



UTC, Lungentransplantationsambulanz

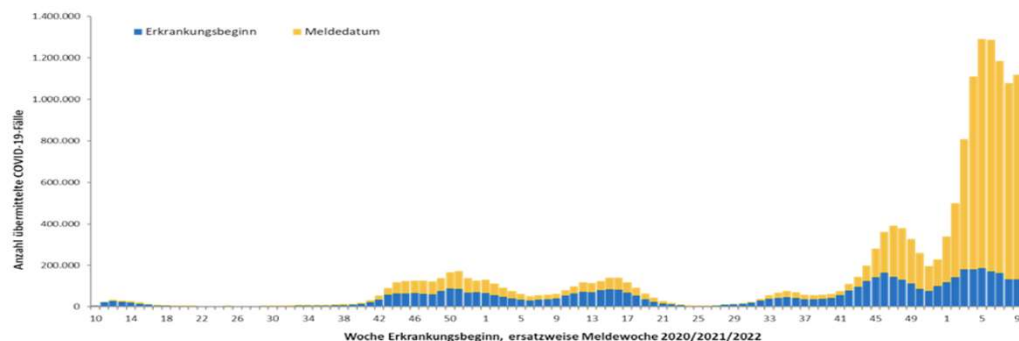


Online Patientenseminar Gesund ins Jahr 2022

Update Corona – was gibt es Neues?

Anna Nolde, 22.03.2022

Ausgangslage



Comparing evidence 3rd mRNA COVID-19 vaccine dose in immunosuppressed people with seropositive response

Study	Patient Population	2 nd Dose			3 rd Dose Seronegative after 2 nd dose		
		Sample Size	Seronegative N (%)	Seropositive N (%)	Sample Size	Seronegative N (%)	Seropositive N (%)
Kamar et al.	Recipients of solid-organ transplant	99	59 (60)	40 (40)	59	33 (56)	26 (44)
Werbel et al.*	Recipients of solid-organ transplant	30	24 (80)	6 (20)	24	16 (67)	8 (33)
Longlune et al.	Patients on hemodialysis	82	13 (16)	69 (84)	12	7 (58)	5 (42)
Maxime et al.	Patients on hemodialysis	106	66 (62)	40 (38)	12	6 (50)	6 (50)

* Recipients received homologous mRNA prime followed by either a single Moderna, Pfizer, or Janssen boost

www.rki.de, letzter Zugriff 19.03.2022

<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-07/07-COVID-Oliver-508.pdf>

Agenda

1. Was können wir von einer 4. Impfung erwarten?
 - Studienlage
 - Erfahrungen aus dem UKE
2. Welche Therapiemöglichkeiten gibt es?
 - Therapeutische Ansatzpunkte
 - Studienlage
 - Erfahrungen aus dem UKE

Agenda

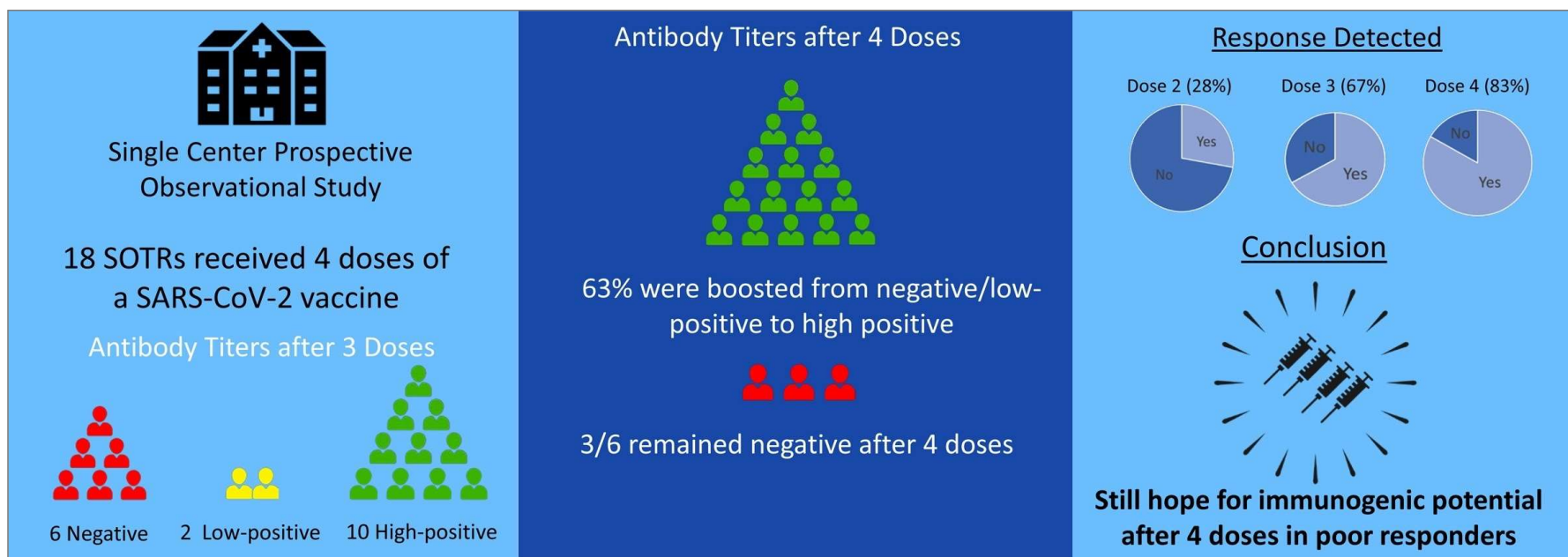
1. Was können wir von einer 4. Impfung erwarten?

- Studienlage
- Erfahrungen aus dem UKE

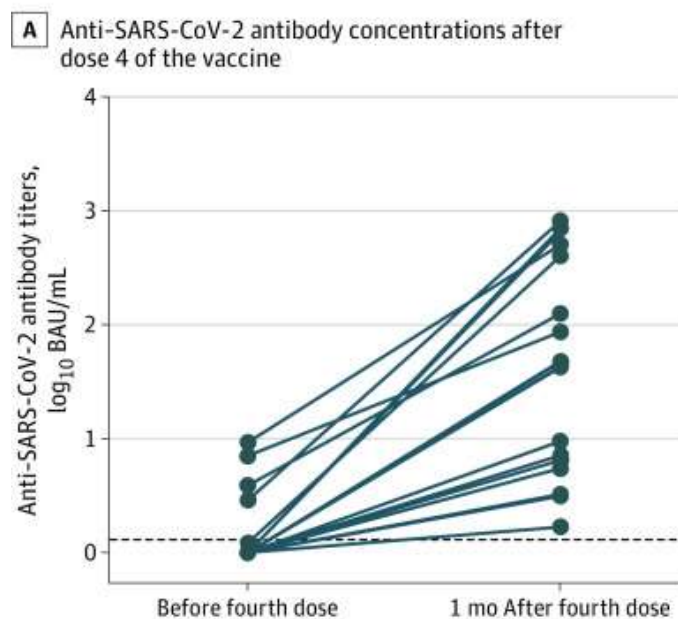
2. Welche Therapiemöglichkeiten gibt es?

- Therapeutische Ansatzpunkte
- Studienlage
- Erfahrungen aus dem UKE

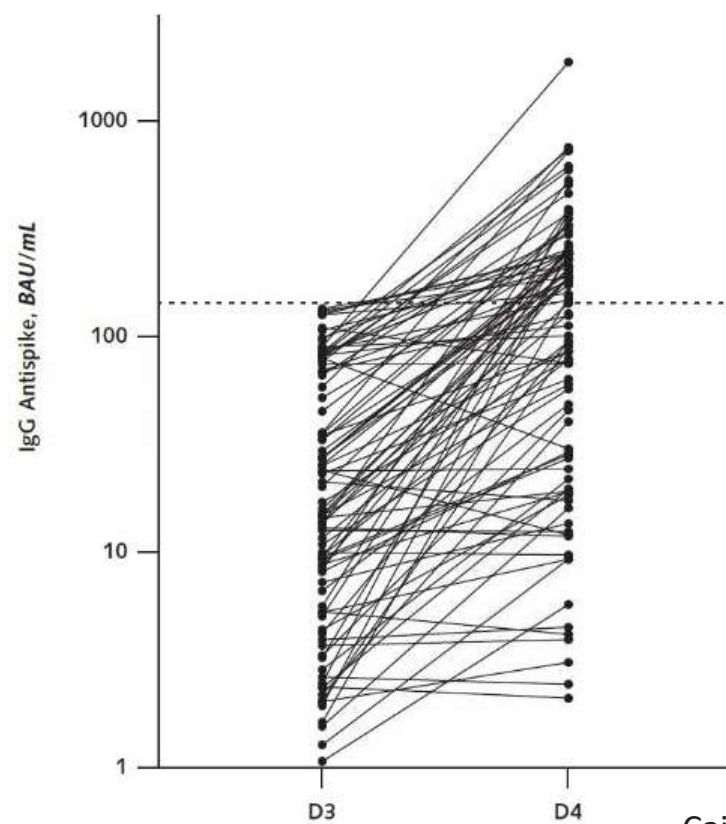
Antibody Response to a Fourth Dose of SARS-CoV-2 Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients (11 Kidney, 3 Liver, 2 Heart, 2 Kidney-Liver)



Assessment of 4 Doses of SARS-CoV-2 Messenger RNA-Based Vaccine in Recipients of a Solid Organ Transplant (25 Kidney, 5 Heart, 4 Liver, 3 Pancreas)

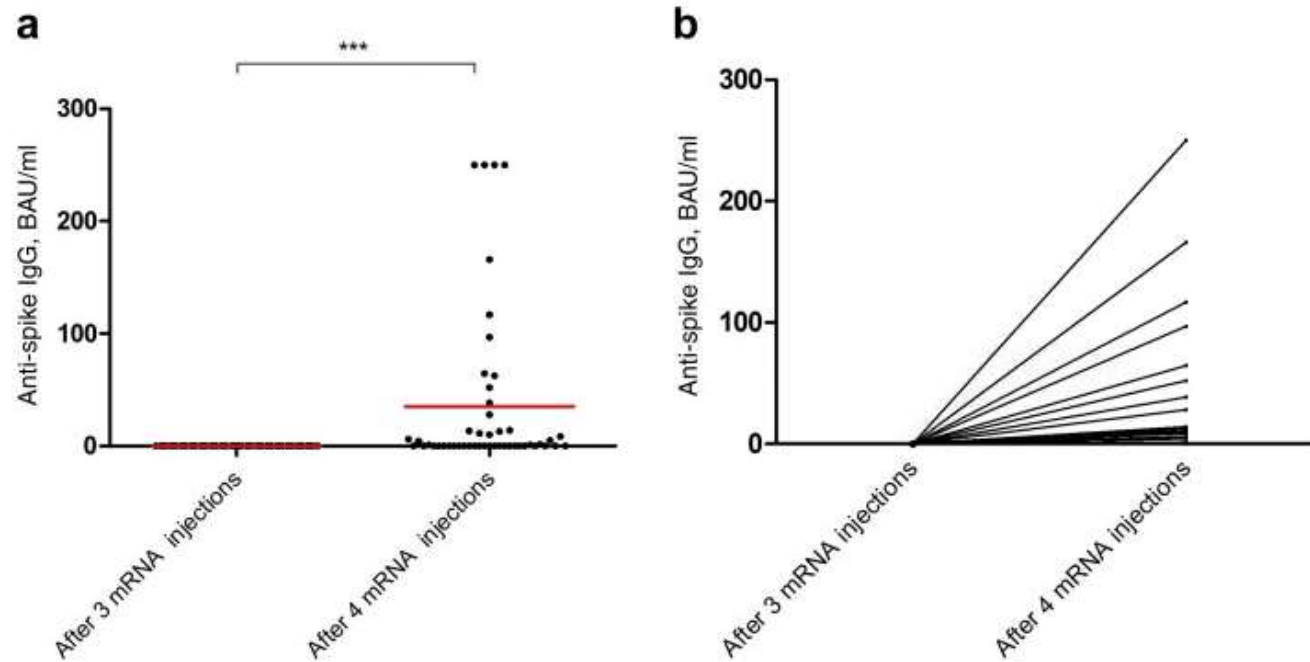


Antibody Response to a Fourth Messenger RNA COVID-19 Vaccine Dose in Kidney Transplant Recipients



Caillard S. Ann Intern Med 2022 Mar;175(3):455-456.

A fourth SARS-CoV-2 mRNA vaccine in strictly seronegative kidney transplant recipients



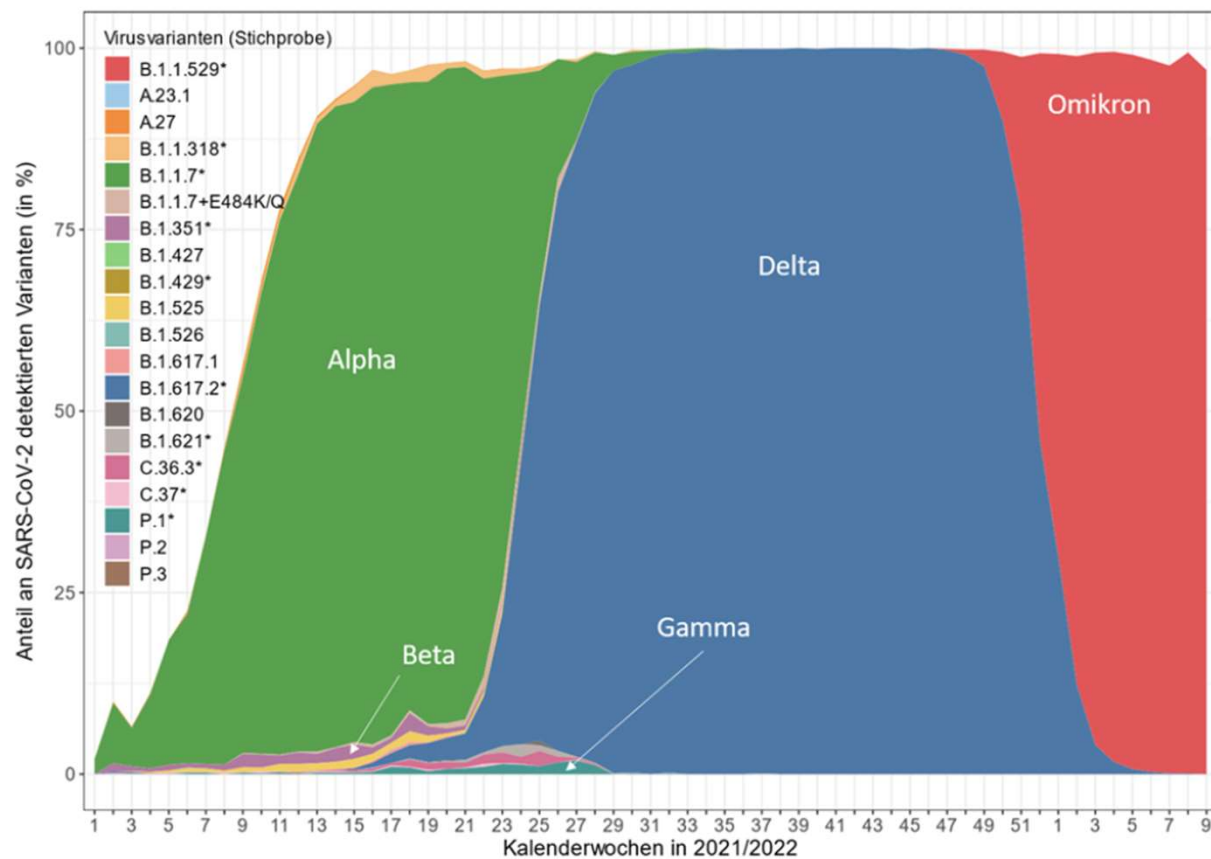
Zusammenfassung 4. Impfung

	Booster bei zuvor geringer Antwort über Schwellenwert	Serokonversion bei zuvor neg. AK-Antwort	Serokonversion bei zuvor neg. AK-Antwort über Schwellenwert
Alejo et al 8 SOT	2 von 2 100 %	3 von 6 50 %	3 von 6 50 %
Kamar et al 37 SOT	5 von 5 100 %	13 von 31 42 %	2 von 31 6,5 %
Caillard et al 92 NTX	46 von 92 50 %	-	-
Masset et al 49 NTX	-	21 von 49 43 %	4 von 49 8,2 %

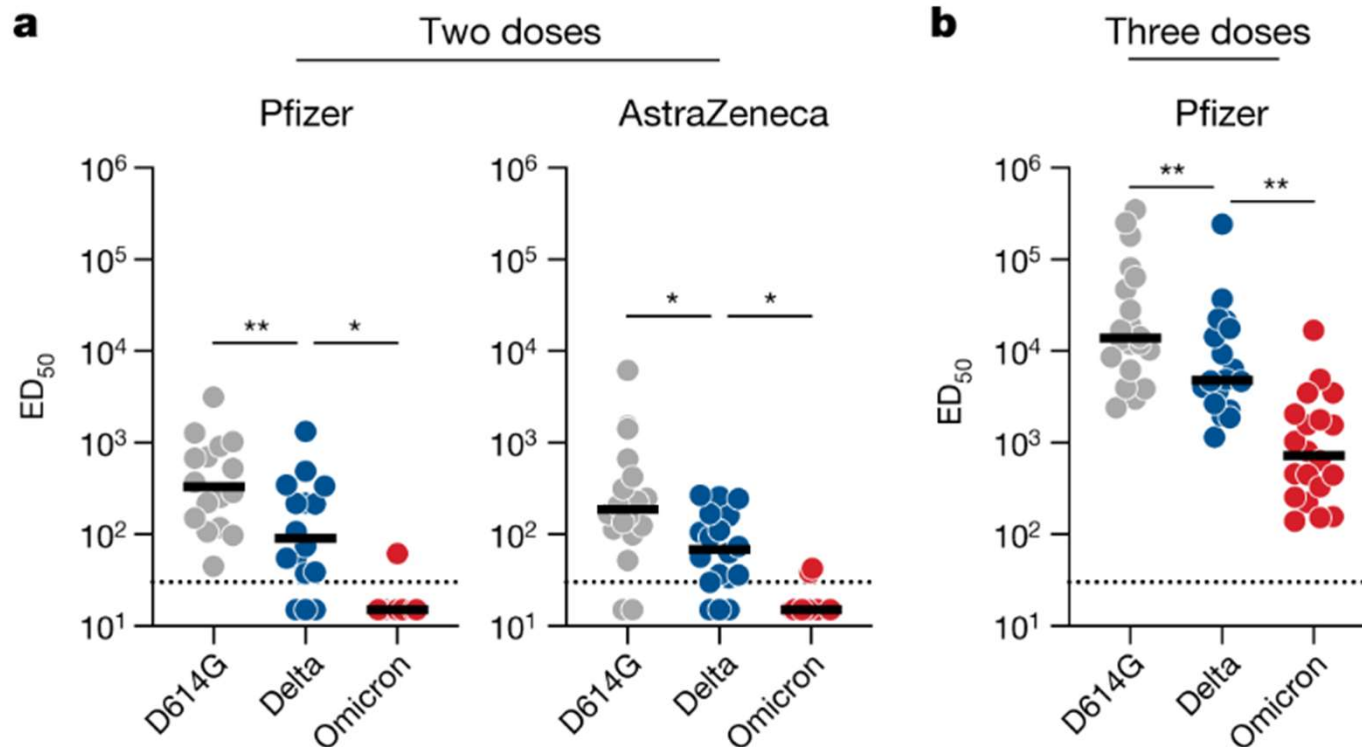
Zusammenfassung 4. Impfung

	Booster bei zuvor geringer Antwort über Schwellenwert		Serokonversion bei zuvor neg. AK-Antwort		Serokonversion bei zuvor neg. AK-Antwort über Schwellenwert	
Alejo et al 8 SOT	2 von 2 100 %	UKE LTX viele NTX viele	3 von 6 50 %	UKE LTX ca 40-50% NTX kaum	3 von 6 50 %	
Kamar et al 37 SOT	5 von 5 100 %		13 von 31 42 %		2 von 31 6,5 %	UKE LTX kaum NTX keine
Caillard et al 92 NTX	46 von 92 50 %		-		-	
Masset et al 49 NTX	-		21 von 49 43 %		4 von 49 8,2 %	

Wöchentlicher Lagebericht des RKI 2022-03-17



Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization





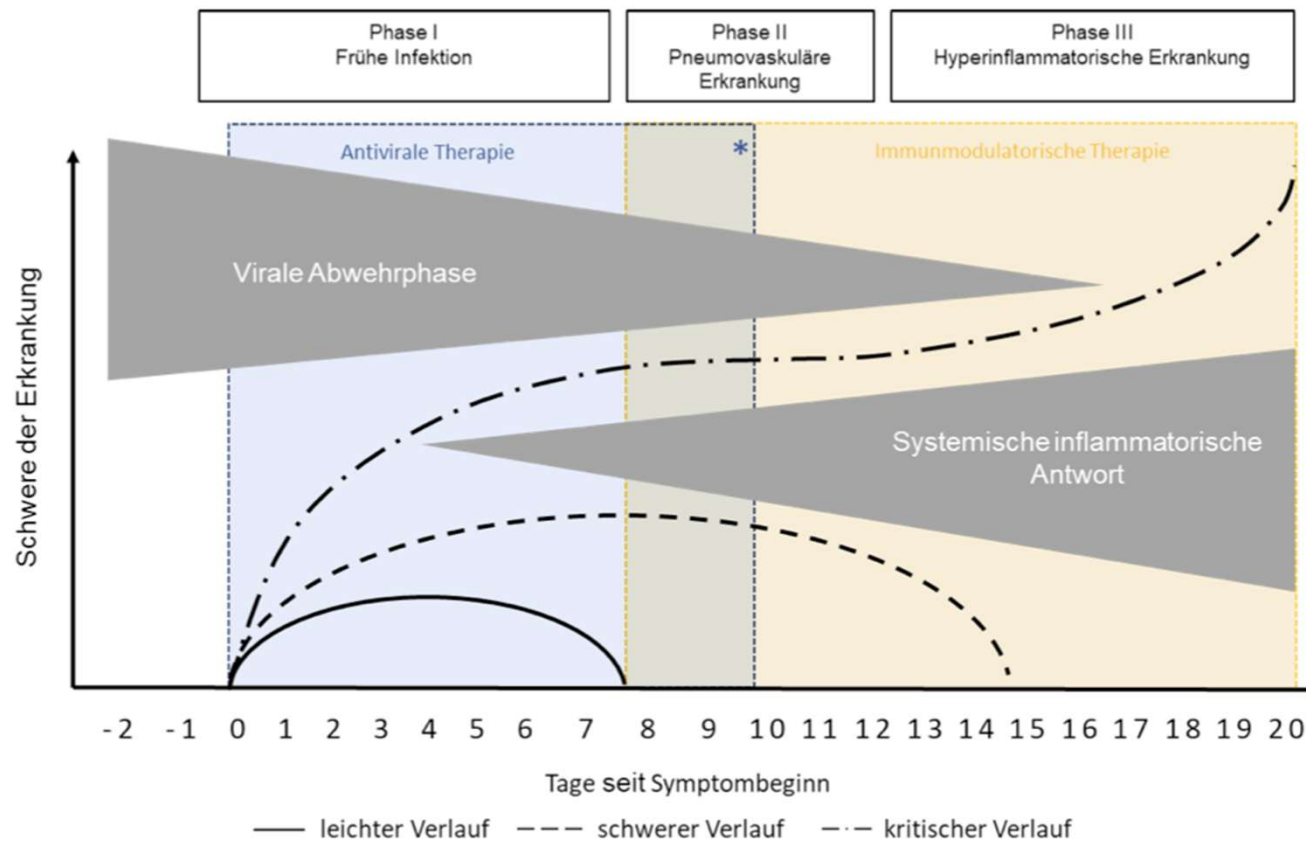
Agenda

1. Was können wir von einer 4. Impfung erwarten?

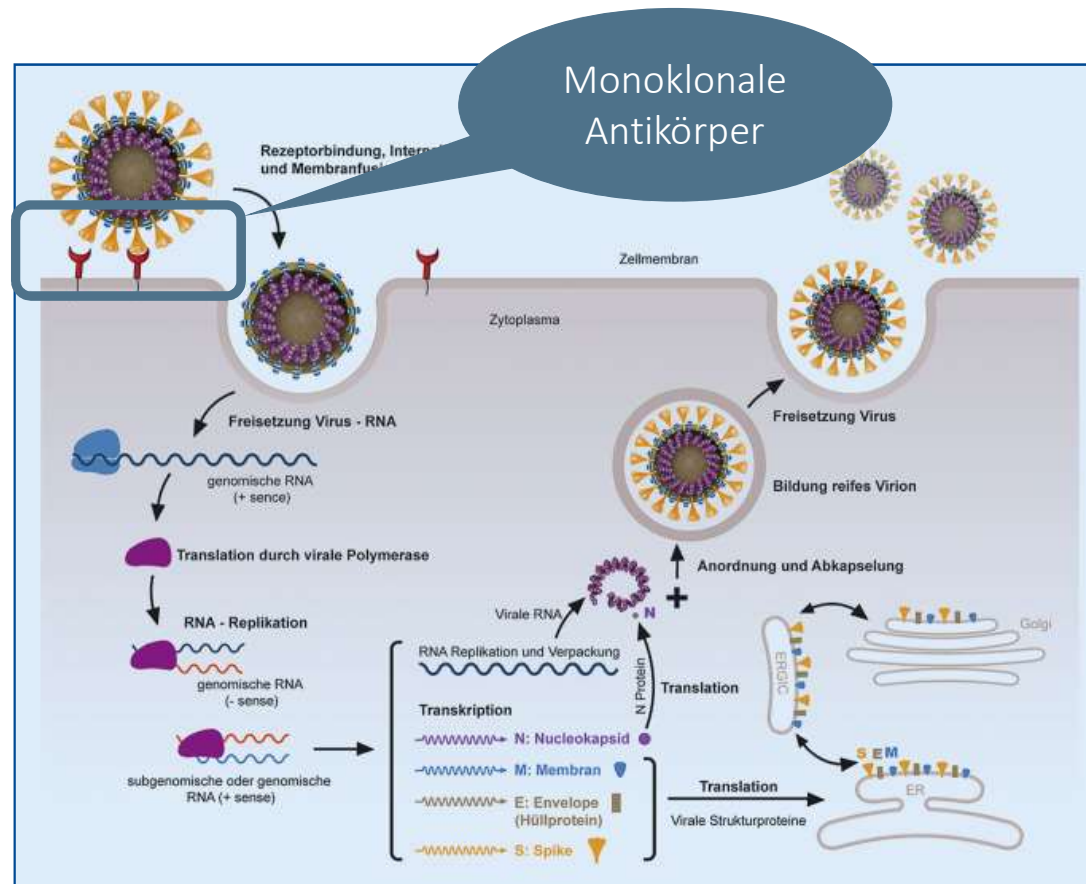
- Studienlage
- Erfahrungen aus dem UKE

2. Welche Therapiemöglichkeiten gibt es?

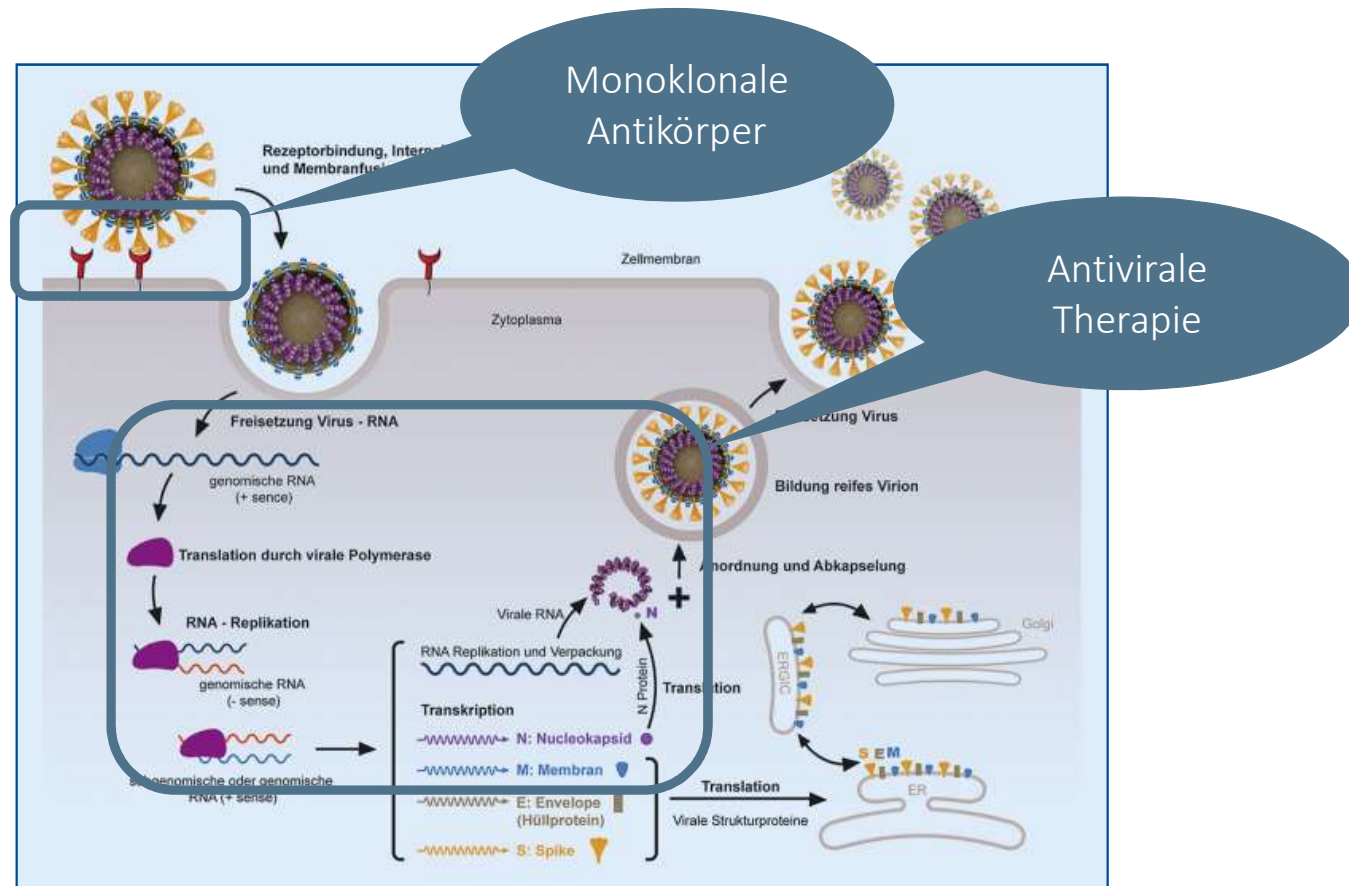
- Therapeutische Ansatzpunkte
- Studienlage
- Erfahrungen aus dem UKE



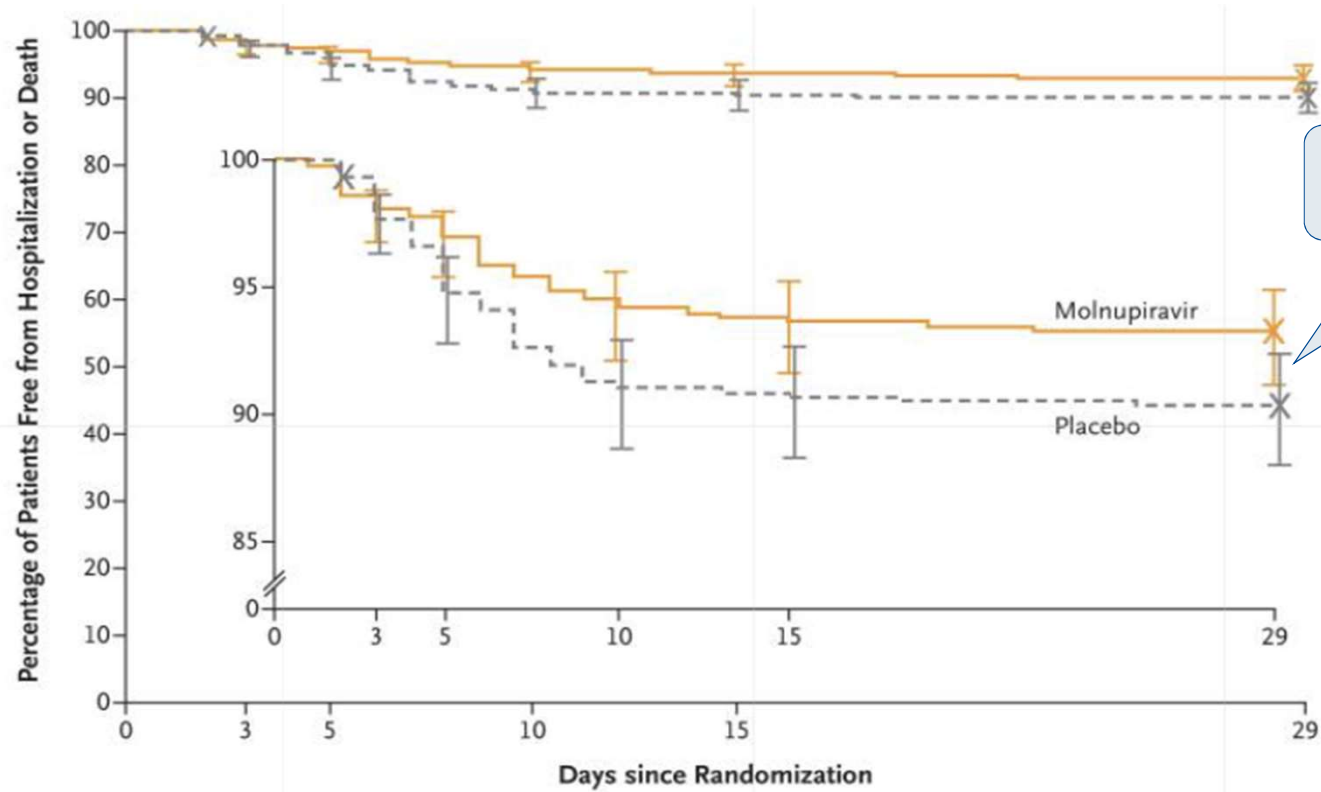
Grundlagen der Replikation und der Immunologie von SARS-CoV-2



Grundlagen der Replikation und der Immunologie von SARS-CoV-2

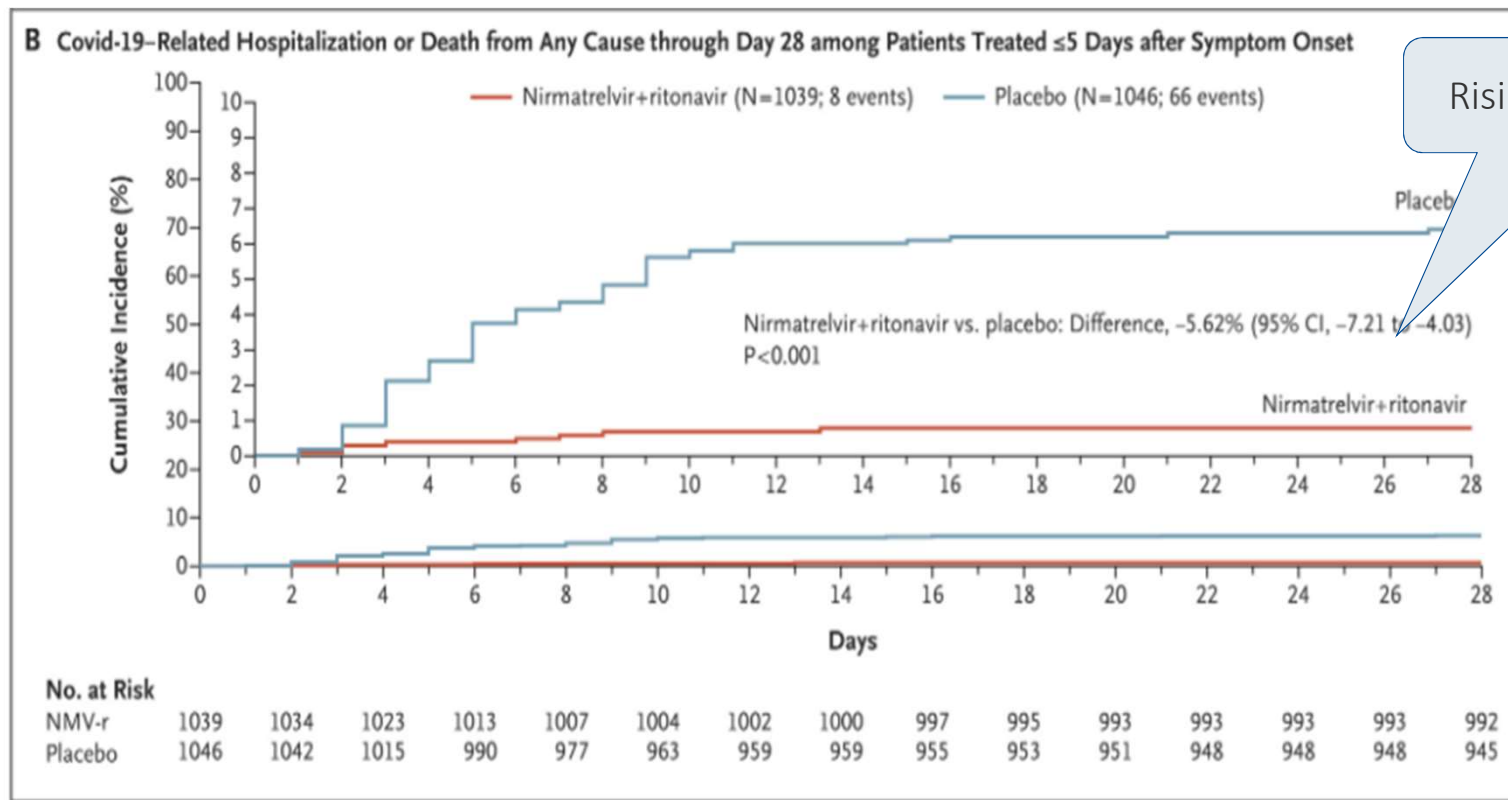


Molnupiruvir (Lagevrio)



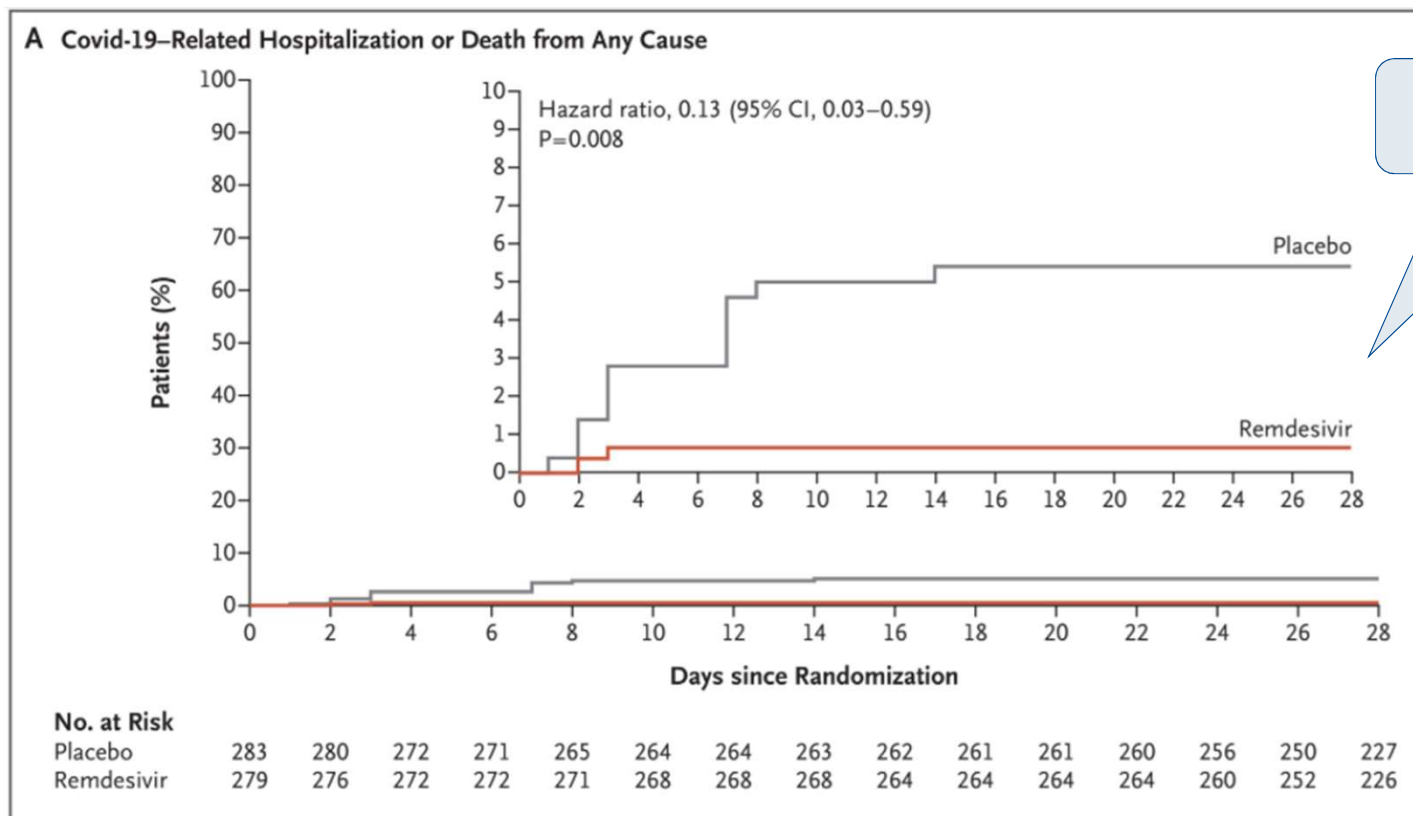
Risikoreduktion 31 %

Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid)



Hammond J. N Engl J Med. 2022 Feb 16. doi: 10.1056/NEJMoa2118542. Epub ahead of print

Remdesivir (Veklury)

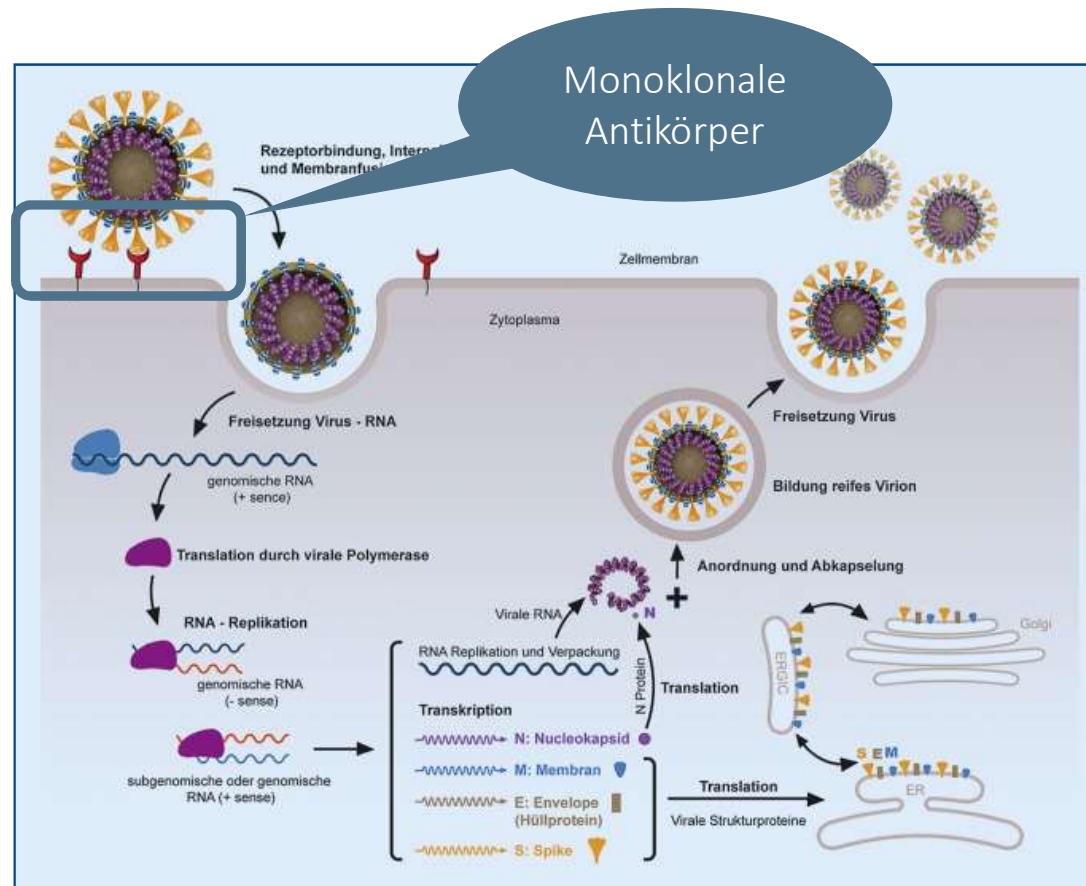


Risikoreduktion 88 %

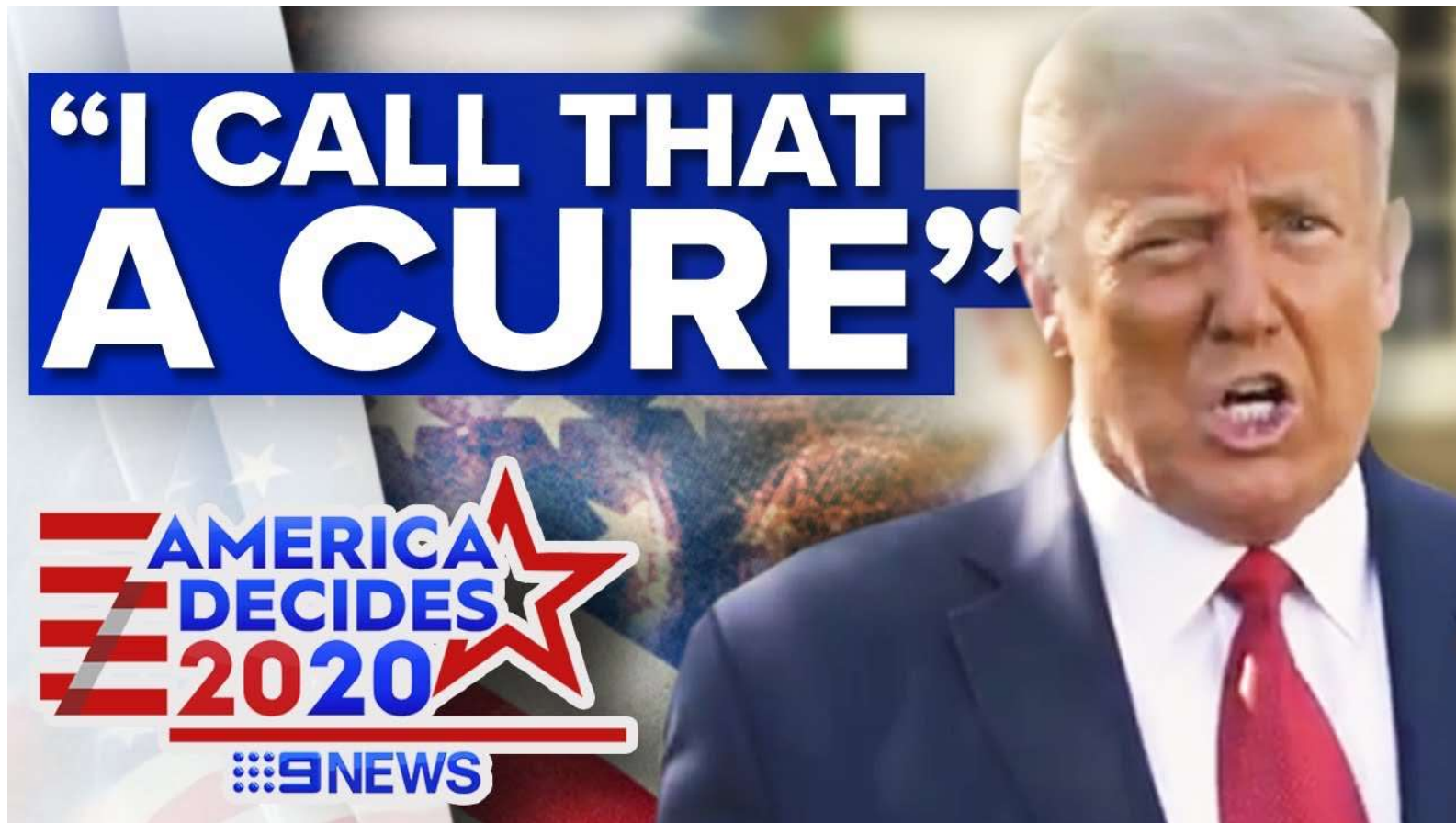
Zusammenfassung antivirale Therapie

	Molnapirovir Lagevrio	Nirmatrelvir/Rltonavir Paxlovid	Remdesivir Veklury
Studie	MOVE-OUT	EPIC-HR	PINETREE
Patienten in Studie	1408	2246	562
Zeitfenster	bis d5	bis d5	bis d7
RR Hospitalisation/Tod	48/709 vs 68/699 6,8 % vs 9,7 % RR 31 %	8/1039 vs 66/1046 0,8 % vs 6,3 % RR 88 %	2/279 vs 15/283 0,7 % vs 5,3 % RR 87 %
KI	SS, Stillzeit	GFR<30 ml/min Child-Pugh C Wechselwirkungen	GFR<30 ml/min ALT > 5xULN
Verabreichung	5d po	5d po	3d iv
Zulassung	Individueller Heilversuch vom BGM bereitgestellt	bedingte Zulassung für ^[1] Pat. ab 12 J mit RF	bedingte Zulassung für Pat. ab 12 J mit RF

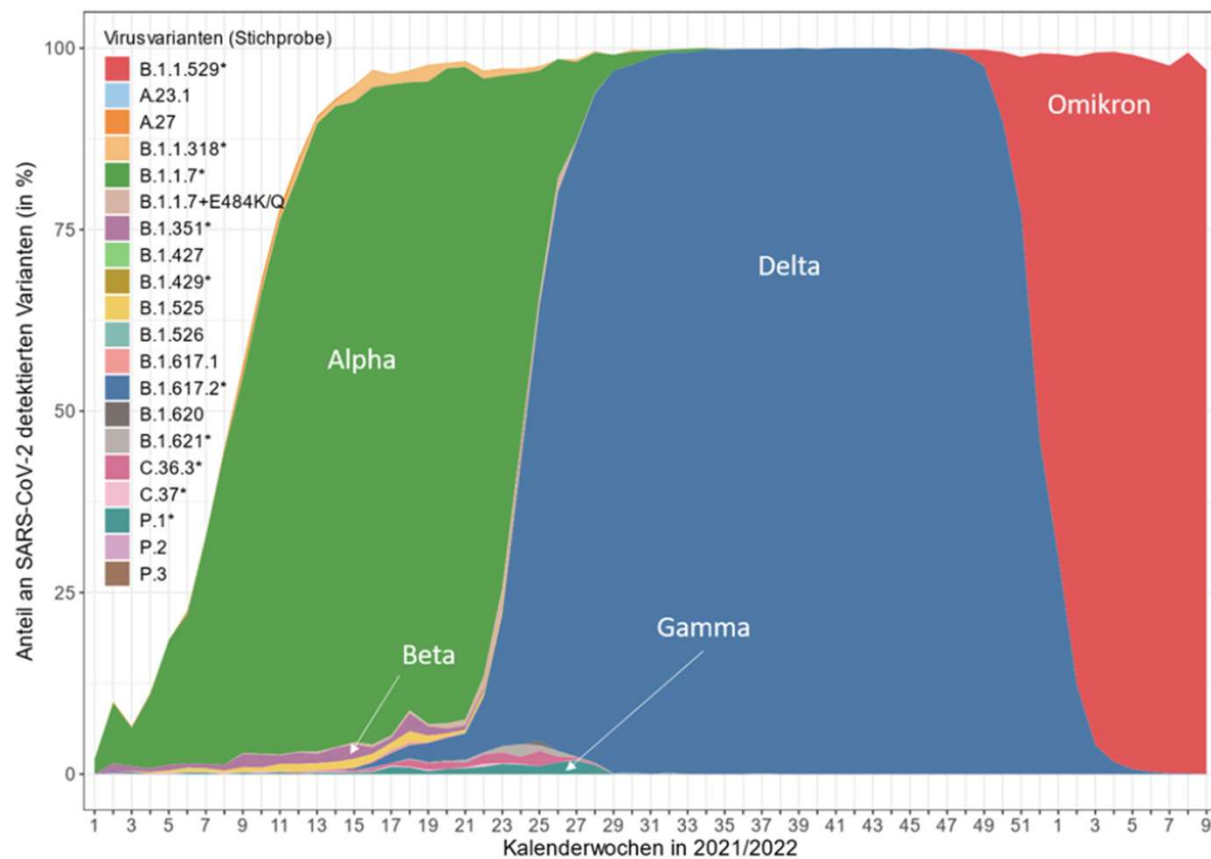
Grundlagen der Replikation und der Immunologie von SARS-CoV-2



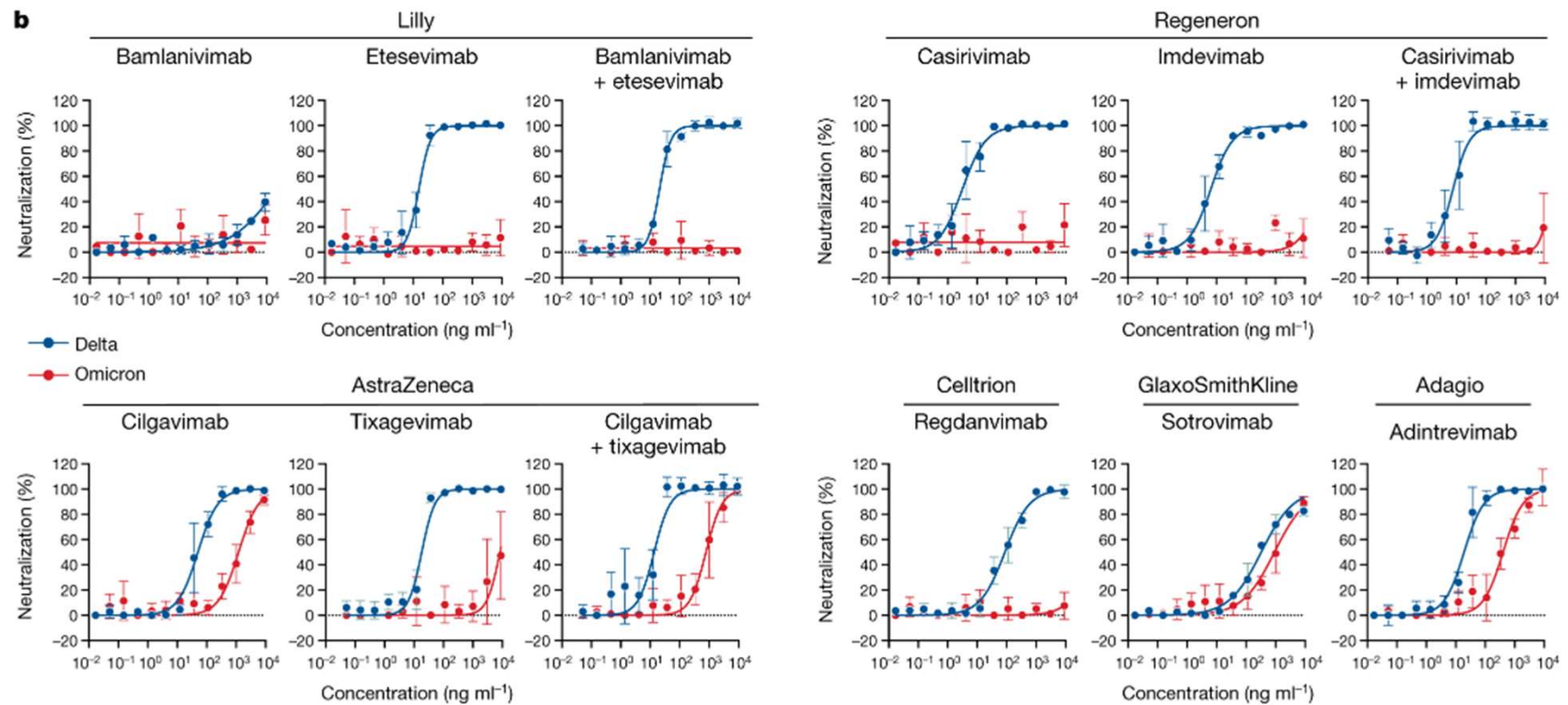
Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve)



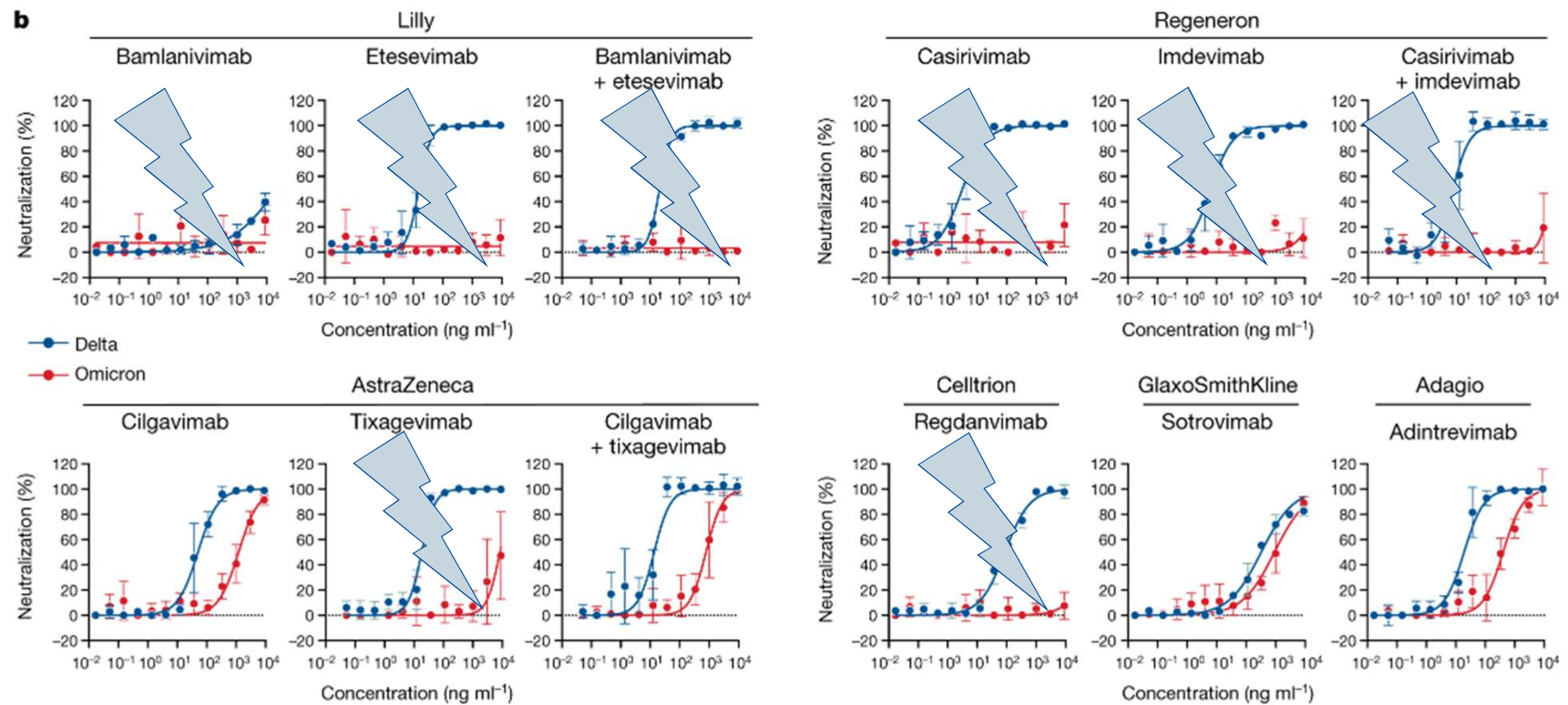
Wöchentlicher Lagebericht des RKI 2022-03-17



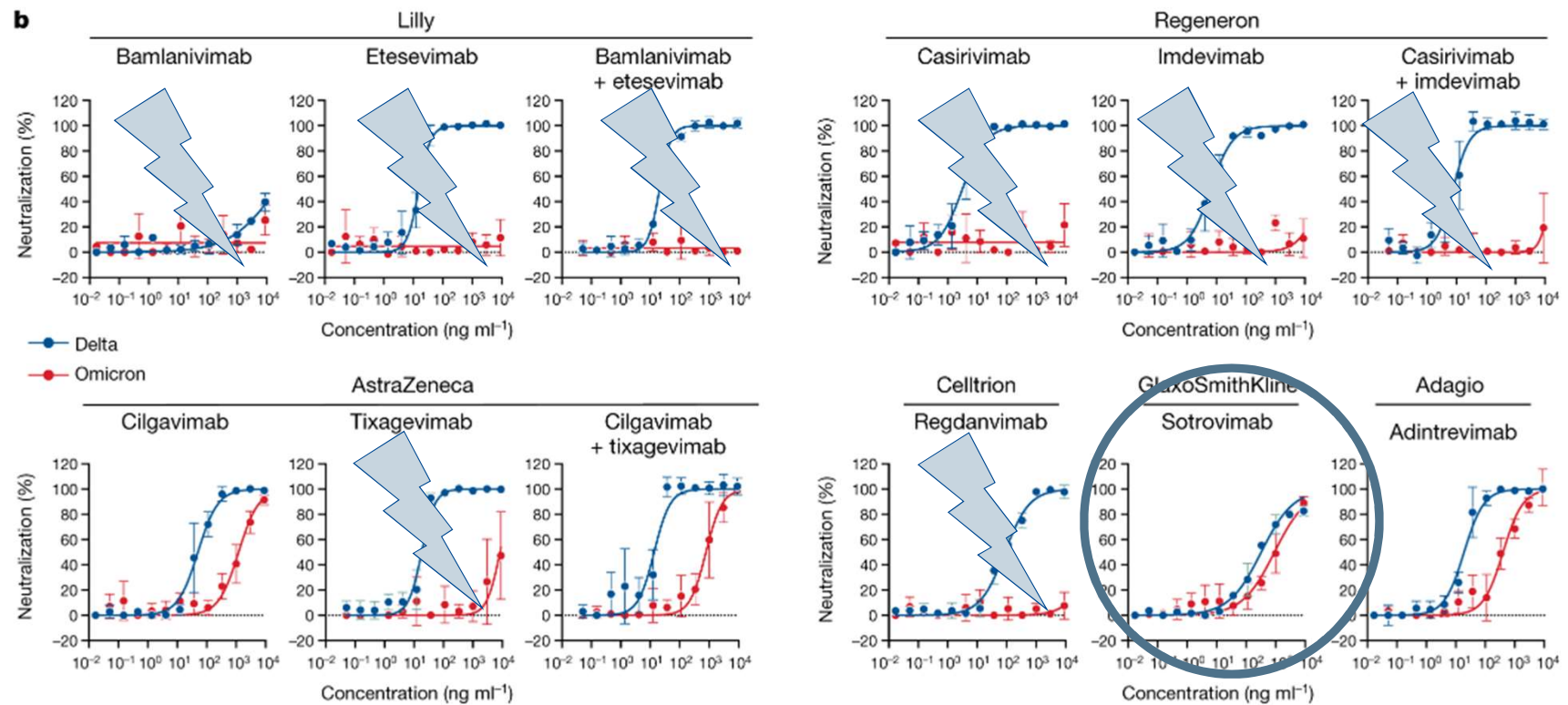
Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization



Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization



Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization

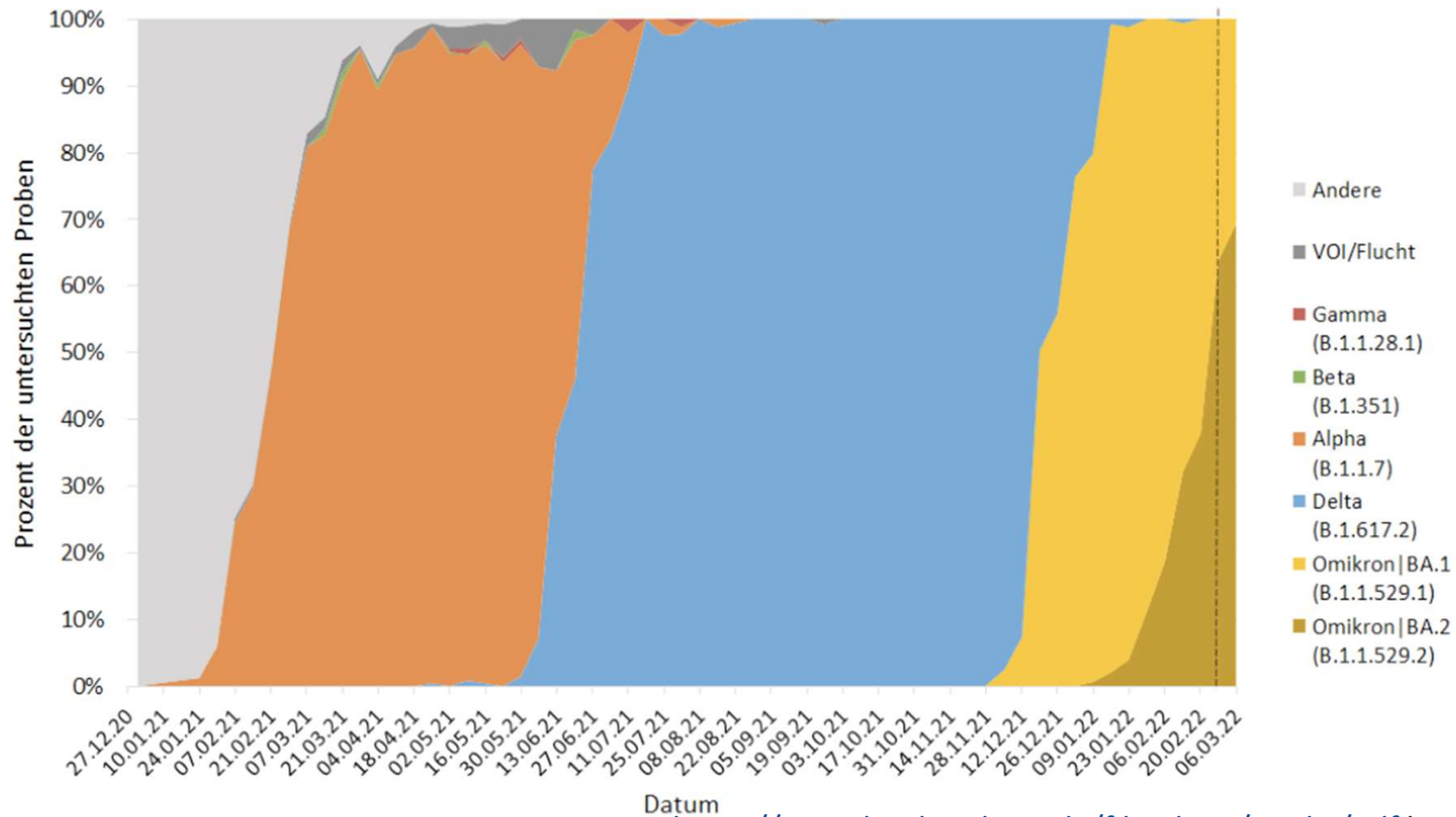


Sotrovimab (Xevudy)

Risikoreduktion 79 %

	Sotrovimab (n = 528)	Placebo (n = 529)	Absolute difference (95% CI), % ^b	Relative risk (95% CI) ^e	P value ^c
Primary efficacy outcome, No. (%)^d					
All-cause hospitalization lasting >24 h for acute illness management or death due to any cause through 29 d	6 (1)	30 (6)	-4.53 (-6.70 to -2.37)	0.21 (0.09 to 0.50) ^e	<.001
Components of the primary outcome, No. (%)					
All-cause hospitalization lasting >24 h for acute illness management	6 (1)	29 (5)			
Death due to any cause	0	2 (<1) ^f			
Secondary outcomes^g					
Composite outcome of all-cause emergency department visit, hospitalization of any duration, or death due to any cause through 29 d, No. (%)	13 (2)	39 (7)	-4.91 (-7.50 to -2.32)	0.34 (0.19 to 0.63)	<.001
Change from baseline in viral load at 8 d, least-squares mean difference (95% CI), log ₁₀ copies/mL ^h	(n = 294) -2.589 (-2.708 to -2.470)	(n = 305) -2.357 (-2.475 to -2.240)	-0.232 (-0.399 to -0.065) ⁱ		.007
Progression to severe or critical respiratory COVID-19 through 29 d, No. (%) ^j	7 (1)	28 (5)	-3.97 (-6.11 to -1.82)	0.26 (0.12 to 0.59)	.002

Entwicklung des prozentualen Anteils verschiedener Abstammungslinien in SARS-CoV2- positiven Proben aus Hamburg



<https://www.hpi-hamburg.de/fileadmin/media/pdf> letzter Zugriff 16.03.2022

Antibody Evasion Properties of SARS-CoV-2 Omicron Sublineages

Fold change in IC ₅₀ relative to D614G	RBD mAbs																NTD mAbs		
	Class 1			Class 2				Class 3					Class 4				4-18	5-7	
	CB6	Bril-196	1-20	REGN 10933	COV2-2196	LY-CoV 555	2-15	REGN 10987	COV2-2130	S309	2-7	Bril-198	LY-CoV 1404	ADG-2	DH1047	10-40	S2X259	4-18	5-7
BA.1	<-428	-298	<-429	<-2201	-306	<-1496	<-2716	<-1716	-83.5	-6.9	-195	2.3	1.4	-11.0	-14.2	21.1	-13.7	<-26.7	-4.1
BA.1 + R346K	<-428	-135	<-429	-415	-187	<-1496	<-2716	<-1716	<-687	-4.5	82.1	<-22	1.5	15.7	-7.9	20.5	-7.5	<-26.7	-5.5
BA.2	<-428	-322	<-429	<-2201	-680	<-1496	<-2716	-253	-1.9	-27.0	-7.3	-10.5	1.1	<-555	<-58.0	<-114	<-96	<-26.7	<-171
T19I	-3.1	-4.9	-5.3	-3.7	-1.9	-2.2	-2.0	-2.1	-1.5	-1.8	-5.1	-1.6	-1.7	-1.7	-1.5	-2.7	-2.9	-6.1	-3.3
L24S	-2.9	-4.0	-4.6	-3.2	-2.4	-2.4	-2.8	-4.2	-2.1	-1.5	-2.6	-2.2	-1.6	-1.3	-1.1	-2.4	-2.0	-3.1	-1.1
Del25-27	-1.2	-2.6	-2.0	-1.3	-1.0	-1.4	-1.2	-1.3	1.0	-1.3	-2.8	2.0	-1.2	1.1	1.6	-1.8	1.1	23.1	16.8
V213G	-2.5	-3.1	-3.0	-3.1	-1.5	-1.1	-1.6	-2.2	-2.0	-1.2	-3.2	-1.1	-1.5	1.1	1.0	-2.0	-1.7	1.9	-2.8
S371F	-143	-126	95.1	27.9	26.1	-5.1	-6.3	86.6	-1.3	20.5	30.6	<-22	-2.4	43.0	60.9	<-114	77.5	7.8	2.3
T376A	-1.9	-3.1	-2.5	-2.1	-1.3	-1.7	-1.3	-1.9	-1.8	1.0	-2.7	2.0	-1.7	1.1	1.1	-1.5	-2.3	1.3	-1.3
D405N	25.6	-2.3	-2.9	-2.8	-2.1	-1.9	-1.7	-1.6	1.0	1.5	-3.1	-1.6	1.3	3.3	-1.2	-3.9	-2.2	5.6	1.5
R408S	1.4	-1.1	-1.3	-1.1	1.5	-1.6	-1.3	1.2	1.0	1.0	1.2	1.4	-1.4	-1.6	-2.1	-1.2	-3.6	1.1	-1.3

>3 <-3 <-10 <-100

Antibody Evasion Properties of SARS-CoV-2 Omicron Sublineages

Sotrovimab

Fold change in IC ₅₀ relative to D614G	RBD mAbs																NTD mAbs		
	Class 1			Class 2				Class 3				Class 4					4-18	5-7	
	CB6	Bril-196	1-20	REGN 10933	COV2-2196	LY-CoV 555	2-15	REGN 10987	COV2-2130	S309	2-7	Bril-198	LY-CoV 1404	ADG-2	DH1047	10-40	S2X259	4-18	5-7
BA.1	<-428	-298	<-429	<-2201	-306	<-1496	<-2716	<-1716	-83.5	-6.9	-195	2.3	1.4	-11.0	-14.2	21.1	-13.7	<-26.7	-4.1
BA.1 + R346K	<-428	-135	<-429	-415	-187	<-1496	<-2716	<-1716	<-687	-4.5	82.1	<-22	1.5	15.7	-7.9	20.5	-7.5	<-26.7	-5.5
BA.2	<-428	-322	<-429	<-2201	-680	<-1496	<-2716	-253	-1.9	27.0	-7.3	-10.5	1.1	<-555	<-58.0	<-114	<-96	<-26.7	<-171
T19I	-3.1	-4.9	-5.3	-3.7	-1.9	-2.2	-2.0	-2.1	-1.5	-1.8	-5.1	-1.6	-1.7	-1.7	-1.5	-2.7	-2.9	-6.1	-3.3
L24S	-2.9	-4.0	-4.6	-3.2	-2.4	-2.4	-2.8	-4.2	-2.1	-1.5	-2.6	-2.2	-1.6	-1.3	-1.1	-2.4	-2.0	-3.1	-1.1
Del25-27	-1.2	-2.6	-2.0	-1.3	-1.0	-1.4	-1.2	-1.3	1.0	-1.3	-2.8	2.0	-1.2	1.1	1.6	-1.8	1.1	23.1	16.8
V213G	-2.5	-3.1	-3.0	-3.1	-1.5	-1.1	-1.6	-2.2	-2.0	-1.2	-3.2	-1.1	-1.5	1.1	1.0	-2.0	-1.7	1.9	-2.8
S371F	-143	-126	95.1	27.9	26.1	-5.1	-6.3	86.6	-1.3	20.5	30.6	<-22	-2.4	43.0	60.9	<-114	77.5	7.8	2.3
T376A	-1.9	-3.1	-2.5	-2.1	-1.3	-1.7	-1.3	-1.9	-1.8	1.0	-2.7	2.0	-1.7	1.1	1.1	-1.5	-2.3	1.3	-1.3
D405N	25.6	-2.3	-2.9	-2.8	-2.1	-1.9	-1.7	-1.6	1.0	1.5	-3.1	-1.6	1.3	3.3	-1.2	-3.9	-2.2	5.6	1.5
R408S	1.4	-1.1	-1.3	-1.1	1.5	-1.6	-1.3	1.2	1.0	1.0	1.2	1.4	-1.4	-1.6	-2.1	-1.2	-3.6	1.1	-1.3

>3 <-3 <-10 <-100

Antibody Evasion Properties of SARS-CoV-2 Omicron Sublineages

Cilgavimab

Bebtelovimab

Fold change in IC ₅₀ relative to D614G	RBD mAbs																NTD mAbs		
	Class 1			Class 2				Class 3					Class 4				4-18	5-7	
	CB6	Brii-196	1-20	REGN 10933	COV2-2196	LY-CoV 555	2-15	REGN 10987	COV2-2130	S309	2-7	Brii-198	LY-CoV 1404	ADG-2	DH1047	10-40	S2X259	4-18	5-7
BA.1	<-428	-298	<-429	<-2201	-306	<-1496	<-2716	<-1716	-83.5	-6.9	-195	2.3	1.4	-11.0	-14.2	21.1	-13.7	<-26.7	-4.1
BA.1 + R346K	<-428	-135	<-429	-415	-187	<-1496	<-2716	<-1716	<-687	-4.5	82.1	<-22	1.5	15.7	-7.9	20.5	-7.5	<-26.7	-5.5
BA.2	<-428	-322	<-429	<-2201	-680	<-1496	<-2716	-253	-1.9	27.0	-7.3	-10.5	1.1	<-555	<-58.0	<-114	<-96	<-26.7	<-171
T19I	-3.1	-4.9	-5.3	-3.7	-1.9	-2.2	-2.0	-2.1	-1.5	-1.8	-5.1	-1.6	-1.7	-1.7	-1.5	-2.7	-2.9	-6.1	-3.3
L24S	-2.9	-4.0	-4.6	-3.2	-2.4	-2.4	-2.8	-4.2	-2.1	-1.5	-2.6	-2.2	-1.6	-1.3	-1.1	-2.4	-2.0	-3.1	-1.1
Del25-27	-1.2	-2.6	-2.0	-1.3	-1.0	-1.4	-1.2	-1.3	1.0	-1.3	-2.8	2.0	-1.2	1.1	1.6	-1.8	1.1	23.1	16.8
V213G	-2.5	-3.1	-3.0	-3.1	-1.5	-1.1	-1.6	-2.2	-2.0	-1.2	-3.2	-1.1	-1.5	1.1	1.0	-2.0	-1.7	1.9	-2.8
S371F	-143	-126	95.1	27.9	26.1	-5.1	-6.3	86.6	-1.3	20.5	30.6	<-22	-2.4	43.0	60.9	<-114	77.5	7.8	2.3
T376A	-1.9	-3.1	-2.5	-2.1	-1.3	-1.7	-1.3	-1.9	-1.8	1.0	-2.7	2.0	-1.7	1.1	1.1	-1.5	-2.3	1.3	-1.3
D405N	25.6	-2.3	-2.9	-2.8	-2.1	-1.9	-1.7	-1.6	1.0	1.5	-3.1	-1.6	1.3	3.3	-1.2	-3.9	-2.2	5.6	1.5
R408S	1.4	-1.1	-1.3	-1.1	1.5	-1.6	-1.3	1.2	1.0	1.0	1.2	1.4	-1.4	-1.6	-2.1	-1.2	-3.6	1.1	-1.3

>3 <-3 <-10 <-100

Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld) zur Prä-Expositionsprophylaxe

Tabelle 4 Inzidenz von COVID-19 (Vollständiger Präexpositions-Analysesatz)

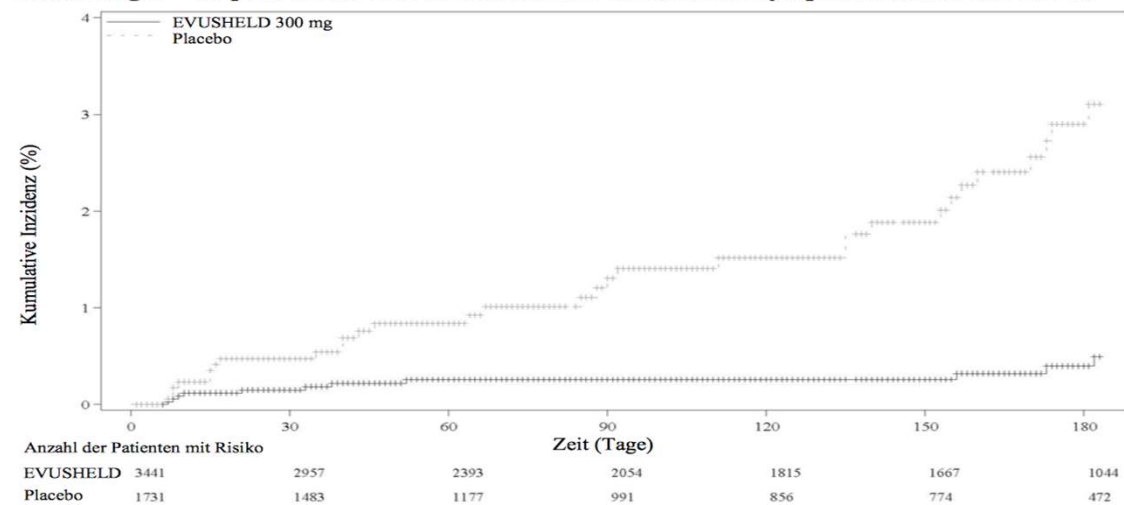
	N	Anzahl an Ereignissen^a, n (%)	Relative Risiko-Reduktion, % (95%-KI)
EVUSHELD 300 mg ^b	3441	8 (0,2%)	77 % (46 - 90)
Placebo	1731	17 (1,0%)	

Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld) zur Prä-Expositionsprophylaxe

Tabelle 4 Inzidenz von COVID-19 (Vollständiger Präexpositions-Analysesatz)

	N	Anzahl an Ereignissen ^a , n (%)	Relative Risiko-Reduktion, % (95%-KI)
EVUSHELD 300 mg ^b	3441	8 (0,2%)	77 % (46 - 90)
Placebo	1731	17 (1,0%)	

Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurve: Kumulative Inzidenz des symptomatischen COVID-19



Zusammenfassung Therapiemöglichkeiten

	Molnapirovir	Nirmatrelvir/ Rltonavir	Remdesivir	Sotrovimab	Tixagevimab/ Cilgavimab
Studie	MOVE-OUT	EPIC-HR	PINETREE	COMET-ICE	PROVENT
Patienten in Studie	1408	2246	562	1057	5172
Zeitfenster	bis d5	bis d5	bis d7	bis d5	PrEP
RR Hospitalisation/Tod	48/709 vs 68/699 6,8 % vs 9,7 % RR 31 %	8/1039 vs 66/1046 0,8 % vs 6,3 % RR 88 %	2/279 vs 15/283 0,7 % vs 5,3 % RR 87 %	6/528 vs 30/529 1,1 % vs 5,7 % RR 79 %	
Symptomatische Erkrankung					8/3441 vs 17/1731 0,2 % vs 1,0 % RR 77 %
KI	SS, Stillzeit	GFR<30 ml/min Child-Pugh C Wechselwirkungen	GFR<30 ml/min ALT > 5xULN		cave: kardiale Ereignisse
Verabreichung	5d po	5d po	3d iv	1x iv	1x im
Zulassung	keine Indiv. Heilversuch	bed. Zulassung für Pat. ab 12 J mit RF	bed. Zulassung für Pat. ab 12 J mit RF	bed. Zulassung für Pat. ab 12 J mit RF	keine Indiv. Heilversuch

Klinischer Verlauf bei Omikron, Erfahrungen aus dem UKE

	Fälle	Therapie	stationär	ITS	Tod
Nieren-TX	60-70	breiter Einsatz Molnapirovir, Nirmatrelvir/Ritonavir und Sotrovimab	10-15	2	0
Leber-Tx	ca 30	einige Molapiruvir	0	0	0
Herz-Tx	11	6 Sotrovimab	4	0	0
Lungen-Tx	4	2 Sotrovimab, 1 Molnapirovir	1	0	0
Ki-Nieren-TX	ca 20	einige Sotrovimab	0	0	0
Ki-Leber-Tx	ca 15	0	0	0	0
Ki-Herz-TX	1	Sotrovimab	0	0	0



UTC, Lungentransplantationsambulanz

Martinistraße 52 | D-20246 Hamburg

Dr. Anna Nolde

Oberärztin Lungentransplantationsambulanz

Telefon +49 (0) 40 7410-27000

Telefax +49 (0) 40 7410-40700

a.nolde@uke.de | www.uke.de