



Hinweise zur passiven Immuntherapie der SARS-CoV2 Infektion bei Patienten mit Nierenkrankheiten

Empfehlung der DGfN (Stand 12.05.2021)

Hintergrund

Patientinnen/Patienten mit akuten oder chronischen Nierenerkrankungen (eingeschränkte GFR und/oder Proteinurie) sowie Patientinnen/Patienten nach Organtransplantation stellen eine besondere Risikogruppe für schwere Krankheitsverläufe bei Infektion mit SARS-CoV-2 dar.

Monoklonale Antikörper gegen das Spike-Protein des SARS-CoV-2 (derzeit in Deutschland verfügbar: Bamlanivimab sowie das Kombinationspräparat aus Casirivimab plus Imdevimab) binden mit hoher Affinität an die Rezeptordomäne, mit der das SARS-CoV-2 an Zellen bindet und diese infiziert. Die Antikörper sind grundsätzlich geeignet, bei frühem Einsatz eine Infektion mit dem Virus zu bremsen.

Zulassungsstatus

Bamlanivimab befindet sich in einem „rolling review“ der EMA, eine Zulassung zum Einsatz besteht bisher nicht. Die Notfallzulassung der FDA zur Anwendung als Monosubstanz wurde Mitte April widerrufen (unzureichende Wirksamkeit gegen Virusvarianten), in USA kann Bamlanivimab kombiniert mit Etesevimab eingesetzt werden (Stand 28.04.21). Für Deutschland besteht eine Bekanntmachung des BMG, wonach die Kombination unter Bedingungen eingesetzt werden kann (Bekanntmachung im Bundesanzeiger vom 22.04.2021).

Die Kombination von Casirivimab plus Imdevimab (Handelsname REGN-COV2®) ist ebenfalls nicht zugelassen und befindet sich im „rolling review“ der EMA (Februar 2021). Auch diese Kombination kann in Deutschland unter Bedingungen eingesetzt werden (Bekanntmachung im Bundesanzeiger vom 22.04.2021).

Klinische Studiendaten

Bamlanivimab: Zwischenanalyse einer Phase-2-Studie [1], Patienten/Patientinnen mit Risiko für schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung, nicht in stationärer Behandlung, milde bis moderate Symptome. Effekt der Substanz: Deutliche Absenkung der Viruslast im Abstrich an Tag 11, Verminderung der Hospitalisationsrate von 6,3% (Placebo) auf 1,6%.

Bamlanivimab plus Etesevimab: Zwischenanalyse einer Phase 2/3-Studie [2], die Bamlanivimab oder die Kombination aus Bamlanivimab und Etesevimab mit Placebo verglich. Alle Patientinnen/Patienten hatten milde Symptome und wurden innerhalb von drei Tagen nach dem (hoch-)positiven PCR-Test (mittlere PCR-Zykluszahl 23,7) behandelt. Nur die Kombinationsbehandlung führte zu einer stärkeren Absenkung der Viruslast am Tag 11 als Placebo,

die Monotherapie hatte diesen Effekt nicht. Hingegen führten alle Therapiearme zu einer Senkung der Hospitalisationsrate von 5,8% (Placebo) auf 0,9 – 2,0%.

Casirivimab plus Imdevimab: Zwischenanalyse einer fortlaufenden Studie [3], Einschluss der Patientinnen/Patienten bis max. 72 Stunden nach positivem Abstrich, nicht hospitalisiert, Symptomatik seit weniger als sieben Tagen. Effekt der Antikörper: Um 0,56 Logstufen stärkere Absenkung der Viruslast an Tag 7 bei Anwendung der Antikörper im Vergleich zur Placebogruppe. Verminderung der Arztkontaktrate im Verlauf von 6% (Placebo) auf 3% (Antikörper) [Endpunkt: medically attended visit].

Verträglichkeit: Alle Antikörper wiesen sehr geringe UAW auf.

Wirksamkeit gegen Virusvarianten: Wahrscheinlich sind die Antikörperpräparate nicht gegen alle Virusvarianten gleich wirksam. Eine Wirksamkeit aller Antikörper besteht gegen den Viruswildtyp sowie die Variante B.1.1.7 („britische“), gegen die Variante B.1.135 („südafrikanische“) ist nur Imdevimab wirksam, für die Variante P.1 („brasilianische“) liegen keine publizierten Daten vor, eine Wirksamkeit von Casirivimab und Imdevimab wird angenommen [4].

Indikationsstellung:

Mögliche sinnvolle Indikationen für die Antikörperpräparate (gemäß Empfehlung des STAKOB [5]) sind:

- SARS-CoV-2-infizierte Patienten/Patientinnen in der frühen Krankheitsphase, (noch) asymptomatisch oder mit milden bis moderaten Symptomen und Risikofaktoren für einen schweren Verlauf,
- bei Patientinnen/Patienten mit Hochrisikofaktoren, insbesondere bei Patientinnen/Patienten mit B-Zell-depletierender Therapie und fehlender eigener spezifischer SARS-CoV-2-Antikörper-Produktion kann ein Einsatz auch in der späteren Krankheitsphase erwogen werden.

Empfehlung der DGfN

Somit kommen die Antikörperpräparate insbesondere in folgenden Situationen in Betracht:

- *schwere Nierenkrankheit, Organtransplantation oder therapeutische Immunsuppression, besonders nach Rituximab*
- *Einleitung der Behandlung sehr früh möglich (<7 Tage nach Symptombeginn und <3 Tage nach PCR-Nachweis)*
- *PCR-Abstrich zeigt eine hohe Viruslast an (Ct≤25)*
- *Patient:in (noch) asymptomatisch oder mild erkrankt.*

Nicht angewendet werden sollten die Antikörper bei Patienten, die aufgrund der COVID-Erkrankung hospitalisiert werden müssen (Einzelfallentscheidung) und bei Patienten, die eine Sauerstofftherapie benötigen (wegen COVID oder aus anderen Gründen).

Praktische Anwendung

Die Antikörperpräparate werden stets als einmalige intravenöse Infusion appliziert. Das Bundesministeriums für Gesundheit hat die Präparate Bamlanivimab und Casirivimab plus Imdevimab zentral beschafft. Sie werden über dafür beauftragte Krankenhausapotheken an Maximalversorger-Standorten abgegeben. Die Antikörperpräparate werden für die Anwendung kostenfrei abgegeben, die medizinische Leistung der Applikation sowie in diesem Zusammenhang notwendige Fahrtkosten werden aus der Liquiditätsreserve des Gesundheitsfonds vergütet.

Es wird daher empfohlen, dass Ärztinnen/Ärzte, die Nierenkranke betreuen, Abreden mit dem jeweils nächstgelegenen Krankenhaus treffen, dass derartige Präparate abgeben kann, um bei Bedarf Patientinnen/Patienten zur einmaligen Applikation dorthin zu überweisen.

Referenzen

- 1 Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, Huhn G, Cardona J, Mocherla B, Stosor V, Shawa I, Adams AC, van Naarden J, Custer KL, Shen L, Durante M, Oakley G, Schade AE, Sabo J, Patel DR, Klekotka P, Skovronsky DM: SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *NEJM* 2021;384:229–237.
- 2 Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, Huhn G, Cardona J, Mocherla B, Stosor V, Shawa I, Kumar P, Adams AC, van Naarden J, Custer KL, Durante M, Oakley G, Schade AE, Holzer TR, Ebert PJ, Higgs RE, Kallewaard NL, Sabo J, Patel DR, Klekotka P, Shen L, Skovronsky DM: 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;325:632–644.
- 3 Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, Musser BJ, Soo Y, Rofail D, Im J, Perry C, Pan C, Hosain R, Mahmood A, Davis JD, Turner KC, Hooper AT, Hamilton JD, Baum A, Kyratsous CA, Kim Y, Cook A, Kampman W, Kohli A, Sachdeva Y, Graber X, Kowal B, DiCioccio T, Stahl N, Lipsich L, Braunstein N, Herman G, Yancopoulos GD: REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *NEJM* 2021;384:238–251.
- 4 Fachgruppe COVRIIN Am Robert-Koch-Institut: Möglicher Einsatz der monoklonalen Antikörper in Abhängigkeit von der diagnostizierten SARS-CoV-2-Virusvariante, 2021.
- 5 Feldt T, Guggemos W, Heim K, Lübbert C, et al.: Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19, STAKOB: Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger, 2021.
https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19_Therapie_Diagnose.pdf?__blob=publicationFile (accessed April 28, 2021).