

## Möglicher Einsatz der neutralisierenden monoklonalen Antikörper in Abhängigkeit von der diagnostizierten SARS-CoV-2-Virusvariante

**Autoren:** Fachgruppe COVRIIN beim Robert Koch-Institut ([www.rki.de/covriin](http://www.rki.de/covriin))  
**Kontakt:** [COVRIIN@rki.de](mailto:COVRIIN@rki.de)

Zu der Wirksamkeit der einzelnen neutralisierenden monoklonalen Antikörper (mAb) gegenüber unterschiedlichen SARS-CoV-2-Virusvarianten liegen in-vitro Untersuchungen vor. Die tatsächliche klinische Wirksamkeit der Antikörper kann von den in-vitro Daten abweichen.

Die derzeit in der Europäischen Union und Deutschland verfügbaren mAb zeigen gegenüber den aktuell vorherrschenden Subtypen der Omikron-Virusvariante eine fehlende oder reduzierte in-vitro Wirksamkeit. Die Europäische Arzneimittelagentur EMA weist darauf in ihrer Stellungnahme hin ([ETF warns that monoclonal antibodies may not be effective against emerging strains of SARS-CoV-2 | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022-09-14-etf-warns-that-monoclonal-antibodies-may-not-be-effective-against-emerging-strains-of-sars-cov-2)).

**Aufgrund der fehlenden oder reduzierten in-vitro Wirksamkeit der in Deutschland verfügbaren mAb gegenüber den aktuell vorherrschenden Subtypen der Omikron-Virusvariante wird derzeit von einer Monotherapie mit mAb abgeraten** (siehe aktuelle Leitlinie [113-001LGI\\_S3\\_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19\\_2022-09\\_1.pdf \(awmf.org\)](#) oder das interaktive Therapie-Tool für Ärztinnen und Ärzte [COVID-19-Therapieempfehlungen: \(dgiin.de\)](#)).

In gewissen klinischen Situationen wie z.B. bei **immundefizienten Patientinnen und Patienten mit nachgewiesen oder wahrscheinlich ausbleibender humoraler Immunantwort** (durch Grunderkrankung und/oder medikamentöse Immunsuppression) bleibt dennoch eine **Kombinationstherapie von Virostatika** (Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid™), Remdesivir (Veklury®) oder Molnupiravir (Lageverio®) **mit neutralisierenden monoklonalen Antikörpern** zu diskutieren, insofern diese gegen die aktuell vorherrschende Virusvariante als noch wirksam bewertet werden (siehe: [COVID-19-Therapieempfehlungen: \(dgiin.de\)](#), [Antivirale Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion \(rki.de\)](#)).

Bei Personen mit **nachgewiesenem oder vermutetem Ausbleiben einer Serokonversion nach COVID-19-Impfungen** und mit Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf wird derzeit zusätzlich zur Impfung gemäß aktuellen STIKO-Empfehlungen eine Prophylaxe im Sinne einer **Prä-Expositionsprophylaxe mit Kombination aus zwei neutralisierenden monoklonalen Antikörpern Tixagevimab und Cilgavimab (Evusheld®)** empfohlen. Die aktuelle epidemiologische Lage sollte allerdings dabei berücksichtigt werden ([RKI - Impfungen A - Z - STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung](#)).

Vor dem Einsatz der mAb für die Therapie oder Prophylaxe sind die **aktuelle epidemiologische Lage** ([RKI - Coronavirus SARS-CoV-2 - Wochenberichte zu COVID-19](#)) und die **Wirksamkeit gegen die einzelnen Virusvarianten** zu berücksichtigen.

Die Durchführung einer Sequenzierung und Mutationsanalyse erscheint sehr sinnvoll bei prolongierter Virusausscheidung trotz adäquater Therapie mit Virostatika. Das Abwarten der Ergebnisse der Mutationsanalyse **soll aber die Therapieeinleitung nicht verzögern**. Bei noch nicht vorliegender Mutationsanalyse soll die Wahl der eventuellen Kombinationstherapie nach der aktuellen epidemiologischen Situation gerichtet werden.

Diese unten dargestellte Tabelle basiert auf der aktuell verfügbaren Literatur und soll eine Hilfestellung bei der Entscheidung zur Auswahl der monoklonalen Antikörper bieten.

**Sie haben Fragen?** Wenden Sie sich bitte an [COVRIIN@rki.de](mailto:COVRIIN@rki.de). Die Geschäftsstelle des STAKOB unterstützt die Autoren und wird Ihre Fragen und Anregungen weiterleiten.

### Ausgewählte Omikron-Sublinien mit Ausbreitung in Deutschland und weltweit

Aktuelle epidemiologische Lage in Deutschland: siehe [RKI - Coronavirus SARS-CoV-2 - Wochenberichte zu COVID-19](#)

	BA.1	BA.2	BA.2.75	BA.2.75.2	XBB/XBB.1	BA.4/5	BA.4.6	BF.7	BQ.1	BQ.1.1
<b>Aminosäure-Austausche im Spike Protein</b>	Siehe: <a href="#">RKI - Coronavirus SARS-CoV-2 - Hilfestellung zur Ableitung variantenspezifischer PCR-Testungen aus charakteristischen Aminosäure-Austauschen und Deletionen bei SARS-CoV-2</a>									
<b>Casirivimab*</b>										
<b>Imdevimab*</b>										
<b>Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve)</b>										
<b>Sotrovimab (Xevudy)</b>										
<b>Tixagevimab*</b>										
<b>Cilgavimab*</b>										
<b>Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld)</b>										
<b>Bebtelovimab**</b>										

\*nur in Kombination Casirivimab/Imdevimab bzw. Tixagevimab/Cilgavimab

\*\*derzeit in Deutschland nicht verfügbar

geschätzte Wirksamkeit anhand in-vitro Neutralisationstests:	
	wirksam
	nicht wirksam
	unterschiedlich stark reduzierte in-vitro Wirksamkeit verglichen zu Wildtyp oder Omikron BA.2 bzw. BA.4/5 (Details: siehe in-vitro Daten aus der zitierten Literatur)

### Literatur

Shah M, Woo HG. Omicron: A Heavily Mutated SARS-CoV-2 Variant Exhibits Stronger Binding to ACE2 and Potently Escapes Approved COVID-19 Therapeutic Antibodies. *Front Immunol.* 2022 Jan 24; 12:830527. doi: 10.3389/fimmu.2021.830527. PMID: 35140714; PMCID: PMC8819067.

Cao Y, Wang J, Jian F et al. Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies. *Nature.* 2022 Feb;602(7898):657-663. doi: 10.1038/s41586-021-04385-3. Epub 2021 Dec 23. PMID: 35016194; PMCID: PMC8866119.

Wilhelm A, Widera M, Grikscheit K et al. Reduced Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Variant by Vaccine Sera and monoclonal antibodies. *medRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.07.21267432>; this version posted December 8, 2021 (zuletzt aufgerufen am 04.01.2023)

Planas D, Saunders N, Maes P, et al. Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. *Nature.* 2022 Feb;602(7898):671-675. doi: 10.1038/s41586-021-04389-z. Epub 2021 Dec 23. PMID: 35016199.

**Sie haben Fragen?** Wenden Sie sich bitte an [COVRIIN@rki.de](mailto:COVRIIN@rki.de). Die Geschäftsstelle des STAKOB unterstützt die Autoren und wird Ihre Fragen und Anregungen weiterleiten.

Stand: 04.01.2023; DOI 10.25646/8226.9

Statement Fa. Roche: Ronapreve does not retain neutralising activity against the Omicron variant (16.12.2021). [https://assets.cwp.roche.com/f/126832/x/db977d9333/2021216\\_roche-statement-on-ronapreve-omicron.pdf](https://assets.cwp.roche.com/f/126832/x/db977d9333/2021216_roche-statement-on-ronapreve-omicron.pdf) (zuletzt aufgerufen am 04.01.2023)

Iketani S, Liu L, Guo Y, et al. Antibody evasion properties of SARS-CoV-2 Omicron sublineages. *Nature*. 2022 Apr;604(7906):553-556. doi: 10.1038/s41586-022-04594-4. Epub 2022 Mar 3. PMID: 35240676; PMCID: PMC9021018.

[Variant Therapeutic in vitro Activity Visualization \(nih.gov\)](https://opendata.ncats.nih.gov/variant/activity)  
<https://opendata.ncats.nih.gov/variant/activity> (zuletzt aufgerufen am 04.01.2023)

Yamasoba D, Kosugi Y, Kimura I, et al; Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium. Neutralisation sensitivity of SARS-CoV-2 omicron subvariants to therapeutic monoclonal antibodies. *Lancet Infect Dis*. 2022 Jun 8:S1473-3099(22)00365-6. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00365-6. Epub ahead of print. PMID: 35690075; PMCID: PMC9179126.

Cao Y, Yisimayi A, Jian F, et al. BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection. *Nature*. 2022 Aug;608(7923):593-602. doi: 10.1038/s41586-022-04980-y. Epub 2022 Jun 17. PMID: 35714668; PMCID: PMC9385493.

Case JB, Mackin S, Errico JM, et al. Resilience of S309 and AZD7442 monoclonal antibody treatments against infection by SARS-CoV-2 Omicron lineage strains. *Nat Commun*. 2022 Jul 2;13(1):3824. doi: 10.1038/s41467-022-31615-7. PMID: 35780162; PMCID: PMC9250508.

Sheward DJ, Kim C, Fischbach J et al. Omicron sublineage BA.2.75.2 exhibits extensive escape from neutralising antibodies. *Lancet Infect Dis*. 2022 Nov;22(11):1538-1540. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00663-6. Epub 2022 Oct 14. PMID: 36244347; PMCID: PMC9560757.

Takashita E, Yamayoshi S, Halfmann P, et al. In Vitro Efficacy of Antiviral Agents against Omicron Subvariant BA.4.6. *N Engl J Med*. 2022 Nov 16. doi: 10.1056/NEJMc2211845. Epub ahead of print. PMID: 36383452.

Planas D, Bruel T, Staropoli I, et al. Resistance of Omicron subvariants BA.2.75.2, BA.4.6 and BQ.1.1 to neutralizing antibodies. *bioRxiv [Preprint]*. 2022 Nov 21:2022.11.17.516888. doi: 10.1101/2022.11.17.516888. PMID: 36415455; PMCID: PMC9681044.

Arora P, Kempf A, Nehlmeier I, Schulz SR, Jäck HM, Pöhlmann S, Hoffmann M. Omicron sublineage BQ.1.1 resistance to monoclonal antibodies. *Lancet Infect Dis*. 2022 Nov 18:S1473-3099(22)00733-2. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00733-2. Epub ahead of print. PMID: 36410372.

Imai M, Ito M, Kiso M, et al. Efficacy of Antiviral Agents against Omicron Subvariants BQ.1.1 and XBB. *N Engl J Med*. 2022 Dec 7:NEJMc2214302. doi: 10.1056/NEJMc2214302. Epub ahead of print. PMID: 36476720; PMCID: PMC9749618.

Wang et al., Alarming antibody evasion properties of rising SARS-CoV-2 BQ and XBB subvariants, *Cell* (2023), <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.12.018> (in press, zuletzt aufgerufen am 04.01.2023)