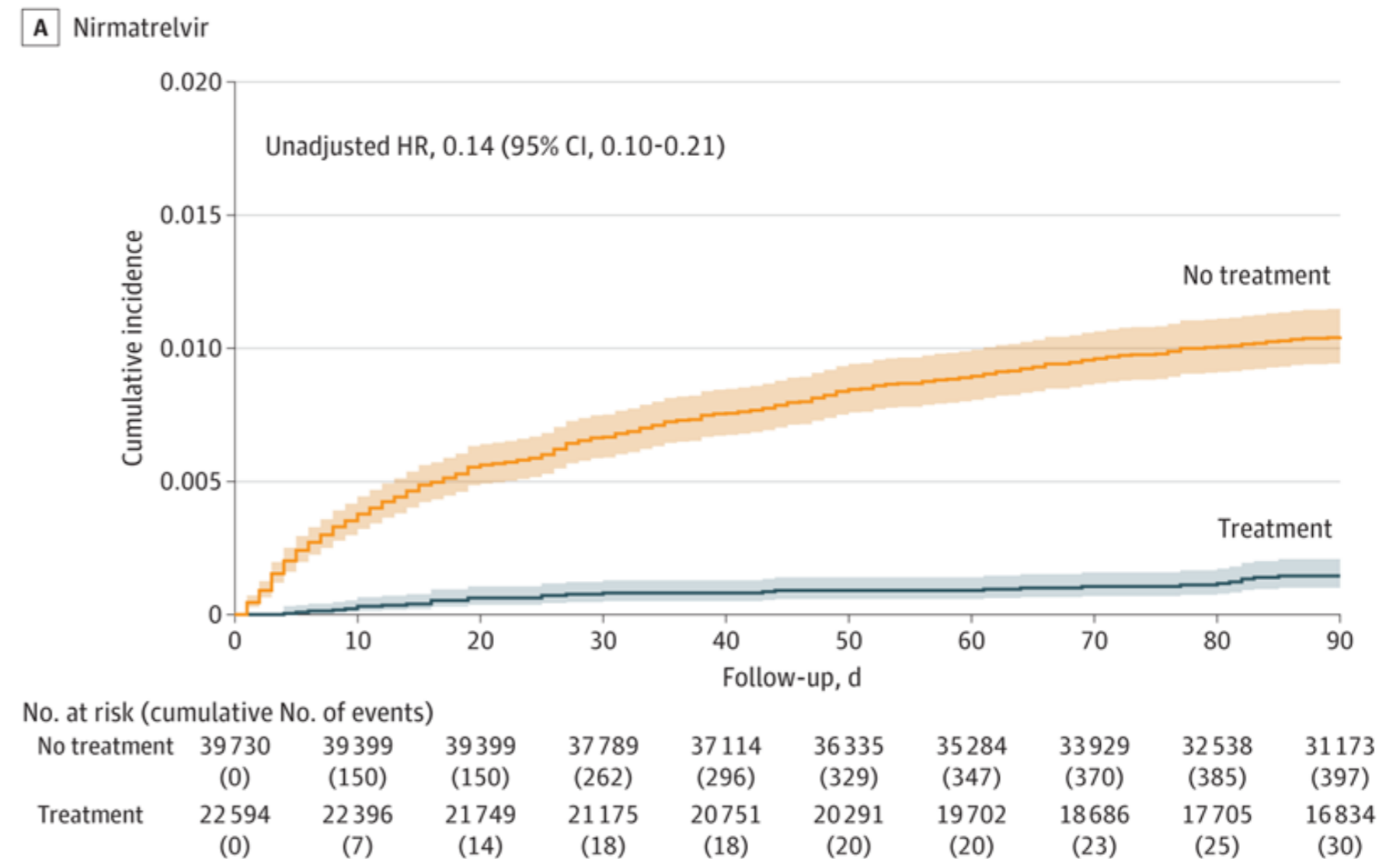
(n=18971 paxlovid n=5250)

Paxlovid ≥ 70 år utan känd immunsuppression.

Mortalitätsreduktion (73%) 3.4% - 0.6%

NNT 36

Minskad risk för sjukhusvård (40%) 1.7%-1.0% Bättre effekt vid start inom 1 dag från diagnos jmf efter 4 dagar. Hög vaccinationstäckning



Real-world data- Omikron



USA Ganatra et al

Dec 2021- juli 2022 >50 år

- N= 88 651 vaccinerade med riskfaktorer
- Paxlovid n=1131
- 45% riskreduktion utfall av akutbesök, sjukhusinläggning och död (7,9% mot 14,4%),
- **NNT var 15**

USA Faust et al

Dec 2021- juli 2022 **18-50 år**

- N= 86 119, vaccinerade med riskfaktorer
- Paxlovid n=2547
- 30% riskreduktion för samma sammanlagda utfall
- **NNT var 47** (cancersjukdom var NNT 45, kardiovaskulär sjukdom NNT 30 och vid kombination av dessa var NNT 15)

Real-world data- Omikron

Canada Feb 2022 Feb 2023

N=6866 >18 år

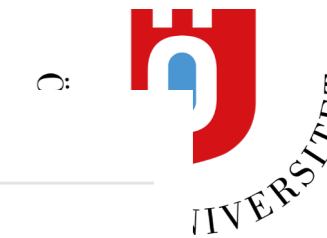
Sjukhusvård eller död

88% resp 49% riskreduktion allvarlig/måttlig immunosuppression (CEV1/CEV2)

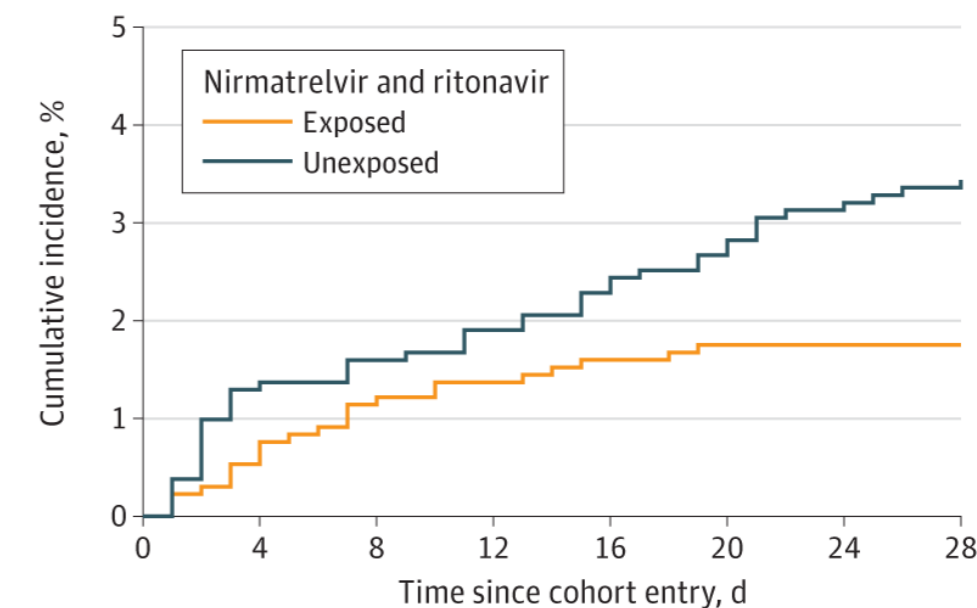
NNT 40, NNT 60

Ej significant för äldre >70 med vissa riskfaktorer men ej högrisk (EXEL)

Ingen nytta av paxlovid vid ålder över 70 utan svår samsjuklighet

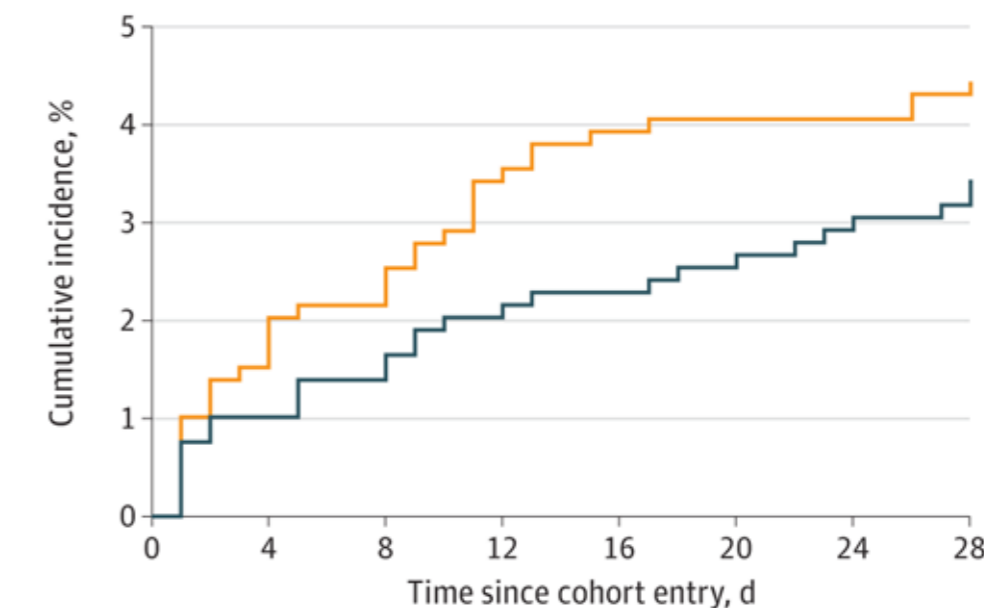


A CEV2



No. at risk	0	4	8	12	16	20	24	28
Exposed	1314	1307	1299	1293	1285	1283	1278	1273
Unexposed	1314	1297	1292	1286	1277	1268	1259	1254

C EXEL



No. at risk	0	4	8	12	16	20	24	28
Exposed	789	777	772	762	755	754	752	748
Unexposed	789	780	775	770	766	762	758	755

Paxlovid - Långtidsdata

Retrospektiv studie från Hong Kong

N= 50 055 sjukhusvårdade som fått paxlovid inom 5 dagar

Paxlovidgruppen hade lägre post akut mortalitet, efter dag 21

Lägre förekomst av vissa symtom, bla kranskärslssjukdom lungkomplikationer

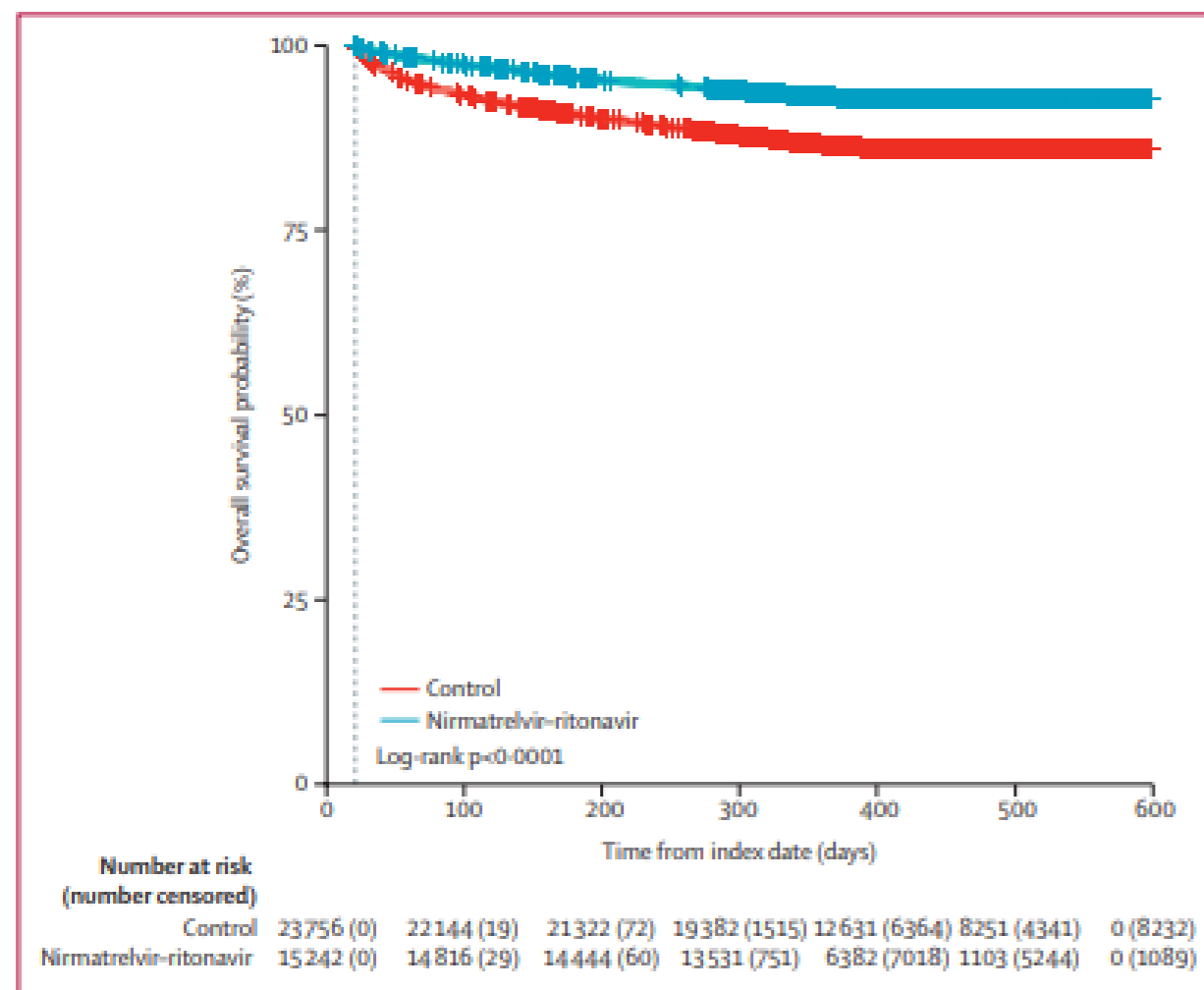


Figure 2: Kaplan-Meier curve for post-acute inpatient mortality. The shaded area indicates the 95% CI. The dashed line shows day 21, the starting point for outcome evaluation.

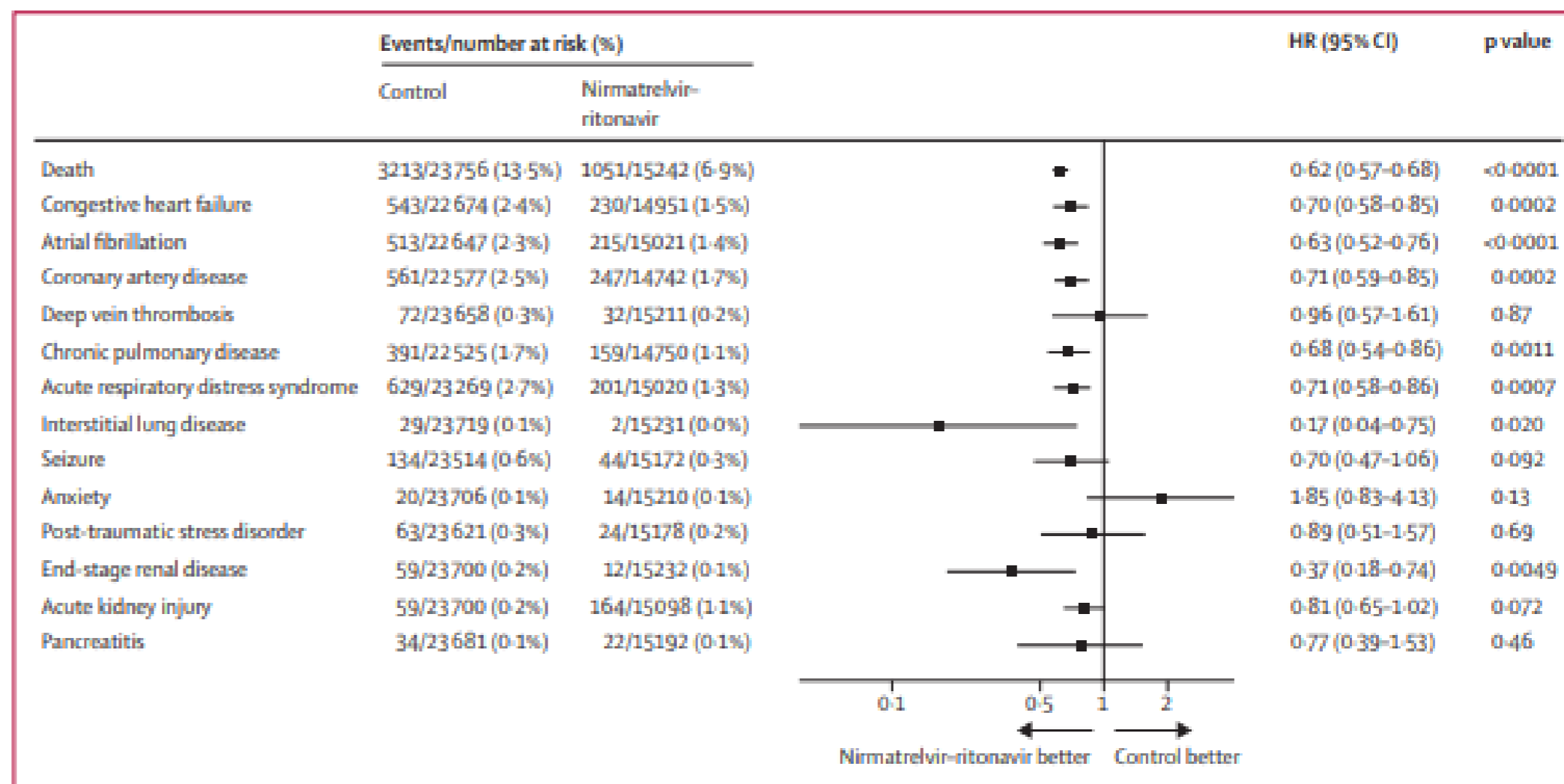


Figure 3: The effect of nirmatrelvir-ritonavir on outcomes after applying standardised mortality ratio weights. HR=hazard ratio.

Indikation för antiviral behandling enligt vårdprogram



Immunsuppression

Samsjuklighet med hög risk; En svår kronisk sjukdom eller multipla komorbiditeter

Ålder

>6 mån sedan boosterdos

Ålder		<50 år	50-64 år	65-79 år	>80 år
Vaccinationsstatus	Komorbiditet				
	<6 mån sedan boosterdos av vaccination eller genomgången Covid-19	Ingen/låg risk			
>6 mån sedan boosterdos av vaccination eller genomgången Covid-19	Samsjuklighet med hög risk*				Antiviral behandling kan övervägas
	Ingen/låg risk				Antiviral behandling kan övervägas
Oavsett tid sedan boosterdos	Samsjuklighet med hög risk*			Antiviral behandling kan övervägas	Antiviral behandling kan övervägas
	Betydande immunsuppression** eller annan särskilt svår komorbiditet	Antiviral behandling rekommenderas	Antiviral behandling rekommenderas	Antiviral behandling rekommenderas	Antiviral behandling rekommenderas

* Multipla komorbiditeter stärker indikation för behandling. Riskfaktorer med förhöjd risk för svår sjukdom/död är exempelvis dysreglerad diabetes, allvarlig hjärt-, lung-, njur- eller leversjukdom, BMI>40, cancersjukdomar under behandling, neurologisk eller psykiatrisk sjukdom med betydande funktionshämning, Downs syndrom

**betydande immunsuppression (t ex organtransplantation, stamcellstransplantation, hematologisk malignitet, primär immunbrist eller behandling med läkemedel som orsakar långvarig B-cellspåverkan, aktiv cancerbehandling)

Paxlovids Achilles

Interaktioner

Hämmar cytokrom P450, enzymet CYP 3A4

Kan leda till allvarliga biverkningar pga förhöjda koncentrationer av vissa läkemedel

NOAK, Statiner, Takrolimus/everolimus, Clopidogrel, sämre effekt, paxlovid kontraindicerat < 6v efter PCI

Dosjusteras vid njursvikt och dialys - vältolererat och visar viral suppression av vid justerad dosering vid njursvikt

[Liverpool COVID-19 Interactions \(covid19-druginteractions.org\)](https://www.liverpool.ac.uk/covid19-druginteractions.org/)



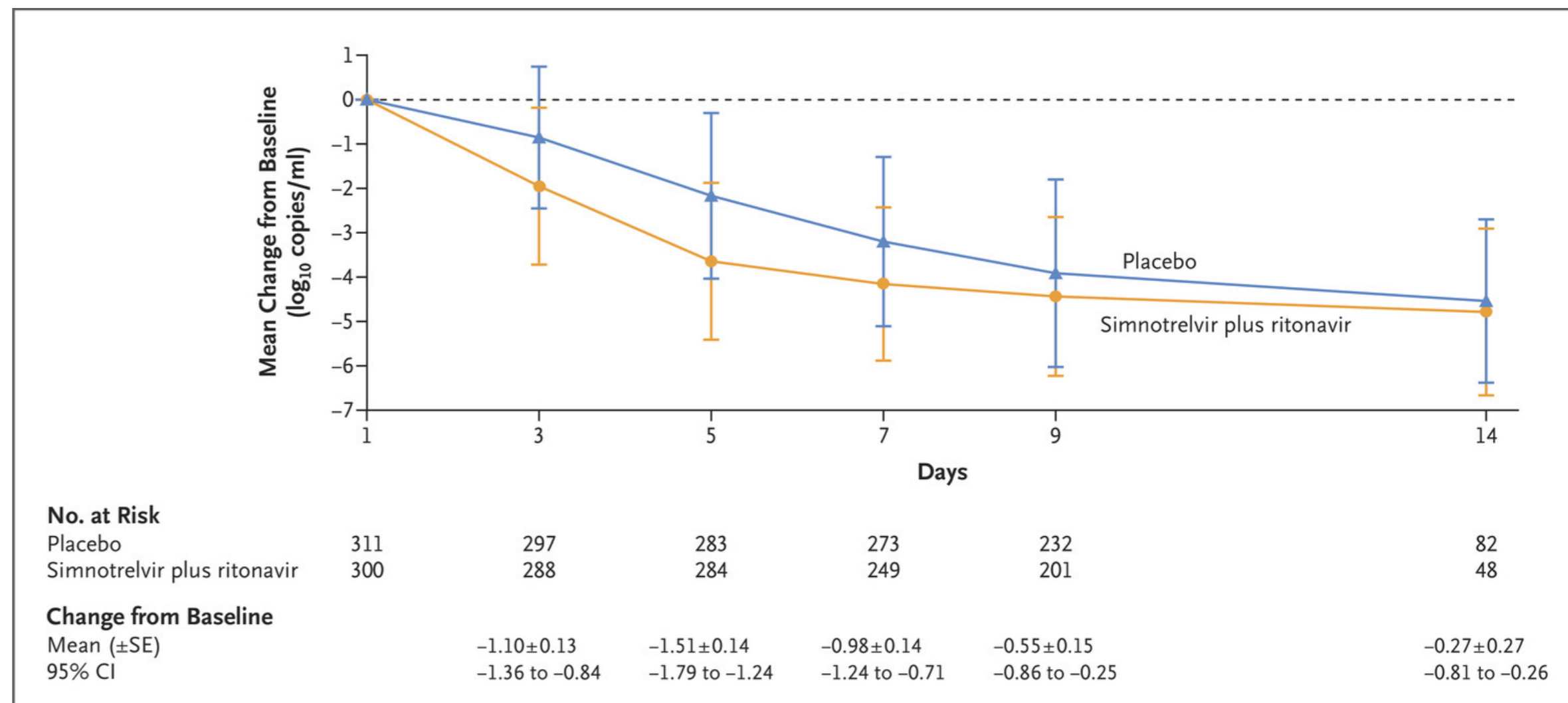
Proteashämmare med godkännade i Asien

SARS-CoV-2 (Mpro/3CLpro) hämmare:
Simnotrelvir + ritonavir (fas 2-3 studie
publicerad)



Simnotrelvir + ritonavir

- Placebokontrollerad RCT, Kina
- n=1208
- Vaccinerade, medianålder 35 år, hälften med riskfaktorer
- Symtomdebut inom 3 dagar
- Mild eller måttlig
- Utfallsmått tid till ihållande symtomfrihet (1,5 dag kortare), samt virusnivåer



Vid dag 29, ingen patient med progress av sjukdom eller död

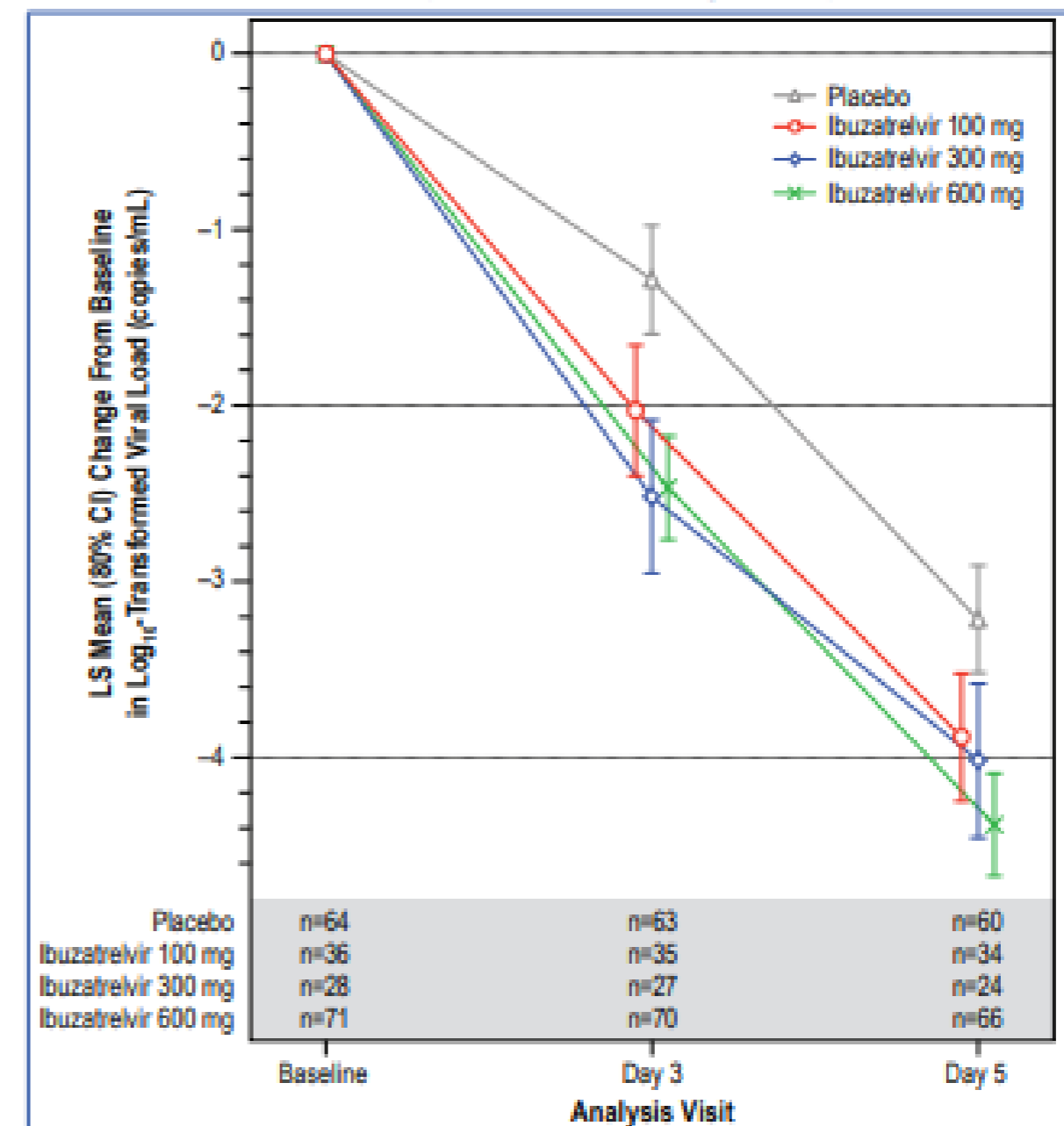
Kommande antiviraler?

Ibuzatrelvir (PF-07817883), Andra generationens p.o Mpro-hämmare, bättre metabol stabilitet jämfört med nirmatrelvir, har pan-human coronavirus antiviral aktivitet in vitro i musmodel. Fas 3 pågår

Fas 2b resultat presenterade på ECCMID Barcelona 2024. Uppnådde virologiska endpoints och säkerhet

Aptamerer – RNA eller DNA strukturer, likar effekten av antikroppar, blockerar inträde i cellerna. Billigare. Inhalation möjlig. Fas 1 och Fas 2. Vältolererade. Anti pan-coronavirus

Figure 2. LS Mean Change From Baseline in Nasopharyngeal Viral Load Over Time (Modified Full Analysis Set)



(Mortezavi, ECCMID poster 2024),

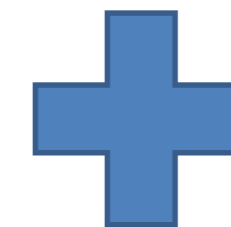
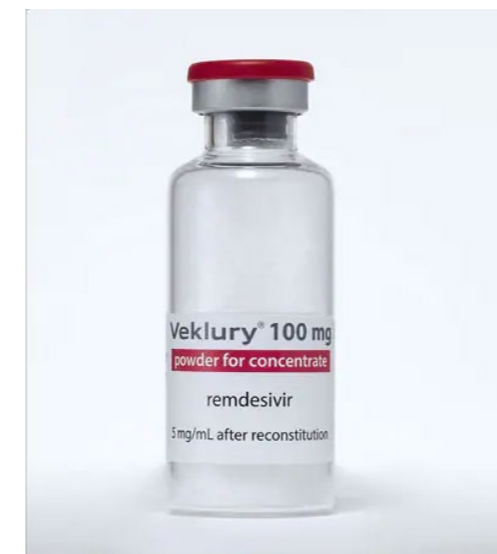
Kombinationsbehandling

Vid betydande immunsuppression
förekommer långvarig virusutsöndring

In-vitro samt djurstudier talar för effekt av
kombinationbehandling, även med IVIG

Observationsstudier, case-reports

Rekommendation i vårdprogrammet



SAMMANFATTNING

- Paxlovid och remdesivir är effektiva antivirala läkemedel som minskar risken för progress till svår sjukdom vid tidigt insatt behandling av högriskpatienter,
- Real-world data och prospektiva data med virologiska utfallsmått stödjer att det finns effekt av dessa även i vaccinerad befolkning
- Antiviral behandling bör övervägas till högriskpatienter tidigt efter symptomdebut (primärvård och slutenvård)
- Ett föränderligt landskap - fortsatt forskning viktig för att belysa aktuella riskgrupper
- Inget stöd för att rekommendera antiviral behandling vid postcovid idag

Tack för att ni lyssnade!