

Antikörper gegen COVID-19

Die passive Immunisierung durch Verabreichung von neutralisierenden monoklonalen Antikörpern (nMAB) ist klinisch bereits bei Erkrankungen wie Hepatitis B und Rabies etabliert. Seit Kurzem kommen nMAB auch in der Frühphase von SARS-CoV-2-Infektionen zum Einsatz.

Im Rahmen der Coronapandemie wurde sehr frühzeitig bei rekonvaleszenten Personen nach potenten Antikörpern gesucht, die SARS-CoV-2 neutralisieren können. Inzwischen wurde eine Vielzahl von SARS-CoV-2-spezifischen nMAB zur klinischen Anwendung weiterentwickelt. Diese richten sich gegen die rezeptorbindende Domäne des Spike-Glykoproteins, das für den Eintritt von SARS-CoV-2 in die Zelle entscheidend ist.

Die Präparate Regdanvimab und die Kombination von Casirivimab und Imdevimab, erhielten am 12. November 2021 von der European Medicines Agency (EMA) die Zulassungsempfehlung in der Europäischen Union (1). Mit Sotrovimab sowie der Kombination Tixgevimab und Cilgavimab (AZD7442) befinden sich aktuell außerdem weitere Präparate im Rolling-Review-Verfahren der EMA. Die Herstellerfirma der Kombination Bamlanivimab und Etesevimab hat den Antrag auf Marktzulassung zwischenzeitlich zurückgezogen.

Diese Antikörper dürfen aber weiterhin nach den Vorgaben der EMA eingesetzt werden. Sowohl die Kombinationen Casirivimab und Imdevimab als auch Balmanivimab und Etesevimab sind in Deutschland aufgrund der Anschaffungen für die Bundesnotfallreserve noch verfügbar. Beide Kombinationen können die derzeit vorherrschende Delta-Variante (B.1.617.2) neutralisieren (Tab. 1) (1–4). Bamlanivimab ist nur in Kombination mit Etesevimab gegen die Delta-Variante wirksam.

Aufgrund der aktuellen Zulassung, der Wirksamkeit gegen die Delta-Variante und der Verfügbarkeit in Deutschland werden im Weiteren hauptsächlich die Indikationen und verfügbaren Daten zur

Kombination Casirivimab und Imdevimab dargestellt.

Einsatz in der Frühphase

Für Infizierte mit hohem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf und fehlender oder unvollständiger Immunisierung ist eine frühzeitige Gabe von nMAB indiziert (5). Eine unvollständige Immunisierung kann insbesondere bei immunsupprimierten Patienten trotz adäquat durchgeführtem Impfschema vorliegen, oder wenn die Grundimmunisierung > 6 Monate zurückliegt und keine Boostertung durchgeführt worden ist.

Die Empfehlung beruht auf Daten von ambulant durchgeführten, randomisierten kontrollierten Studien, die bei ungeimpften Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf beim frühzeitigen Einsatz von nMAB positive Effekte auf den Krankheitsverlauf und geringere Mortalität belegen (6–11).

Für die Gabe von Casirivimab und Imdevimab konnte in einer randomisierten placebokontrollierten Phase-3-Studie ein klarer Vorteil der Therapie mit nMAB in Bezug auf den primären Endpunkt (Hospitalisierung oder Tod) gezeigt werden (8). Die relative Risikoreduktion für diesen Endpunkt betrug 71,3 % in der Dosierung von je 1200 mg (oder 70,4 % in der Dosierung von je 600 mg). Im Median war die Phase bis zur Symptombefreiheit in der mit Casirivimab und Imdevimab behandelten Gruppe um 4 Tage kürzer. Der Effekt war über alle untersuchten Subgruppen nachweisbar. Die Zwischenanalyse zeigte einen Benefit in Bezug auf die Reduktion der Viruslast bei seronegativen Patienten (7). Auch in der RECOVERY-Studie wurde bei hospitalisierten Patienten der Mortalitätsvorteil bei Seronegativität belegt (12).

In der ersten Woche nach Symptombeginn ist die Wahrscheinlichkeit eines noch seronegativen Antikörperstatus insbesondere bei ungeimpften Personen hoch (13). Aus diesem Grund ist eine Bestimmung des Antikörperstatus vor Gabe der nMAB aus Sicht der Autoren bei ungeimpften Patienten und Patienten mit unvollständiger Immunisierung verzichtbar. Dies gilt ebenso für Patienten, bei denen relevante Einschränkungen der Impfantwort zu erwarten sind (14). Eine Zusammenfassung der Therapieempfehlungen ist in der *Grafik* dargestellt.

Bei schwerem COVID-19

Bei Patienten, die aufgrund von COVID-19 stationär aufgenommen wurden, zeigen die Preprint-Daten der RECOVERY-Studie für SARS-CoV-2-seronegative Patienten nach Verabreichung von Casirivimab und Imdevimab (je 4 g) eine Reduktion der 28-Tage-Mortalität, eine Reduktion der Progression zu mechanischer Beatmung sowie eine Verkürzung der medianen Hospitalisierungsdauer um 4 Tage (11, 12).

In der Gesamtkohorte (seropositive und seronegative Patienten) ist kein Mortalitätsvorteil nachgewiesen worden, mit Ausnahme der Patientensubgruppe mit Symptombeginn \leq 7 Tage (12). Das unterstützt die Annahme, dass in diesem Zeitfenster mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Seronegativität vorliegt. Ist eine tagesaktuelle Bestimmung der SARS-CoV-2-Anti-Spike-IgG-Antikörper nicht möglich, sehen die Autoren eine großzügige Indikationsstellung bei Ungeimpften, unvollständig Geimpften oder bei vollständig Geimpften mit einem Risiko für unzureichendes Ansprechen innerhalb von 7 Tagen nach Symptombeginn als gerechtfertigt an. Diese

Empfehlung entspricht für hospitalisierte Patienten mit unvollständiger Immunisierung der aktuellen S3-Leitlinie (5). Außerhalb des Zeitfensters von maximal 7 Tagen oder wenn der Symptombeginn unklar ist, sollten nMAB nur bei nachgewiesener IgG-Seronegativität verabreicht werden.

Postexpositionsprophylaxe

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie hat eine frühzeitige Verabreichung von Casirivimab und Imdevimab im Rahmen einer PEP symptomatische Infektionen signifikant reduziert (15). Daran nahmen insgesamt 1505 Personen – darunter rund 30 % mit dem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf – bis maximal 96 h nach Exposition teil. Sie erhielten einmalig jeweils 600 mg Casirivimab und Imdevimab subcutan oder Placebo. Der primäre Endpunkt war die Rate symptomatischer Infektionen bis zum Tag 28 bei initial SARS-CoV-2-negativen Personen (PCR oder serologische Diagnostik). Diese traten bei 11 von 753 (1,5 %) Personen auf, die Casirivimab und Imdevimab erhielten, verglichen mit 59 von 752 (7,8 %) Personen in der Placebogruppe. Die relative Risikoreduktion betrug

81,4 % (p < 0.001), sie war bei Betrachtung des Zeitraums von 2 bis 4 Wochen nach der Exposition mit 92,6 % noch höher. Studienteilnehmer, die trotz PEP mit Casirivimab und Imdevimab symptomatisch wurden, konnten die Viruslast schneller reduzieren. Auch das allgemeine Risiko für eine symptomatische oder asymptomatische Infektion war gegenüber den mit Placebo Behandelten um 66,4 % geringer.

Dies unterstützt den frühzeitigen nMAB-Einsatz als Post-Expositionsprophylaxe bei nicht oder unvollständig immunisierten Personen oder bei relevantem Risiko für ein unzureichendes Impfansprechen und engem Kontakt mit einem infektiösen Indexfall (16). Die aktuelle Zulassung in der Europäischen Union sieht die Option der PEP-Verwendung explizit bei Casirivimab und Imdevimab vor. Dieser Einsatz erscheint besonders bedeutsam bei nosokomialen Infektionen mit klar definiertem Zeitpunkt der Exposition oder bei Ausbrüchen unter der vulnerablen Population der Alten- und Pflegeheimbewohner.

Gerade hier ist die subkutane Verabreichung der nMAB eine sehr effiziente Option, vielen Personen in kurzer Zeit einen Schutz vor Infektion mit dem SARS-CoV-2-Vi-

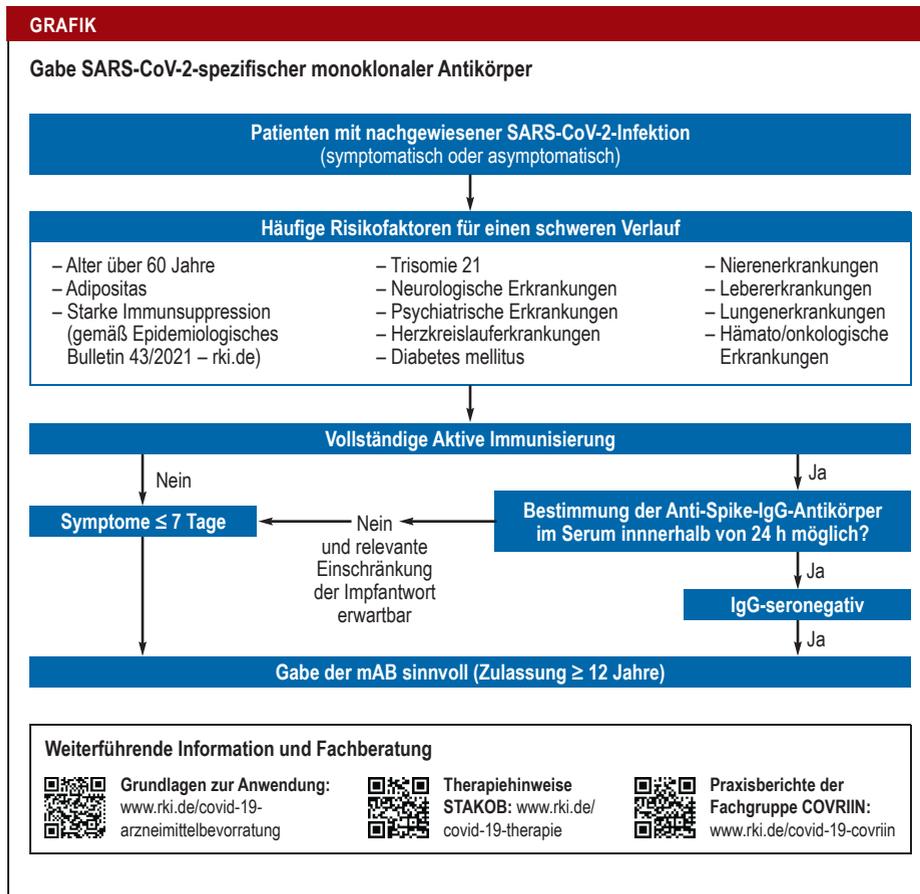
rus zu ermöglichen. In Bezug auf ihre Wirksamkeit werden intravenöse und subkutane Applikationen als gleichwertig gewertet (17).

Präexpositionsprophylaxe

Im Regelfall ist eine aktive Immunisierung die effektivste Maßnahme, um die Wahrscheinlichkeit einer SARS-CoV-2-Infektion zu vermindern und schwere COVID-19-Verläufe zu verhindern. Für Patienten mit schwerer Immundefizienz, die trotz konsequenter dreifacher Immunisierung (Prime-Boost-Boost) unzureichend serologisch ansprechen, ist die passive Immunisierung mit nMAB eine Möglichkeit, das stark erhöhte Risiko für schwere COVID-19-Verläufe zu reduzieren (14).

Auch wenn derzeit Studien zur Effektivität der passiven Immunisierung als Präexpositionsprophylaxe fehlen, lässt sich eine Wirksamkeit aus vorhandenen Daten zur PEP ableiten, wenn durch sequenzielle Verabreichung konstante Antikörperspiegel erreicht werden. Ein pharmakokinetisches Modell des Herstellers von Casirivimab und Imdevimab zeigte sowohl anhaltende nMAB-Serumkonzentrationen nach einer loading dose von je 600 mg plus einer Erhaltungsdosis (je 300 mg alle 4 Wochen) als auch ei-

TABELLE			
Neutralisierende monoklonale Antikörper und ihre Wirksamkeit gegen die Delta-Variante (B.1.617.2), der Zulassungsstatus und aktuelle Verfügbarkeit in Deutschland (1-4)			
nMAB	Wirksamkeit gegen Delta-Variante (B.1.617.2)	Aktueller Zulassungsstatus in der Europäischen Union	Aktuelle Verfügbarkeit in Deutschland
Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve)	ja	ja √ Therapie bei Patienten ohne O ₂ -Supplementation, √ Prä- und Postexpositionsprophylaxe	ja (über ausgewählte Apotheken und Krankenhäuser/Praxen: www.rki.de/covid-19-arzneimittelbevorratung)
Regdanvimab (Regkirona)	reduziert	ja √ Therapie bei Patienten ohne O ₂ -Supplementation)	nein
Bamlanivimab	nein	nein	ja, nur in Kombination mit Etesevimab (über ausgewählte Apotheken und Krankenhäuser/Praxen: www.rki.de/covid-19-arzneimittelbevorratung)
Etesevimab	ja	nein	ja, nur in Kombination mit Bamlanivimab (über ausgewählte Apotheken und Krankenhäuser/Praxen: www.rki.de/covid-19-arzneimittelbevorratung)
Sotrovimab	ja	nein	nein
Tixgevimab und Cilgavimab (AZD7442)	ja	nein	nein



ne Reduktion des Risikos für symptomatische SARS-CoV-2-Infektionen (0,4 % vs. 5 %) (18). In der aktuellen europäischen Zulassung von Casirivimab und Imdevimab sind daher für die Präexposition prophylaxe nach initial je 600 mg bei anhaltender Exposition weitere Gaben von je 300 mg alle 4 Wochen intravenös oder subkutan vorgesehen (17). Trotz der Zulassung ist die Erstattung als PrEP derzeit unklar. Das verhindert aktuell den sofortigen Einsatz und bedarf einer zeitnahen politischen Regelung.

Sicher in Studien und Praxis

Sowohl die Prophylaxe als auch die Therapie mit neutralisierenden monoklonalen Antikörpern gegen SARS-CoV-2 hat sich in den klinischen Studien sowie nach der bisherigen Anwendung als sicher erwiesen (6–12). Nur sehr wenige Patienten hatten nach Gabe von Casirivimab und Imdevimab infusionsbedingte Reaktionen (Grad 2 oder höher nach Common Toxicity Criteria, CTC) (18). Dazu gehören

zum Beispiel Übelkeit, Schüttelfrost, Schwindel, Synkopen, Hautausschlag, Urtikaria und Hitzegefühl oder Überempfindlichkeitsreaktionen, unabhängig von der gewählten Dosierung und Verabreichungsform (8, 11, 12, 15, 17). Ein Einsatz von nMAB könnte perspektivisch zur Selektion von resistenten Virusvarianten beitragen. Negative Effekte auf individueller Ebene oder im Hinblick auf die Gesamtbevölkerung sind bislang jedoch nicht untersucht oder berichtet worden. Im Rahmen einer Initiative des Bundesministeriums für Gesundheit sind eine Kombination der neutralisierenden monoklonalen Antikörper Casirivimab und Imdevimab sowie Bamlanivimab und Etesevimab in ausgewählten Apotheken in Deutschland verfügbar. Die Liste der Apotheken, die nMAB vorhalten, sowie der Krankenhäuser und Praxen, die sich bereit erklärt haben, die Behandlung bei ambulanten Patienten durchzuführen, ist auf www.rki.de/covid-19-arzneimittelbevorratung aufgeführt.

Die Erstattung ist in der Monoklonale-Antikörper-Verordnung geregelt (20). Die Kombination Casirivimab und Imdevimab ist zur Behandlung von SARS-CoV-2-infizierten Patienten, die keine Sauerstoffsupplementation benötigen und ein Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf aufweisen, sowie zur Prä- und Postexpositionsprophylaxe zugelassen (17).

Dokumentation entscheidend

Der in den Leitlinien empfohlene Einsatz bei seronegativen, sauerstoffpflichtigen Patienten kann derzeit nur off Label erfolgen. In solchen Fällen wird zu einer erweiterten dokumentierten Patientenaufklärung geraten. Allergische Reaktionen sind zwar sehr selten, sind jedoch in Betracht zu ziehen. Daher sollte die Anwendung nur in engmaschiger Kontrolle erfolgen. Zudem sollten die Nebenwirkungen, das Therapieergebnis sowie die Baseline-Daten des Patienten (zum Beispiel Alter, Geschlecht, Risikofaktoren) dokumentiert und unerwünschte Ereignisse an das Paul Ehrlich-Institut übermittelt werden. Eine Aufnahme der Patienten in ein Register wäre insbesondere zur Gewinnung von Real-Life-Daten ausgesprochen sinnvoll.

Prof. Dr. med. Christian Karagiannidis, ARDS und ECMO Zentrum Lungenklinik Köln-Merheim, Universität Witten/Herdecke

Dr. med. Katharina Lang, Dr. med. Agata Mikolajewska, Robert Koch-Institut und Charité – Universitätsmedizin Berlin,

Dr. med. Jakob J. Malin, Medizinische Klinik I, Uniklinik Köln

Prof. Dr. med. Stefan Kluge, Klinik für Intensivmedizin Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

PD Dr. med. Christoph D. Spinner, Technische Universität München Klinikum rechts der Isar, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II

Interessenkonflikte

Malin JJ gibt an, für Beratertätigkeiten von der Maple Health Group Honorare erhalten zu haben. Kluge S gibt an, für Vorträge von MSD, AstraZeneca, Gilead und Pfizer Honorare erhalten zu haben. Spinner CD gibt an, Honorare für Vorträge und Gelder für Sachmittel von Eli Lilly, Roche, Gilead, AbbVie, GSK, MSD, SOBI, Formycon, B.Braun, Apeiron und AstraZeneca erhalten zu haben. Die übrigen Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Der Artikel unterliegt keinem Peer-Review.

Literatur im Internet: www.aerzteblatt.de/lit4721 oder über QR-Code.



Zusatzmaterial Heft 47/2021, zu:

Therapie und Prophylaxe bei SARS-CoV-2-Infektion

Antikörper gegen COVID-19

Die passive Immunisierung durch Verabreichung von neutralisierenden monoklonalen Antikörpern (nMAB) ist klinisch bereits bei Erkrankungen wie Hepatitis B und Rabies etabliert. Seit Kurzem kommen nMAB auch in der Frühphase von SARS-CoV-2-Infektionen zum Einsatz.

Literatur

1. Treatments authorised in the European Union (EU) to treat COVID-19, following evaluation by the European Medicines Agency (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/treatments-covid-19/covid-19-treatments-authorized> (zuletzt aufgerufen am 14.11.2021).
2. Planas D, Veyer D, Baidaliuk A et al.: Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature*. 2021 Aug; 596 (7871): 276–80.
3. Ryu DK, Kang B, Noh H et al.: The in vitro and in vivo efficacy of CT-P59 against Gamma, Delta and its associated variants of SARS-CoV-2. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021 Nov 12; 578 :91–6.
4. Cathcart AL, Havenar-Daughton C, Lempp FA et al.: The dual function monoclonal antibodies VIR-7831 and VIR-7832 demonstrate potent in vitro and in vivo activity against SARS-CoV-2. *bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.09.434607>; this version posted September 30, 2021 (zuletzt aufgerufen am 14.11.2021).*
5. AWMF: S3-Leitlinie-Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand 05.10.2021. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2021-10_1.pdf (zuletzt aufgerufen am 14.11.2021).
6. Dougan M, Nirula A, Aziz M et al.: BLAZE-1 Investigators. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Jul 14; NEJMoa2102685. doi: 10.1056/NEJMoa2102685 (zuletzt aufgerufen am 14.11.2021).
7. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T et al.: REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Jan 21; 384 (3): 238–51.
8. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T et al.: REGN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*, Online vorab veröffentlicht am 29 September 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2108163 (zuletzt aufgerufen am 14.11.2021).
9. Chen P, 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/NEJMoa2029849 (zuletzt aufgerufen am 14.11.2021).
10. 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 (zuletzt aufgerufen am 14.11.2021).
11. Kreuzberger N, Hirsch C, Chai KL, et al.: SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 9. Art. No.: CD013825. DOI: 10.1002/14651858.CD013825.pub2 (zuletzt aufgerufen am 14.11.2021).
12. Horby PW, RECOVERY Collaborative Group: Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv (preprint): <https://doi.org/10.1101/2021.06.15.21258542>* (zuletzt aufgerufen am 14.11.2021).
13. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al.: Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020; 581 (7809): 465–9.
14. Beschluss der STIKO zur 12. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. *Epidemiologisches Bulletin* 43/2021 (rki.de) (zuletzt aufgerufen am 14.11.2021).
15. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, et al.: Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. *N Engl J Med* 2021 ; 385:1184–1195. DOI: 10.1056/NEJMoa2109682 (zuletzt aufgerufen am 14.11.2021).
16. Robert Koch-Institut: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Kontaktperson/Management.html: Stand 15.09.2021 (zuletzt aufgerufen am 14.11.2021).
17. Ronapreve- summary of product characteristics. Stand 12.11.2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ronapreve-epar-product-information_en.pdf (zuletzt aufgerufen am 14.11.2021).
18. A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Assessing the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Immunogenicity of Repeated Subcutaneous Doses of Anti-Spike (S) SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies (REGN10933+ REGN10987) in Adult Volunteers ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04519437 (zuletzt aufgerufen am 14.11.2021).
19. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: November 27, 2017. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (cancer.gov) (zuletzt aufgerufen am 14.11.2021).
20. Verordnung zur Vergütung der Anwendung von Arzneimitteln mit monoklonalen Antikörpern (Monoklonale-Antikörper-Verordnung –