

Gemeinsame Stellungnahme der Fachgruppe COVRIIN, des STAKOB und der DGI zum Einsatz von monoklonalen Antikörpern bei COVID-19

Autoren:

Fachgruppe COVRIIN (COVRIIN@rki.de) am Robert Koch-Institut
Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für hochpathogene Erreger (STAKOB, STAKOB@rki.de) am Robert Koch-Institut
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI, www.dgi-net.de)
Unter Mitwirkung von Prof. Dr. Leif-Erik-Sander (Med. Klinik für Infektiologie und Pneumologie, Charité Berlin) und Prof. Dr. Florian Klein (Institut für Virologie, Uniklinik Köln)

Empfehlung:

Die Fachgruppe COVRIIN, der STAKOB sowie die DGI sprechen sich unter Berücksichtigung der verfügbaren Daten und der epidemiologischen Situation in Deutschland dafür aus, eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern (mAB) bei PatientInnen in der frühen Phase der Infektion (Patienten mit SARS-CoV-2 Nachweis mittels PCR und möglichst früh nach Symptombeginn, milde Symptomatik, kein Sauerstoffbedarf) mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf im Rahmen eines individuellen Heilversuches zu prüfen und ggf. einzusetzen.

Entscheidend für die Formulierung dieser Empfehlung für den Einsatz dieser Arzneimittel mit gutem Sicherheitsprofil ist die fortlaufende Überprüfung der verfügbaren Daten und deren Bewertung bis alle Studien abgeschlossen sind. Die Grundsätze von Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit bleiben dabei gewahrt. Aktuell konnte durch Verbesserung der Logistik eine breitere Verfügbarkeit erreicht werden. Das eröffnet die Möglichkeit, mAB als eine der wenigen Therapieoptionen in der Frühphase der SARS-CoV-2-Infektion zu verwenden, um die Progression zu einem schweren Verlauf für den Patienten mit allen Konsequenzen für das Gesundheitssystem möglicherweise zu verhindern.

Wichtige Hinweise für die praktische Anwendung:

Aufgrund der am 20.04.2021 veröffentlichten Monoklonale-Antikörper-Verordnung (MAKV, www.bundesgesundheitsministerium.de/service/gesetze-und-verordnungen.html) des Bundesministeriums für Gesundheit sind mAB jetzt in vielen Krankenhausapotheken ([Stern- und Satelliten-Apotheken](#)) bundesweit verfügbar und für ÄrztInnen abrufbar. Verschiedene Krankenhäuser und Ambulanzen haben sich bereiterklärt die Therapie mit mAB durchzuführen ([Liste der Krankenhäuser](#), ohne Anspruch auf Vollständigkeit).

Aus Sicht der Autoren ergeben sich verschiedene möglicherweise sinnvolle Therapie-Indikationen:

- SARS-COV-2-infizierte Patienten in der frühen Krankheitsphase, (noch) asymptomatisch oder mit milden bis moderaten Symptomen und Risikofaktoren für einen schweren Verlauf
- im Rahmen von nosokomialen SARS-CoV-2-Infektionen bei Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf
- bei Patienten mit Hochrisikofaktoren, insbesondere Patienten mit B-Zell-depletierender Therapie und fehlender eigener spezifischer SARS-CoV-2-Antikörper-Produktion, ggf. auch in späteren Krankheitsphasen zu erwägen

Zu bedenken ist, dass bei immunsupprimierten Patienten der Einsatz von mAB in Monotherapie möglicherweise nicht zur vollständigen Viruselimination führt und daher Entstehung von Escape-Mutationen fördern kann. Daher ist nach Ansicht der Autoren in dieser Patientengruppe eine

Sie haben Fragen? Wenden Sie sich bitte an COVRIIN@rki.de oder STAKOB@rki.de. Die Geschäftsstelle des STAKOB unterstützt die Autoren und wird Ihre Fragen und Anregungen weiterleiten.

Kombinationstherapie aus zwei monoklonalen Antikörpern zu bevorzugen. Eine Beratung zur Auswahl der geeigneten monoklonalen Antikörper mit individueller Falldiskussion kann durch das Infektiologie-Beratungsnetzwerk von STAKOB und DGI (www.rki.de/stakob-ibn) erfolgen.

Es ist wichtig, darauf hinzuweisen, dass keine Zulassung der europäischen Behörden vorliegt und dass die Anwendung im Rahmen eines individuellen Heilversuches (www.rki.de/covid-19-individueller-heilversuch) erfolgt - eine entsprechende ausführliche Aufklärung hat zu erfolgen.

Die Bewertung der Zulassungsbehörde mit den „Informationen für med. Fachkreise“ und den verbindlichen Hinweisen zur Anwendung (u.a. Produktinformationen,) finden sich auf der Seite des Paul-Ehrlich-Instituts zu Biomedizinischen Arzneimitteln bei COVID-19 (www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/coronavirus-inhalt.html).

Weiterführende Informationen zur Anwendung (www.rki.de/covid-19-covriin, www.rki.de/covid-19-therapie-stakob), zum individuellen Heilversuch und der Bevorratung (www.rki.de/covid-19-arzneimittelbevorratung) finden sich auf den hier genannten Webseiten.

Hintergrund:

Die Autoren sehen in der Summe der verfügbaren Daten für diese Wirkstoffklasse Hinweise für eine deutliche Wirksamkeit hinsichtlich der Reduktion der Progression zu schwerer COVID-19. Dabei sind insbesondere die Hinweise auf eine Reduktion von *medically attended visits* (Inanspruchnahme ärztlicher Konsultationen) um ca. 50% [1] bzw. von notwendigen Hospitalisierungen um 75% [2] in Placebo-kontrollierten Studien berücksichtigt. In einer Fall-Kontroll-Studie konnte eine signifikant verringerte 30-Tage-Hospitalisierungsrate nach Anwendung von Bamlanivimab gezeigt werden [3]. Weiterhin zeigt sich, als Hinweis auf eine antivirale Wirksamkeit, ein schnellerer Abfall der Viruslast bei Patienten, die mAB erhalten haben [1, 4]. Dabei zeigen sich Hinweise auf einen stärkeren Effekt bei einer frühen Gabe. Als indirekten Hinweis auf eine Effektivität der frühen Verabreichung von mAB kann eine ebenfalls randomisierte und Placebo-kontrollierte Studie zur frühen Therapie mit Rekonvaleszentenplasma (≤ 72 Stunden nach Symptombeginn) bei hospitalisierten Patienten mit Risiko für einen schweren Verlauf und mit milder Symptomatik gewertet werden, bei der das Risiko für einen Progress (zu schwerer respiratorischer Erkrankung) etwa halbiert war [5].

Die bisherige Erfahrung der AutorInnen bei der Anwendung von mAB innerhalb der vorgeschlagenen Indikationen und unter Beachtung der notwendigen Hinweise und Empfehlungen sprechen für eine sinnvolle Ergänzung der wenigen Therapie-Optionen bei COVID-19 mit bisher gutem Erfolg und wenigen Komplikationen.

Literatur

[1] Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al.: REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Dec 17. doi: 10.1056/NEJMoa2035002. Epub ahead of print.

[2] Chen P, A. 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/NEJMoa 2029849.

[3] Rebecca N Kumar, MD, En-Ling Wu, MD, Valentina Stosor, MD, William J Moore, PharmD, Chad Achenbach, MD, MPH, Michael G Ison, MD MS, Michael P Angarone, DO, Real-World Experience of Bamlanivimab for COVID-19: A Case-Control Study, *Clinical Infectious Diseases*, 2021; ciab305, <https://doi.org/10.1093/cid/ciab305>

[4] 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

Sie haben Fragen? Wenden Sie sich bitte an COVRIIN@rki.de oder STAKOB@rki.de. Die Geschäftsstelle des STAKOB unterstützt die Autoren und wird Ihre Fragen und Anregungen weiterleiten.

Stand: 10.05.2021; DOI 10.25646/8474

[5] ⁸ Libster R, Pérez MG, Wappner D, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. N Engl J Med. 2021 Jan 6. doi: 10.1056/NEJMoa2033700. Epub ahead of print. PMID: 33406353; PMCID: PMC7793608.

Weitere Hinweise und Informationen (u.a. preprint):

1 - Brandon J. Webb, Whitney Buckel, Todd Vento, Allison M. Butler, Nancy Grisel, Samuel M. Brown, Ithan D. Peltan, Emily S. Spivak, Mark Shah, Theadora Sakata, Anthony Wallin, Eddie Stenehjem, Greg Poulsen, Joseph Bledsoe, Real-World Effectiveness and Tolerability of Monoclonal Antibodies for Ambulatory Patients with Early COVID-19,

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.15.21253646v1>

2 - J. Ryan Bariola, Erin K. McCreary, Richard J. Wadas, Kevin E. Kip, Oscar C. Marroquin, Tami Minnier, Stephen Koscomb, Kevin Collins, Mark Schmidhofer, Judith A. Shovel, Mary Kay Wisniewski, Colleen Sullivan, Donald M. Yealy, David A Nace, David T. Huang, Ghady Haidar, Tina Khadem, Kelsey Linstrom, Christopher W. Seymour, Stephanie K. Montgomery, Derek C. Angus, Graham M. Snyder, Impact of monoclonal antibody treatment on hospitalization and mortality among non-hospitalized adults with SARS-CoV-2 infection,

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.25.21254322v1>

3 - Emergency Use Authorization der FDA für Casirivimab und Imdevimab, 21.11.2020:

www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19

4 - Emergency Use Authorization der FDA für Bamlanivimab und Etesevimab:

www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19-0

5 – EMA issues advice on use of antibody combination (bamlanivimab / etesevimab), News 05.03.2021, www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-antibody-combination-bamlanivimab-etesevimab

6 - EMA issues advice on use of REGN-COV2 antibody combination (casirivimab / imdevimab), News 26.02.2021, www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-regn-cov2-antibody-combination-casirivimab-imdevimab