

Internist 2022 · 63:573–576
<https://doi.org/10.1007/s00108-022-01321-z>
 Angenommen: 3. März 2022
 Online publiziert: 4. April 2022
 © The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2022

Redaktion

C. Bokemeyer, Hamburg
 M. Hallek, Köln
 C. Jacobshagen, Karlsruhe
 W. Lehmacher, Köln
 U. Müller-Ladner, Bad Nauheim
 H. Wedemeyer, Hannover
 M. Wehling, Mannheim



Antikörpertherapie bei Patienten mit COVID-19

M. Augustin¹ · M. Hallek¹ · S. Nitschmann²

¹ Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln (AöR), Köln, Deutschland

² Lippetal, Deutschland

Originalliteratur

Weinreich et al for the TIRAL Investigators (2021) REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108163>.

Gupta et al for the COMET-ICE Investigators (2021) Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med* 385:1941–1950.

Für die Therapie von Patienten mit „coronavirus disease 2019“ (COVID-19) werden unterschiedliche medikamentöse Therapieansätze verfolgt. Bereits Anfang 2021 hat die Food and Drug Administration (FDA) in den USA eine Notfallzulassung für zwei Therapiestrategien mit neutralisierenden monoklonalen Antikörpern (nMAB) – „Bamlanivimab¹“ und „REGEN-COV“ (Casirivimab und Imdevimab im Verhältnis 1:1) – auf Basis der Ergebnisse von Phase-II-Studien erteilt (Augustin et al.). Inzwischen hat die European Medicines Agency (EMA) für „REGEN-COV“, Sotrovimab und Regdanvimab eine Zulassungsempfehlung erteilt. Weitere Präparate befinden sich derzeit im Rolling-Review-Verfahren der EMA.

¹ Das Rolling-Review-Verfahren wurde auf Bitte des Herstellerunternehmens gestoppt, Bamlanivimab kann aber weiterhin bei ambulanten Patienten mit COVID-19 und einem hohen Risiko für einen schweren Verlauf verabreicht werden.

Ziel der im Folgenden diskutierten Studien war es, die Wirksamkeit einer monoklonalen Antikörpertherapie bei ambulanten Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19 zu verifizieren.

Zusammenfassung der Studien

S. Nitschmann

Lippetal, Deutschland

REGEN-COV

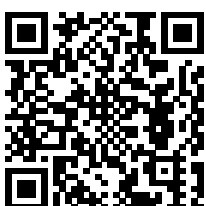
Studiendesign

Laufende doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte 3-armige (1,2g vs. 2,4g vs. Placebo) Multicenterstudie mit REGEN-COV, einem „Cocktail“ aus zwei nichtkonkurrierenden, humanen Immunglobulin-G1(IgG1)-Antikörpern (Ca-

Infobox 1

Take home message

Zusammengefasst stellt Sotrovimab, nicht aber Casirivimab/Imdevimab (REGEN-COV), einen sicheren und wirksamen monoklonalen Antikörper gegen den Omikron-Subtyp BA.1 dar. Bei mittlerweile vorherrschendem Omikron-Subtyp BA.2 ist eine ständige, kritische Reevaluation der antiviralen Kapazitäten zugelassener Therapeutika notwendig, um sichere und wirksame prophylaktische und therapeutische Immuntherapien gegen die vorherrschende Virusvariante zu haben.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Tab. 1 Hierarchische Endpunktanalyse	Therapieeffekt		Relative Risikoreduktion in % (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
	n	%		
<i>Primärer Endpunkt: Patienten mit COVID-19-bedingtem Krankenhausaufenthalt oder Tod bis Tag 29</i>				
2,4 g vs. Placebo	18/1355 vs. 62/1341	1,3 vs. 4,6	71,3 (51,7–82,9)	< 0,001
1,2 g vs. Placebo	7/736 vs. 24/748	1,0 vs. 3,2	70,4 (31,6–87,1)	0,002
Ausgangsviruslast > 10 ⁶ Kopien/ml: 2,4 g vs. Placebo	13/924 vs. 55/876	1,4 vs. 6,3	77,6 (59,3–87,7)	< 0,001
Serumantikörper-negativ bei Randomisierung: 2,4 g vs. Placebo	12/940 vs. 49/930	1,3 vs. 5,3	75,8 (54,7–87,0)	< 0,001
Ausgangsviruslast > 10 ⁶ Kopien/ml: 1,2 g vs. Placebo	6/482 vs. 20/471	1,2 vs. 4,2	70,7 (27,6–88,1)	0,005
Serumantikörper-negativ bei Randomisierung: 1,2 g vs. Placebo	3/500 vs. 18/519	0,6 vs. 3,5	82,7 (41,6–94,9)	0,001
<i>Patienten mit COVID-19-bedingtem Krankenhausaufenthalt oder Tod zwischen Tag 4 und 29</i>				
2,4 g vs. Placebo	5/1351 vs. 46/1340	0,4 vs. 3,4	89,2 (73,0–95,7)	< 0,001
1,2 g vs. Placebo	5/735 vs. 18/748	0,7 vs. 2,4	71,7 (24,3–89,4)	0,01
<i>Mittlere Zeit bis zur Symptombefreiheit</i>				
2,4 g vs. Placebo	10 vs. 14 Tage	–	–	< 0,001
1,2 g vs. Placebo	10 vs. 14 Tage	–	–	< 0,001
COVID-19 „coronavirus disease 2019“				

sirivimab und Imdevimab im Verhältnis 1:1), die beide mit hoher Affinität an die Rezeptorbindungsdomäne (RBD) des „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“ (SARS-CoV-2) binden, mit einer durchschnittlichen Follow-up-Zeit von 45 Tagen.

Einschlusskriterien.

- Symptomatische, SARS-CoV-2-positive Erwachsene in ambulantem Setting
- Symptomatik < 7 Tage andauernd
- Mindestens ein Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf

Endpunkte.

Primär:

- Anteil der Patienten mit COVID-19-bedingtem Krankenhausaufenthalt oder Tod bis Tag 29

Sekundär:

- Prozentualer Anteil der Patienten mit COVID-19-bedingtem Krankenhausaufenthalt oder Tod zwischen Tag 4 und 29
- Zeit bis zum Abklingen der Symptome
- Sicherheit (Überempfindlichkeit, infusionsbedingte Reaktionen, unerwünschte Ereignisse, die eine medizinische Behandlung erforderlich machen)

Methodik

Nach Studieneinschluss (24.09.2020 bis 17.01.2021) wurden die 2519 Patienten binnen 72h nach dem positiven SARS-CoV-2-Nachweis 1:1 auf 1,2g REGEN-COV vs. 2,4g REGEN-COV vs. Placebo randomisiert und einem Anti-SARS-CoV-2-Antikörper-Nachweis zugeführt (Anti-spike-Immunglobulin A [IgA], Anti-spike-Immunglobulin G [IgG] und Anti-Nukleokapsid-IgG). Bei Studienbeginn erhielten die Patienten eine Antikörper- bzw. Kochsalzinfusion. Zur Dokumentation der klinischen Symptomatik wurde das elektronische 23-Item-Symptoms-Evolution-of-COVID-19-Instrument eingesetzt.

Ergebnisse

Das durchschnittliche Patientenalter betrug 50 Jahre, 51% waren Frauen, der mittlere Body-Mass-Index (BMI) betrug 31 kg/m². Bei Randomisierung betrug die mediane Viruslast 6,98 log₁₀ Kopien/ml (Range 5,45–7,85 log₁₀ Kopien/ml). Bei Randomisierung konnten bei 69% der Patienten keine Antikörper nachgewiesen werden. Die Symptome bestanden seit durchschnittlich 3 Tagen. Die häufigsten Risikofaktoren für einen schweren Verlauf waren Übergewicht (58%), Alter > 50 Jahre (52%) oder kardiovaskuläre Risikofaktoren (36%).

Bei den Placebopatienten korrelierte die Ausgangsviruslast mit einem

COVID-19-bedingten Krankenhausaufenthalt bzw. Tod: 55 der 876 Patienten mit hoher Ausgangsviruslast (> 10⁶ Kopien/ml) verstarben oder wurden stationär aufgenommen vs. 6 von 457 mit niedriger Viruslast (≤ 10⁶ Kopien/ml; 6,3% vs. 1,3%). Bei Studienbeginn wiesen Serumantikörper-negative Patienten der Placebogruppe eine höhere mediane Viruslast auf als diejenigen, die Serumantikörper-positiv waren (durchschnittlich 7,45 log₁₀ Kopien/ml vs. 4,96 log₁₀ Kopien/ml), zudem dauerte es länger, bis die Viruspiegel der Serumantikörper-negativen Patienten unter die untere Quantifizierungsgrenze fielen.

Der primäre Endpunkt – Anteil der Patienten, mit COVID-19-bedingtem Krankenhausaufenthalt oder Tod bis Tag 29 – ereignete sich bei 18 der 1355 2,4 g-REGEN-COV- vs. 62 der 1341 entsprechenden Placebopatienten und bei 7 der 736 1,2 g-REGEN-COV- vs. 27 der 748 entsprechenden Placebopatienten (1,3% vs. 4,6%, p < 0,001, relative Risikoreduktion 71,3% bzw. 1,0% vs. 3,2%, p = 0,002, relative Risikoreduktion 70,4%; ■ **Tab. 1**).

Nebenwirkungen waren in der Placebogruppe häufiger als in den REGEN-COV-Gruppen: 4,0% vs. 1,1% vs. 1,7%. Auch verstarben mehr Placebopatienten als REGEN-COV-Patienten: 0,3% vs. 0,1%.

COMET-ICE

Studiendesign

Laufende doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Multicenterstudie mit Sotrovimab², einem monoklonalen Pan-Sarbecovirus-Antikörper, dessen Aktivität in vitro gegenüber allen bisherigen Virusmutationen bis Lambda nachweisbar war, an 37 Zentren in den USA, Kanada, Brasilien und Spanien mit einer 24-wöchigen Follow-up-Zeit.

Einschlusskriterien.

- Erwachsene Patienten mit positivem Reverse-transcriptase-polymerase-chain-reaction(PCR)-Test oder SARS-CoV-2-Antigen-Nachweis sowie COVID-19-Symptomen binnen der letzten 5 Tage
- Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf, wie Alter ≥ 55 Jahre, medikamentös eingestellter Diabetes mellitus, Adipositas (BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$), chronische Nierenerkrankung, Herzinsuffizienz, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, (mittel)schweres Asthma bronchiale

Ausschlusskriterien.

- Schwere COVID-19: Kurzatmigkeit in Ruhe, Sauerstoffsättigung $< 94\%$, bestehende Sauerstofftherapie

Endpunkte.

Primär:

- Krankenhausaufnahmen $> 24 \text{ h}$ oder Tod bis Tag 29 nach Randomisierung

Sekundär:

- Besuch der Notaufnahme, Krankenhausaufnahmen, Tod
- Symptomverschlechterung mit resultierender Sauerstoffgabe
- Sicherheitsendpunkt: unerwünschte Ereignisse (inklusive Krankenhausaufnahmen)

Methodik

Innerhalb von 24 h nach dem Screening wurden bis zum 19.01.2021 die 583 Studienpatienten randomisiert und erhielten

entweder 500 mg Sotrovimab ($n = 291$) oder Placebo ($n = 292$) über 1 h infundiert. In die Sicherheitsgruppe gingen alle bis zum 17.02.2021 randomisierten Patienten ($n = 868$) ein.

Nachuntersuchungen fanden an Tag 5, 8, 11, 15, 22 und 29 sowie in Woche 12, 20 und 24 statt. Bis Tag 15 wurden die Patienten täglich telefonisch kontaktiert, zusätzlich in Woche 8 und 16.

Ergebnisse

Insgesamt waren 65 der Patienten älter als 65 Jahre, das Durchschnittsalter betrug 53 Jahre, 46% waren Männer, 42% hatten ≥ 2 Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf: zumeist Adipositas, gefolgt vom Patientenalter sowie einem Diabetes mellitus. Der durchschnittliche BMI betrug $32,1 \text{ kg/m}^2$. Die Symptome bestanden bei 58% der Patienten ≤ 3 Tage und bei 42% 4 bzw. 5 Tage.

Der primäre Endpunkt – Krankenhausaufnahmen $> 24 \text{ h}$ oder Tod bis Tag 29 – ereignete sich bei 3 der 291 Sotrovimab- und 21 der 292 Placebopatienten (1% vs. 7%, relative Risikoreduktion 85%, $p = 0,002$). Von den 24 Patienten, die stationär aufgenommen wurden, wurden 5 intensivpflichtig, alles Patienten der Placebogruppe, und von diesen 2 invasiv beatmet.

Der kombinierte sekundäre Endpunkt – Besuch der Notaufnahme, Krankenhausaufnahmen, Tod – ereignete sich bei 6 der 291 Sotrovimab- und 28 der 292 Placebopatienten (2% vs. 10%). Bei den Patienten der Placebogruppe kam es häufiger zu einer Symptomverschlechterung, mehr Patienten erhielten Sauerstoff, sie mussten häufiger die Notaufnahme aufsuchen und wurden häufiger kurzfristig stationär betreut.

Unerwünscht Ereignisse traten bei 73 der 430 Sotrovimab- und 85 der 438 Placebopatienten auf (17% vs. 19%), schwere Nebenwirkungen bei 2% vs. 6% der Patienten. Durchfall trat in der Sotrovimabgruppe häufiger als in der Placebogruppe auf, war jedoch zumeist mild.

Kommentar

Dr. med. M. Augustin, M. Hallek

Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln (AöR), Köln, Deutschland

Insbesondere für ältere und vorerkrankte Patienten (Adipositas, chronische Nieren-, Leber- und Lungenerkrankung, Diabetes mellitus und Immunsuppression) geht eine SARS-CoV-2-Infektion trotz Impfung mit einem erhöhten Risiko für einen schweren, intensivpflichtigen Verlauf und Tod einher. Auch fast zwei Jahre nach Beginn der Ausbreitung von SARS-CoV-2 sind die therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung von COVID-19 begrenzt. Die passive Immunisierung mit neutralisierenden Antikörperkonzentraten wie Casirivimab/Imdevimab (REGEN-COV) von Regeneron stellt nach wie vor das am weitesten verbreitete Therapiekonzept dar (Stand: 23.03.2022). Hier binden monoklonale Antikörper an die Spike-Protein-RBD von SARS-CoV-2, verhindern so den Zelleintritt und führen bei ambulanten COVID-19-Patienten ohne Risiko für einen schweren Verlauf zur zügigen Virusclearance [1].

In der hier vorgestellten randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Folgestudie von Weinreich et al. [2] wurde die Wirksamkeit und Sicherheit angepasster Dosierungsschemata für REGEN-COV (2,4 g vs. 1,2 g vs. Placebo) bei ambulanten COVID-19-Patienten mit Risiko für einen schweren Verlauf im Zeitraum von September 2020 bis Januar 2021 getestet. So konnte im Vergleich zur Placebogruppe in den beiden Dosierungsgruppen eine relative Risikoreduktion von 71,3% (2,4 g) bzw. 70,4% (1,2 g) für einen COVID-19-bedingten Krankenhausaufenthalt oder Tod nachgewiesen werden. Außerdem konnte in beiden Dosierungsgruppen eine schnellere Symptomauflösung (Verum: 10 Tage vs. Placebo: 14 Tage) und Virusclearance im Vergleich zu Placebo beobachtet werden. Bei höherem Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse in der Placebogruppe konnte REGEN-COV weiterhin als sicher bewertet werden. Zusammengefasst war der Einsatz von REGEN-COV bei der zu Beginn der Studie im September 2020 vorherrschenden SARS-CoV-2-Variante, dem Wildtyp, als sicher und wirksam zu bewerten.

² Zulassung in der Europäischen Union seit dem 17.12.2021, seit Ende Januar 2022 in Deutschland verfügbar.

Zu Beginn der Studie im September 2020 war die vorherrschende SARS-CoV-2-Variante der Wildtyp. Durch Mutationen der oben genannten RBD des S-Proteins kam es sukzessiv zu für das Virus überlebenswichtigen Neubildungen, den sogenannten „variants of concern“ (VOC). Gegen die sich schnell durchsetzende Alpha-VOC (B.1.1.7) ab Dezember 2020 sowie die Delta-VOC (B.1.617.2) ab Mai 2021 zeigte REGEN-COV weiterhin in vitro und in vivo vielversprechende Wirksamkeiten. Durch die rasche Verbreitung der Omikron-VOC (B.1.1.529) seit November 2021, die mittlerweile ca. 30 Mutationen im S-Protein aufweist, sind die neutralisierenden Kapazitäten der zugelassenen Antikörperpräparate an ihre Grenzen gestoßen – mit einer Ausnahme: dem monoklonalen Antikörper Sotrovimab (Xevudy) von Vir Biotechnology und GlaxoSmithKline, der im Dezember 2021 von der Europäischen Arzneimittelagentur zugelassen wurde [3]. Dieser bindet an ein Epitop, das außerhalb der RBD liegt und somit resistent gegen die momentan vorherrschenden Mutationen ist.

In der zweiten hier vorgestellten Studie (COMET-ICE von Gupta et al. [4]) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit einer einmaligen intravenösen Gabe von 500 mg Sotrovimab vs. Placebo beurteilt. Die vorliegende Publikation beinhaltet die Zwischenanalyse einer definierten Intention-to-treat-Population, die aus Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf besteht. Es konnte eine relative Risikoreduktion von 85 % für einen COVID-19-bedingten Krankenhausaufenthalt oder Tod bis Tag 29 nachgewiesen werden. Außerdem trat in der Verumgruppe bei nur 1 % (3/291) der Fälle eine Symptomverschlechterung auf vs. 3 % (21/2912) unter Placebo. Bei häufigeren schweren unerwünschten Ereignissen in der Placebogruppe kann Sotrovimab als sicher bewertet werden.

Die im Studienzeitraum von August 2020 bis März 2021 vorherrschenden SARS-CoV-2-Varianten spielen heute keine Rolle mehr. Aber die Wirksamkeit von Sotrovimab (Epitop außerhalb der mutationsgefährdeten RBD des S-Proteins) konnte auch bei dem Omikron-Subtyp BA.1 bestätigt werden [5], sodass zusammengefasst Sotrovimab – nicht aber Casirivimab/Imdevimab (REGEN-COV) – ein sicherer und wirksamer monoklonaler An-

tikörper gegen den Omikron-Subtyp BA.1 ist. Mittlerweile ist allerdings der Omikron-Subtyp BA.2 vorherrschend (Stand 23.03.2022), gegen den Sotrovimab deutlich weniger wirksam ist [6], dafür jedoch Betelovimab [7] weiterhin wirksam ist. Angesichts der rasch mutierenden Virusvarianten ist eine ständige, kritische Reevaluation der zugelassenen antiviralen Therapeutika notwendig, um sichere und wirksame prophylaktische und therapeutische Immuntherapien gegen die vorherrschende Virusvariante zu haben.

Bislang wurde die Wirksamkeit von SARS-CoV-2-neutralisierenden Antikörpern mehrheitlich im Hinblick auf die akute COVID-19 untersucht. Bei vermehrten Hinweisen auf mögliche Zusammenhänge struktureller und immunologischer Gefäßveränderungen mit dem Auftreten relevanter COVID-19-assoziiierter Langzeitfolgen (Post-COVID-Syndrom [PCS]; [8]) bedarf es weiterführender Studien, um zu untersuchen, ob die frühzeitige intravenöse Verabreichung neutralisierender Antikörper klinische Auswirkungen auf das weite Spektrum des PCS haben kann.

Korrespondenzadresse

Dr. med. M. Augustin

Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln (AöR)
Kerpener Str. 62, 50937 Köln, Deutschland
max.augustin@uk-koeln.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Augustin, M. Hallek und S. Nitschmann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Augustin M, Hallek M, Nitschmann S (2021) Antikörpertherapie bei Patienten mit COVID-19. *Internist* 13:1–4. <https://doi.org/10.1007/s00108-021-01022-z>
2. Weinreich DM et al (2021) REGEN-COV antibody combination and outcomes in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 385(23):e81
3. Agency EM (2021) COVID-19: EMA recommends authorisation of antibody medicine Xevudy. <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-ema-recommends-authorisation-antibody-medicine-xevudy>. Zugegriffen: 8. Jan. 2021

4. Gupta A et al (2021) Early treatment for Covid-19 with SARS-coV-2 neutralizing antibody sotrovimab. *N Engl J Med* 385(21):1941–1950
5. Hoffmann M et al (2022) The Omicron variant is highly resistant against antibody-mediated neutralization—implications for control of the COVID-19 pandemic. *Cell* 185(3):447–456. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.12.032>
6. Takashita E et al (2022) Efficacy of Antiviral Agents against the SARS-CoV-2 Omicron Subvariant BA.2. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2201933>
7. Iketani S, Liu L, Guo Y et al (2022) Antibody evasion properties of SARS-CoV-2 Omicron sublineages. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04594-4>
8. Augustin M et al (2021) Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur* 6:100122
9. Arnold D et al (2021) Are vaccines safe in patients with Long COVID? A prospective observational study. *medRxiv*. 2021.03.11.21253225
10. FDA Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes first oral antiviral for treatment of COVID-19. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-oral-antiviral-treatment-covid-19> (Erstellt: 22. Dez. 2021). Zugegriffen: 8. Jan. 2022