

40. Journal Club Regen

Mittwoch, 2.3.2022

Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. N Engl J Med. 2021 Dec 16. doi: 10.1056/NEJMoa2116044. (Original study)

BACKGROUND: New treatments are needed to reduce the risk of progression of coronavirus disease 2019 (Covid-19). Molnupiravir is an oral, small-molecule antiviral prodrug that is active against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

METHODS: We conducted a phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of treatment with molnupiravir started within 5 days after the onset of signs or symptoms in nonhospitalized, unvaccinated adults with mild-to-moderate, laboratory-confirmed Covid-19 and at least one risk factor for severe Covid-19 illness. Participants in the trial were randomly assigned to receive 800 mg of molnupiravir or placebo twice daily for 5 days. The primary efficacy end point was the incidence hospitalization or death at day 29; the incidence of adverse events was the primary safety end point. A planned interim analysis was performed when 50% of 1550 participants (target enrollment) had been followed through day 29.

RESULTS: A total of 1433 participants underwent randomization; 716 were assigned to receive molnupiravir and 717 to receive placebo. With the exception of an imbalance in sex, baseline characteristics were similar in the two groups. The superiority of molnupiravir was demonstrated at the interim analysis; the risk of hospitalization for any cause or death through day 29 was lower with molnupiravir (28 of 385 participants [7.3%]) than with placebo (53 of 377 [14.1%]) (difference, -6.8 percentage points; 95% confidence interval, -11.3 to -2.4; $P = 0.001$). In the analysis of all participants who had undergone randomization, the percentage of participants who were hospitalized or died through day 29 was lower in the molnupiravir group than in the placebo group (6.8% [48 of 709] vs. 9.7% [68 of 699]; difference, -3.0 percentage points; 95% confidence interval, -5.9 to -0.1). Results of subgroup analyses were largely consistent with these overall results; in some subgroups, such as patients with evidence of previous SARS-CoV-2 infection, those with low baseline viral load, and those with diabetes, the point estimate for the difference favored placebo. One death was reported in the molnupiravir group and 9 were reported in the placebo group through day 29. Adverse events were reported in 216 of 710 participants (30.4%) in the molnupiravir group and 231 of 701 (33.0%) in the placebo group.

CONCLUSIONS: Early treatment with molnupiravir reduced the risk of hospitalization or death in at-risk, unvaccinated adults with Covid-19. (Funded by Merck Sharp and Dohme; MOVE-OUT ClinicalTrials.gov number, NCT04575597.).

Fazit:

Man muss recht rasch mit der Therapie beginnen, vielleicht schon ohne einen PCR-Test zu haben. Wahrscheinlich eher bei hohem individuellem Risikoprofil.

Es scheint auch so, dass ältere Patienten ihre Symptome schlechter einschätzen können. Da ist der Beginn der Therapie evtl. noch einmal verzögert.

Es ist wohl wahrscheinlich so, dass wir zu spät kommen oder nicht die richtigen Patienten vor uns haben. Vielleicht könnte es zur Post-Expositionsprohylaxe eingesetzt werden? Dann wäre man rasch genug.

Ezetimib zur Behandlung von Fettstoffwechselerkrankungen – Anton

*Ein wichtiges Ziel in der Prävention von (arteriosklerotischen) kardiovaskulären Erkrankungen (ASCVD) ist die Senkung des LDL-Cholesterins (Low-density Lipoprotein, LDL-C) im Blut. Fettstoffwechselerkrankungen, wie Hypercholesterinämien oder gemischte/kombinierte Hyperlipidämien, werden meist mit cholesterinsenkenden Statinen behandelt. Sprechen Patient*innen nicht ausreichend auf diese Wirkstoffe an, bzw. besteht eine Unverträglichkeit, kann alternativ oder zur zusätzlichen Senkung des LDL-C auch eine Mono-/Kombinationstherapie mit Ezetimib eingesetzt werden. Eine oftmals uneingeschränkte Therapie mit Ezetimib sowie deren Kostenrückerstattung ist nicht unumstritten. So bewertete ein aktueller HTA-Bericht des Schweizer Bundesamts für Gesundheit die klinische Wirksamkeit und Sicherheit sowie die Kosteneffizienz von Ezetimib. Darauf aufbauend soll evaluiert werden, ob eine Indikations-spezifische Einschränkung der Kostenerstattung in der Schweiz angemessen ist.*

Zur Bewertung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Ezetimib (Monotherapie und Kombinationstherapien) wurden im Rahmen einer systematischen Literatursuche 30 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) bei Patient*innen mit Hypercholesterinämie ohne ASCVD, 42 RCTs bei Patient*innen mit Hypercholesterinämie und ASCVD und fünf RCTs bei Patient*innen mit Hyperlipidämie ohne ASCVD identifiziert. Studien zur Bewertung von Ezetimib bei Patient*innen mit Hyperlipidämie und ASCVD lagen nicht vor.

Hinsichtlich der Veränderungen des Blutcholesterins (LDL-C, HDL-C, Gesamtcholesterin) konnte bei Patient*innen mit Hypercholesterinämie ohne ASCVD bei der Behandlung mit einer Ezetimib-Monotherapie im Vergleich zum Placebo nach drei Monaten eine Überlegenheit dieser festgestellt werden. Im Vergleich zur Behandlung mit Statinen war diese in ihrer klinischen Wirksamkeit jedoch unterlegen. Die Ezetimib-Kombinationstherapie führte zu einer langfristigen Verbesserung des LDL-C im Blut. Bei Patient*innen mit Hypercholesterinämie und ASCVD zeigte sich in der Kombinationstherapie mit Ezetimib eine signifikante Reduktion der Inzidenz von nicht-tödlichen Myokardinfarkten und Schlaganfällen nach sieben Jahren. Hinsichtlich kardiovaskulärer Todesfälle, koronarer Revaskularisationen oder instabiler Angina pectoris konnten jedoch keine Unterschiede festgestellt werden. Vergleiche zwischen der Ezetimib-Monotherapie und dem Placebo bei Patient*innen mit Hyperlipidämie ohne ASCVD zeigten eine kurzfristige Überlegenheit von Ezetimib bei den relevanten Endpunkten LDL-C und Gesamtcholesterin. Gegenüber den Statinen waren diese jedoch in ihrer klinischen Wirksamkeit unterlegen. Die Ezetimib-Monotherapie zeigte ein dem Placebo ähnliches Sicherheitsprofil. Ezetimib in Kombination mit Statinen war dem der Statine alleinig ähnlich, wobei die Inzidenz behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse in der Kombinationstherapie-Gruppe höher war. Die Qualität der Evidenz der eingeschlossenen Studien wurde als mäßig bis hoch eingestuft.

Bei der Bewertung der wirtschaftlichen Folgen einer Beschränkung der Ezetimib-Therapie wurde ein Markov-Modell implementiert. Es zeigte sich, dass Ezetimib zzgl. Simvastatin im Vergleich zur Simvastatin-Monotherapie bei Patient*innen mit Hypercholesterinämie und

ASCVD kosteneffektiv ist und eine Beschränkung des Zugangs zu Ezetimib (Mono- und Kombinationstherapie) eine Netto-Kosteneinsparung für die Kostenträger ermöglichen würde. MW

Bundesamt für Gesundheit (BAG) / CH 2021: The treatment of hypercholesterolaemia and mixed/combined hyperlipidaemia with ezetimibe-containing medicines. HTA Report. <https://www.bag.admin.ch/bag/en/home/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-leistungen-tarife/hta/hta-projekte/ezetimib.html>.

Fazit:

Wir setzen Ezetemib eigentlich nicht an. Statine alleine sind die erste Wahl, bei Nebenwirkungen wird gewechselt. Wenn sie nicht vertragen werden, kann auf Ezetemib gewechselt werden (zweite Wahl). Die Kombi ist bei weichen Endpunkten (nicht tödliche Myokardinfarkte) besser, bei harten Endpunkten nicht. Die Nebenwirkungsrate ist häufiger.

Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: Patient-Level Network Meta-Analyses of Randomized Clinical Trials With Interaction Testing by Age and Sex

BACKGROUND: Direct oral anticoagulants (DOACs) are preferred over warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. Meta analyses using individual patient data offer substantial advantages over study-level data.

METHODS: We used individual patient data from the COMBINE AF (A Collaboration Between Multiple Institutions to Better Investigate Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use in Atrial Fibrillation) database, which includes all patients randomized in the 4 pivotal trials of DOACs versus warfarin in atrial fibrillation (RE-LY [Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy], ROCKET AF [Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation], ARISTOTLE [Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation], and ENGAGE AF-TIMI 48 [Effective Anticoagulation With Factor Xa. Next Generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 48]), to perform network meta-analyses using a stratified Cox model with random effects comparing standard-dose DOAC, lower-dose DOAC, and warfarin. Hazard ratios (HRs [95% CIs]) were calculated for efficacy and safety outcomes. Covariate-by-treatment interaction was estimated for categorical covariates and for age as a continuous covariate, stratified by sex.

RESULTS: A total of 71683 patients were included (29362 on standard-dose DOAC, 13049 on lower-dose DOAC, and 29272 on warfarin). Compared with warfarin, standard-dose DOACs were associated with a significantly lower hazard stroke or systemic embolism (883/29312 [3.01%] versus 1080/29229 [3.69%]; HR, 0.81 [95% CI, 0.74–0.89]), death (2276/29312 [7.76%] versus 2460/29229 [8.42%]; HR, 0.92 [95% CI, 0.87–0.97]), and intracranial bleeding (184/29270 [0.63%] versus 409/29187 [1.40%]; HR, 0.45 [95% CI, 0.37–0.56]), but no statistically different hazard of major bleeding (1479/29270 [5.05%] versus 1733/29187 [5.94%]; HR, 0.86 [95% CI, 0.74–1.01]), whereas lower-dose DOACs were associated with no statistically different hazard of stroke or systemic embolism (531/13049 [3.96%] versus 1080/29229 [3.69%]; HR, 1.06 [95% CI, 0.95–1.19]) but a lower hazard of intracranial bleeding (55/12985 [0.42%] versus 409/29187 [1.40%]; HR, 0.28 [95% CI, 0.21–0.37]), death (1082/13049 [8.29%] versus 2460/29229 [8.42%]; HR, 0.90 [95% CI, 0.83–0.97]), and major bleeding (564/12985 [4.34%] versus 1733/29187 [5.94%]; HR, 0.63 [95% CI, 0.45–0.88]). Treatment effects for standard- and lower-dose DOACs versus warfarin were consistent across age and sex for stroke or systemic embolism and death, whereas standard-dose DOACs were favored in patients with no history of vitamin K antagonist use (P=0.01) and lower creatinine clearance (P=0.09). For major bleeding, standard-dose DOACs were favored in patients with lower body weight (P=0.02). In the continuous covariate analysis, younger patients derived greater benefits from standard-dose (interaction P=0.02) and lower-dose DOACs (interaction P=0.01) versus warfarin.

CONCLUSIONS: Compared with warfarin, DOACs have more favorable efficacy and safety profiles among patients with atrial fibrillation.

Fazit:

Nach dieser pharmagesponserten Studie ist es bei jüngeren Patienten eher nützlich, ein DOAC zu geben (in normaler Dosis). Bei älteren Patienten (ab 80 Jahren) ist die Gabe von VKA wahrscheinlich sicherer. Eine nicht begründete Dosisreduktion von DOAC (Nierenwerte o.ä.) schadet und sollte nicht „aus dem Bauch heraus“ eingesetzt werden.

Bei Jüngeren mit GI-Blutungen in der Vorgeschichte empfehlen sich allerdings VKA.

AMB 2022, 56, 01

NVX-CoV2373 (Nuvaxovid™): erster rekombinanter proteinbasierter Impfstoff gegen SARS-CoV-2 in der EU zugelassen

Zusammenfassung: Im Rahmen einer bedingten Zulassung steht NVX-CoV2373 des US-amerikanischen Biotech-Unternehmens Novavax nun in der Europäischen Union (EU) als fünfter, aber erster proteinbasierter Impfstoff gegen SARS-CoV-2 für > 18-Jährige zur Verfügung. Proteinbasierte Impfstoffe sind bei Grippe-Vakzinen bereits erprobt und gelten als sicher. Sie enthalten hoch aufgereinigte virale Proteine – bei diesem Impfstoff rekombinant hergestelltes, komplettes Spike-Glykoprotein von SARS-CoV-2 als Nanopartikel – und sind frei von Viren oder genetischem Material. In Kombination mit dem Adjuvans Matrix-M führten 2 Injektionen zu je 0,5 ml mit 5 µg im Abstand von 21 Tagen zu einer robusten Immunantwort, gemessen an der Induktion neutralisierender Antikörper und spezifischer T-Zell-Immunität.

Fazit:

Der Impfstoff ist jetzt schon „gefühlte“ veraltet. Wie die Wirksamkeit unter den aktuellen Virusvarianten ist, wissen wir nicht. Menschen, die bislang nicht geimpft sind und auf diesen Impfstoff hoffen, sollten wir damit impfen.

Cormick G, Ciapponi A, Cafferata ML, et al.

Calcium supplementation for prevention of primary hypertension.

Cochrane Database Syst Rev. 2022 Jan 11;1:CD010037.

doi: 10.1002/14651858.CD010037.pub4. (Systematic review)

Abstract

BACKGROUNDBACKGROUND: Hypertension is a major public health problem that increases the risk of cardiovascular and kidney diseases. Several studies have shown an inverse association between calcium intake and blood pressure, as small reductions in blood pressure have been shown to produce rapid reductions in vascular disease risk even in individuals with normal blood pressure ranges. This is the first update of the review to evaluate the effect of calcium supplementation in normotensive individuals as a preventive health measure.

OBJECTIVESOBJECTIVES: To assess the efficacy and safety of calcium supplementation versus placebo or control for reducing blood pressure in normotensive people and for the prevention of primary hypertension.

SEARCH METHODSSEARCH METHODS: The Cochrane Hypertension Information Specialist searched the following databases for randomised controlled trials up to September 2020: the Cochrane Hypertension Specialised Register, CENTRAL (2020, Issue 9), Ovid MEDLINE, Ovid Embase, the WHO International Clinical Trials Registry Platform, and the US National Institutes of Health Ongoing Trials Register, ClinicalTrials.gov. We also contacted authors of relevant papers regarding further published and unpublished work. The searches had no language restrictions.

SELECTION CRITERIASELECTION CRITERIA: We selected trials that randomised normotensive people to dietary calcium interventions such as supplementation or food fortification versus placebo or control. We excluded quasi-random designs. The primary outcomes were hypertension (defined as blood pressure = 140/90 mmHg) and blood pressure measures.

DATA COLLECTION AND ANALYSISDATA COLLECTION AND ANALYSIS: Two review authors independently selected trials for inclusion, abstracted the data and assessed the risks of bias. We used the GRADE approach to assess the certainty of evidence.

MAIN RESULTSMAIN RESULTS: The 2020 updated search identified four new trials. We included a total of 20 trials with 3512 participants, however we only included 18 for the meta-analysis with 3140 participants. None of the studies reported hypertension as a dichotomous outcome. The effect on systolic and diastolic blood pressure was: mean difference (MD) -1.37 mmHg, 95% confidence interval (CI) -2.08, -0.66; 3140 participants; 18 studies; I² = 0%, high-certainty evidence; and MD -1.45, 95% CI -2.23, -0.67; 3039 participants; 17 studies; I² = 45%, high-certainty evidence, respectively. The effect on systolic and diastolic blood pressure for those younger than 35 years was: MD -1.86, 95% CI -3.45, -0.27; 452 participants; eight studies; I² = 19%, moderate-certainty evidence; MD -2.50, 95% CI -4.22, -0.79; 351 participants; seven studies; I² = 54%, moderate-certainty evidence, respectively. The effect on systolic and diastolic blood pressure for those 35 years or older was: MD -0.97, 95% CI -1.83, -0.10; 2688 participants; 10 studies; I² = 0%, high-certainty evidence; MD -0.59, 95% CI -1.13, -0.06; 2688 participants; 10 studies; I² = 0%, high-certainty evidence, respectively. The effect on systolic and diastolic blood pressure for women was: MD -1.25, 95% CI -2.53, 0.03; 1915 participants; eight studies; I² = 0%, high-certainty evidence; MD -1.04, 95% CI -1.86, -0.22; 1915 participants; eight studies; I² = 4%, high-certainty evidence, respectively. The effect on systolic and diastolic blood pressure for men

was MD -2.14, 95% CI -3.71, -0.59; 507 participants; five studies; I² = 8%, moderate-certainty evidence; MD -1.99, 95% CI -3.25, -0.74; 507 participants; five studies; I² = 41%, moderate-certainty evidence, respectively. The effect was consistent in both genders regardless of baseline calcium intake. The effect on systolic blood pressure was: MD -0.02, 95% CI -2.23, 2.20; 302 participants; 3 studies; I² = 0%, moderate-certainty evidence with doses less than 1000 mg; MD -1.05, 95% CI -1.91, -0.19; 2488 participants; 9 studies; I² = 0%, high-certainty evidence with doses 1000 to 1500 mg; and MD -2.79, 95% CI -4.71, 0.86; 350 participants; 7 studies; I² = 0%, moderate-certainty evidence with doses more than 1500 mg. The effect on diastolic blood pressure was: MD -0.41, 95% CI -2.07, 1.25; 201 participants; 2 studies; I² = 0, moderate-certainty evidence; MD -2.03, 95% CI -3.44, -0.62 ; 1017 participants; 8 studies; and MD -1.35, 95% CI -2.75, -0.05; 1821 participants; 8 studies; I² = 51%, high-certainty evidence, respectively. None of the studies reported adverse events.

AUTHORS' CONCLUSIONS: An increase in calcium intake slightly reduces both systolic and diastolic blood pressure in normotensive people, particularly in young people, suggesting a role in the prevention of hypertension. The effect across multiple prespecified subgroups and a possible dose response effect reinforce this conclusion. Even small reductions in blood pressure could have important health implications for reducing vascular disease. A 2 mmHg lower systolic blood pressure is predicted to produce about 10% lower stroke mortality and about 7% lower mortality from ischaemic heart disease. There is a great need for adequately-powered clinical trials randomising young people. Subgroup analysis should involve basal calcium intake, age, sex, basal blood pressure, and body mass index. We also require assessment of side effects, optimal doses and the best strategy to improve calcium intake.

Zusammenfassung: In dieser Übersicht wurden Studien zum präventiven Einsatz von Calcium bei normotensiven Pat. mit dem Ziel der RR Senkung untersucht. Es wurde die mittlere Differenz der systolischen und diastolischen RR Werte bei Placebo und Calcium Einnahme verglichen. Die Effekte waren messbar und ergaben einen dosisabhängigen Effekt, der aber mit 0,02-2,79 mmHg Differenz gering ausfiel. Die Autoren führen an, dass bereits eine Reduktion des systolischen RR um 2 mmHg die Mortalität durch Schlaganfall und die Mortalität durch ischämische Herzerkrankungen in relevantem Ausmaß senke.

Es finden sich keine Angaben zu Komorbiditäten oder Risikoprofilen der Pat., nur die Angabe normotensiv. Dies wäre aber interessant für die Risikoabwägung. Laut Autoren wurden keine Nebenwirkungen beschrieben. Die tägliche höher dosierte Calciumeinnahme kann, gerade bei eingeschränkter Nierenfunktion oder paralleler Gabe von Thiazid-Diuretika, zu Hyperkalzämien führen, was gegen den unkritischen großflächigen Einsatz spricht. Ich denke, dass Änderungen des Lebensstils der bessere Weg zur Prävention und Risikoreduktion sind.

Fazit:

Es ist wahrscheinlich schwierig, zwanzigjährigen gesunden Patienten die Einnahme zu empfehlen, um eine Reduktion um 2mmHg zu erreichen, was einen Einfluss auf die Morbidität hätte.

Gesunde Ernährung und Lebensführung sollte einen ähnlichen Effekt haben und eher empfohlen werden.