

WARUM IST EINE PRÄEXPOSITIONSPROPHYLAXE FÜR SARS-CoV-2 NÖTIG? DEN UNGEDECKTEN MEDIZINISCHEN BEDARF VERSTEHEN

www.medscape.org/interview/prep-sars-cov-2-unmet-need-german

Aktualisierung: Als dieses Programm aufgezeichnet wurde, hatte die US-FDA eine Notfallzulassung für verschiedene monoklonale Antikörper erteilt. Allerdings hat die US-FDA aufgrund der hohen Häufigkeit von Varianten die Notfallzulassung (Emergency Use Authorization, EUA) für monoklonale Antikörper gegen SARS-CoV-2 für eine Präexpositionsprophylaxe und Behandlung von COVID-19 zurückgezogen. Für weitere Aktualisierungen verweisen wir Sie auf Ihre nationalen und lokalen Leitlinien.

Dorry Segev, MD, PhD: Hallo, allerseits. Ich heiße Dorry Segev. Ich bin Professor für Chirurgie und öffentliche Gesundheit sowie Transplantationschirurg am New York University Langone Health. Ich bin auch Direktor des NYU Center for Surgical and Transplant Applied Research. Willkommen bei diesem Programm mit dem Titel: „Warum ist eine Präexpositionsprophylaxe für SARS-CoV-2 nötig?“

Ich freue mich, Vineeta Kumar vorstellen zu dürfen. Sie ist Professorin für Medizin und „Robert and Cutessa Bourge“-Stiftungsprofessorin für Transplantationsnephrologie sowie medizinische Direktorin des UAB Incompatible Solid Organ Transplant Program an der University of Alabama in Birmingham. Willkommen Dr. Kumar.

Vineeta Kumar, MD, FAST: Danke, Dr. Segev.

Dr. Segev: In diesem Programm werden die folgenden Themen behandelt: Zum einen wird auf den verbleibenden ungedeckten medizinischen Bedarf im Hinblick auf COVID-19 eingegangen, dann auf die Präexpositionsprophylaxe (PrEP) und welche Patienten von PrEP profitieren könnten, und als Nächstes auf die monoklonalen Antikörper, die in den USA und der EU verfügbar sind. Letzteres wird mit Blick auf die ganze Welt beurteilt.

Wie bekannt und in den vergangenen Jahren offensichtlich wurde, sind Impfstoffe die beste Strategie, um SARS-CoV-2 und COVID-19 zu bekämpfen. Einige Populationen sind jedoch weiterhin gefährdet. Hierzu gehören Ungeimpfte, Personen, die nicht geimpft werden können oder bei denen schwere unerwünschte Reaktionen auf die Impfstoffe aufgetreten sind, sowie Geimpfte, die physiologisch nicht in der Lage sind, eine adäquate Immunantwort gegen den Impfstoff aufzubauen. Über diese Population werden wir in diesem Programm ausführlich sprechen.

Anhand von Studien, die über zwei Jahre liefen, in die geimpfte Personen aufgenommen und deren Antikörperreaktionen und T-Zell-Antworten gemessen wurden, wurde festgestellt, dass es Personen ohne adäquate Immunantwort gibt. Diese Immunantworten sind unzureichend und diese Unzulänglichkeit entspricht dann einem unzureichenden klinischen Schutz.

Erste Beweise hierfür wurden Anfang 2021 im JAMA veröffentlicht, und zwar unmittelbar nach der Einführung der Impfstoffe in den USA. Es wurden TransplantatempfängerInnen solider Organe

untersucht, die 2 Dosen eines mRNA-Impfstoffs erhielten, die Standarddosis in den USA, und geprüft, wie die Anti-Spike-Antikörperreaktion bei diesen PatientInnen aussah und wie sich diese im Vergleich zur allgemeinen immunkompetenten Population darstellte.

Die TransplantatpatientInnen hatten letztendlich eine weitaus geringere Chance, nach der Impfung nachweisbare Antikörper aufzuweisen und auch die, die ein paar nachweisbare Antikörper hatten, wiesen generell geringere Antikörperspiegel auf als immunkompetente Personen. Sie hatten eine gewisse Immunantwort, viele zeigten eine Immunantwort, aber diese war nicht annähernd so robust und beeindruckend wie in der immunkompetenten Population.

Dies stimmte auch mit dem viel höheren Risiko für Durchbruchinfektionen bei TransplantatempfängerInnen überein. Hierdurch wurde betont, wie bedeutend es ist, diese verringerte Immunogenität zu verstehen und für immungeschwächte PatientInnen umfassendere Schutzmaßnahmen einzusetzen als für die allgemeine Bevölkerung.

So wurden zum Zeitpunkt, als zwei mRNA-Impfungen die Standardbehandlung waren, 18.000 vollständig geimpfte TransplantatpatientInnen in 17 Transplantationszentren mit der allgemeinen Bevölkerung verglichen. Transplantierte hatten ein 82-mal höheres Risiko für eine Durchbruchinfektion als die allgemeine vollständig geimpfte Bevölkerung und ein 485-mal höheres Risiko für eine Durchbruchinfektion mit assoziierter Hospitalisierung oder Tod. Dies macht klar, dass sie nicht nur ein höheres Risiko hatten, COVID-19 zu bekommen, sondern ein höheres Risiko aufwiesen, an einer sehr schweren Version von COVID-19 zu erkranken, was für sie mit einem Krankenhausaufenthalt oder sogar mit Mortalität verbunden war.

Obwohl Impfungen die Hauptstütze und immer noch für jeden wichtig sind, muss noch einmal betont werden, dass es einige Populationen gab, die keine so angemessene Reaktion verzeichneten wie die allgemeine Bevölkerung.

Es gab eine große Studie des N3C-Consortiums, in der geimpfte TransplantatempfängerInnen untersucht und mit ungeimpften TransplantatempfängerInnen verglichen wurden. Dr. Kumar, wollen Sie ein wenig über diese Studie und ihre Implikationen berichten?

Dr. Kumar: Gerne, Dr. Segev. Das N3C, also die National COVID Cohort Collaborative, diese Studie, ist eigentlich ein Datenset aus 36 Zentren in den USA, und hierbei wurde eine Kohorte erwachsener PatientInnen untersucht, die zwischen Dezember 2020 und April 2022 positiv auf COVID-19 getestet wurden, also dem Zeitraum der Omikron-Ära zusammen mit der Delta-Ära. Hier hat man das Komplikationsrisiko nach der Impfung bei TransplantatempfängerInnen solider Organe vs. Organtransplantierten mit unbestätigtem Impfstatus untersucht.

Man fand heraus, dass über ein Mittel von 149 Tagen nach der Erstimpfung das Mortalitätsrisiko bei den ungeimpften PatientInnen im Vergleich zu den geimpften TransplantatempfängerInnen immer noch höher war. Die wichtige Aussage aus der Studie ist – und es gibt eine Reihe anderer Studien, die seitdem liefen – dass die Organtransplantierten trotzdem einen signifikanten Nutzen durch die Impfung im Vergleich zu den ungeimpften Organtransplantierten oder einem ungeimpften immungeschwächten Patienten aufweisen, obwohl der relative Nutzen bei TransplantatempfängerInnen solider Organe geringer ist als in der nicht immungeschwächten Population.

Dr. Segev: Nachdem herausgefunden wurde, dass 2 mRNA-Dosen für immungeschwächte PatientInnen unzureichend waren, wurde anhand weiterer Entdeckungen daran erinnert, dass man durch zusätzliches Immun-Priming den Schutz und die Immunogenität von geimpften PatientInnen

verbessern kann. Kurz nachdem alle Daten über die Zwei-Dosen-Inadäquanz herauskamen, wurde in den Annals of Internal Medicine der erste Bericht veröffentlicht, dass drei Dosen Immungeschwächte tatsächlich einen viel größeren Nutzen bieten könnten als zwei.

Hiermit und mit verschiedenen anderen Studien aus Kanada, Frankreich, Israel und anderen Ländern wurde weltweit der Standard von 3 Dosen einer mRNA-Serie anstelle von 2 Dosen als Grundimmunisierung eingeführt – nicht als dauerhafter Booster, sondern als Grundimmunisierung für immungeschwächte PatientInnen.

Es gab auch Studien mit sogar 4 Dosen, und eines der Dinge, die man lernt ist, dass die Antikörperreaktion erhöht werden kann, wenn mehrere Dosen verabreicht werden. Man kommt jedoch an einen gewissen Sättigungspunkt, an dem ein wenig mehr Antikörperreaktion aber nicht mehr Neutralisation erreicht werden kann.

Dies ist besonders im Hinblick auf die neuen Omikron-Varianten dramatisch geworden. Die neuen Omikron-Varianten scheinen in Pseudovirus-Neutralisationstests oder Lebendvirus-Neutralisationstests viel mehr Impfstoff-Immunogenität zu erfordern, um eine Neutralisation zu erzielen, und dies scheint auch mit dem klinischen Schutz übereinzustimmen.

Der Punkt ist, dass sich bei TransplantatempfängerInnen mit 3 Dosen und relativ geringer Antikörperreaktion die Antikörperreaktion nach Erhalt der vierten Dosis erhöhte und die Neutralisation bei einigen der Varianten anstieg, wobei Letztere sich bei den neuen Omikron-Varianten nicht erhöhte. Dies macht deutlich, dass es bei der dauernden Verfolgung von Varianten immer noch Fälle geben wird, in denen man einen Anstieg der Antikörper-Nachweisbarkeit, aber nicht unbedingt eine Verbesserung der Neutralisation sehen wird, und PatientInnen werden gegenüber diesen neuen Varianten gefährdet bleiben.

Wir haben Ihnen eine Menge Daten von TransplantatpatientInnen gezeigt, da dies im Hinblick auf Immunsuppression eine besonders dramatische Population ist. Es ist jedoch nicht die einzige Population, die während der COVID-Pandemie und der Impfung gefährdet war. Dr. Kumar, was können Sie über andere Populationen berichten, wie PatientInnen mit rheumatischen oder muskuloskelettalen Erkrankungen, und was bei diesen herausgefunden wurde?

Dr. Kumar: Obwohl die meisten der von mir behandelten PatientInnen Organtransplantierte sind, arbeite ich in einem sehr großen tertiären/quaternären Versorgungszentrum mit vielen PatientInnen, die aus anderen Gründen ebenfalls immungeschwächt sind. Rheumatologische Gründe wie Lupus, dieser ist sehr häufig, rheumatoide Arthritis oder PatientInnen mit Immundefizienzen wie das kombinierte variable Immundefektsyndrom.

Was diese PatientInnen gemeinsam haben, sind die zwei Arme des Immunsystems. Entweder produzieren sie nicht genug Antikörper oder sie sind nicht in der Lage, mit den normalerweise verabreichten Arzneimitteln virusspezifische T-Zell-Antworten zu erzeugen, indem sie auf B-Zellen bzw. auf T-Zellen einwirken. Obwohl wir uns wünschten, Impfstoffe wären ein universelles Heilmittel, gibt es hier immer noch eine Teilgruppe von PatientInnen, die auch nur ein sehr schlechtes Ansprechen zeigen. Dr. Segev, ist es das, woran Sie bei einigen dieser zusätzlichen Populationen von Interesse denken?

Dr. Segev: Danke, dass Sie einige davon angesprochen haben. Weil wir die ganze Zeit über Antikörper sprechen, woher kommen die Antikörper? Wie produziert man Antikörper, wenn man geimpft wird?

Dr. Kumar: Das ist eine sehr wichtige Frage. Es gibt viele verschiedene Impfstofftypen, Lebendimpfstoffe und attenuierte Impfstoffe. Bleiben wir einen Augenblick bei COVID, dem Stamm-COVID-Impfstoff, über den eine Menge bekannt ist, und jetzt gibt es natürlich auch den bivalenten Impfstoff. Als Reaktion auf die Impfung kommt es zu einem Priming-Effekt. Man führt so etwas wie antigene Stimuli ein, ein Antigen, ein virusspezifisches Antigen, das keine Krankheit verursacht, weil es inaktiviert, attenuiert, aber ein Fremdkörper ist, gleichwohl ein fremdes Antigen, dann kommt es zur T-Zell-Erkennung, zum B-Zell-Priming, aktivierten Plasmazellen und die stellen dann den Antikörper her.

Der gesamte Prozess dauert mindestens ein paar Wochen, wenn man also geimpft wird, ist man nicht sofort geschützt. Man muss durch alle diese Schritte der T-Zell-Erkennung dieses Antigens gehen, dem T- und B-Zell-Crosstalk, B-Zell-Priming, der B-Zell-Konversion zu den frühzeitig schnell agierenden Plasmazellen, die letztendlich den Antikörper produzieren. Daher sagen wir unseren Transplantatempfängern oder unseren Immungeschwächten oder auch der allgemeinen Bevölkerung: „Lassen Sie sich impfen, aber seien Sie weiterhin vorsichtig. Es dauert 2 bis 4 Wochen, bis es bei Ihnen zu einer Reaktion kommt.“ Und wie Sie eloquent in Ihren Daten zeigten, dauert es für immungeschwächten PatientInnen länger.

Dr. Segev: Glücklicherweise kann man für alle, die diese Antikörper nicht produzieren, also all diese Risikopopulationen, diese im Labor herstellen und sie den PatientInnen exogen verabreichen. Wir haben während der Pandemie die Anwendung monoklonaler Antikörper gesehen, und diese können in verschiedenen Stadien der Erkrankung verabreicht werden, sogar vor Krankheitsexposition bis zu dem Zeitpunkt, an dem man erkrankt und man sie als Behandlung anwenden will. Können Sie die verschiedenen Stadien von COVID-19 und den potenziellen unterschiedlichen Nutzen dieser monoklonalen Antikörper besprechen?

Dr. Kumar: Aber klar. Für unser Publikum: SARS-CoV-2 Antikörper befinden sich in verschiedenen Ebenen, in unterschiedlichen Stadien der COVID-19-Infektion. Wäre es nicht wunderbar, wenn wir die PatientInnen erwischten, bevor sie dem Virus ausgesetzt sind und bereits eine Armee von Antikörpern in ihrem System hätten? Das wäre Präexpositionsprophylaxe, d. h., sie haben das Virus nicht, waren nicht mit jemandem in Kontakt, der SARS-CoV-2 hat, und befinden sich einfach in diesem Schutzraum, und würden jetzt, wenn sie eine Impfung bekämen, eine vorbereitete Armee zur Verfügung haben, wenn sie einer Infektion ausgesetzt werden. Das ist die PrEP, die Präexpositionsprophylaxe.

Wenn man nicht das Glück hat, das richtig zu terminieren, und Kontakt zu jemandem hatte, die Infektion aber noch nicht hat, also exponiert, aber keine Infektion, das ist Postexpositionsprophylaxe. Im weiteren Verlauf bzw. während des natürlichen Fortschreitens dieser Erkrankung, wenn man ihr ausgesetzt wurde und dann beginnt, Symptome zu entwickeln, man aber erste und leichte Symptome aufweist, kann man mit einer Intervention beginnen. Das wäre dann die frühzeitige ambulante Behandlung.

Um es noch einmal zusammenzufassen, es stehen monoklonale Antikörper in der Präexpositionsphase zur Verfügung oder nachdem es zur Exposition gekommen ist und erste Symptome auftreten. Hierbei handelt es sich natürlich um zugelassene und verfügbare Antikörper für diese zwei Phasen. Derzeit gibt es nichts dafür, wenn es zur Exposition gekommen ist, aber noch keine Infektion vorliegt.

Wenn der Prozess dann weiter fortschreitet und es nach der Exposition zur Infektion kommt, ist diese jetzt nicht nur leicht und die Symptome verschlimmern sich. Andere Organauswirkungen

zeichnen sich ab, nicht nur die allgemeinen körperlichen negativen Auswirkungen, die bei jeder Art von Virusexposition auftreten. Es kommt zu einer mäßig schweren oder schwereren oder kritischen Erkrankung, und an diesem Punkt geht es nicht nur um monoklonale Antikörper. Es geht um monoklonale Antikörper und weitere Dinge, die der Patient braucht, insbesondere, wenn er zur immungeschwächten Population gehört. Dies ist eine Art Snapshot auf die verschiedenen Stadien, in denen der Patient für eine Behandlung mit monoklonalen Antikörpern geeignet sein könnte.

Dr. Segev: Großartig, die zwei Bereiche, auf die wir uns konzentrieren werden, sind Präexpositionsprophylaxe, und man kann dies analog betrachten. Es ist nicht physiologisch das Gleiche, aber entspricht den Impfstoffen, da es das Ziel der Präexpositionsprophylaxe ist, zu verhindern, dass der Patient an COVID-19 erkrankt. Denn wenn man an COVID-19 erkrankt, geht es um etwas ganz anderes, wie Sie beschrieben haben, und dann werden wir auch über die Rolle dieser monoklonalen Antikörper bei der Behandlung sprechen.

Bevor wir das tun, möchten Sie erläutern, wer diese immungeschwächten gefährdeten PatientInnen sind, bei denen man möglicherweise die Rolle der Präexpositionsprophylaxe mit monoklonalen Antikörpern in Erwägung ziehen?

Dr. Kumar: Bei der Vielzahl der PatientInnen, die davon profitieren, handelt es sich nicht nur um die bereits erwähnten PatientInnen, also die TransplantatempfängerInnen solider Organe oder PatientInnen mit rheumatologischen Erkrankungen und Immunsuppression. Es könnten auch Menschen mit fortgeschrittenem unbehandeltem HIV sein. Es könnten PatientInnen unter extrem hohen Kortikosteroiddosen im Rahmen ihrer Chemotherapie sein oder sie bekommen Alkylierungsmittel oder Antimetaboliten. Es könnten PatientInnen sein, die schwere GI, Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn haben und entweder TNF-alpha oder andere Biologika erhalten, die außerordentlich immunsuppressiv und immunmodulatorisch sind. Das ist der andere Begriff, wobei man nicht tatsächlich immungeschwächt ist, sondern es zur Beeinträchtigung des T- oder B-Zell-Crosstalks oder der B-Zell-Antikörperproduktion kommt. Dies alles sind diese Patienten-Teilgruppen. Es gibt eine lange Liste und Sie können online auf die cdc.gov-Website gehen und erhalten dort eine lange Liste, wer geeignet wäre. Dies sind nur ein paar Beispiele für PatientInnen, die unter die Kategorie der Immunsuppression fallen.

Dr. Segev: Die USA haben ihre eigenen Kategorien über das CDC. Im Vereinigten Königreich führt der NHS eine Liste von Kategorien immungeschwächter Personen, und diese unterscheidet sich in verschiedenen Ländern. Von wo aus Sie uns also auch immer zusehen, beachten Sie unbedingt die nationalen Leitfäden für PatientInnen, die von der Politik als PatientInnen mit höherem Risiko, höherer Gefährdung und Eignung für die Verabreichung monoklonaler Antikörper eingestuft werden.

Gehen wir zur FDA in den USA. Einige monoklonale Antikörper haben Zulassungen für die Anwendung in Notfallsituationen (emergency use authorizations, EUA) erhalten. Können Sie ein wenig mehr über die EUA für Präexpositionsprophylaxe und die EUA für die Behandlung sagen?

Dr. Kumar: Aber klar, Dr. Segev. Für unsere ZuschauerInnen: Wir werden jetzt ein paar komplizierte pharmakologische Namen nennen. Auf dem Präexpositionsgebiet ist die zugelassene monoklonale Antikörperkombination Tixagevimab plus Cilgavimab. Wir nennen Tixagevimab und Cilgavimab hier auch Tixa und Cilga, oder T und C, oder Tix und Cil. Sie werden alle synonym verwendet. Aber dies war der erste in den USA zugelassene monoklonale Antikörper, der seine In-vitro Neutralisationsaktivität gegen die Omikron-BA.2-Subvarianten beibehalten hat. Dies betrifft die USA.

In den USA ist die Behandlung von PatientInnen, die eine COVID-Infektion hatten und jetzt Symptome haben und dann in die Qualifizierungskategorien fallen, Beb, die Kurzform der Behandlung mit

Bebtelovimab. Bebtelovimab hat seine In-vitro-Neutralisation beibehalten, auch in der klinischen Wirksamkeitsnachverfolgung seit seiner Zulassung, eine außerordentlich gute Neutralisationsaktivität im ganzen Infektionsspektrum, von der leichten bis zur mäßig schweren Erkrankung bis hin zur signifikanten SARS-CoV-2-Infektion.

Bebtelovimab ist in den USA in begrenztem Angebot erhältlich, und daher ist es definitiv durch ein gestaffeltes System stark reglementiert. Die PatientInnen, denen dann Bebtelovimab infundiert wird, sind genau diejenigen, über die wir in dieser Sitzung sprechen, also immungeschwächte organtransplantierte PatientInnen.

Dr. Segev: Richtig, also in den USA, Präexposition, T und C, Behandlung, Bebtelovimab. Wie sieht es in der EU aus?

Dr. Kumar: In der EU waren sie richtungsweisend. Casirivimab plus Imdevimab war führend und zeigte eine signifikante Verringerung bei der symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion. Es ging um zweieinhalb Wochen, aber der Bereich war 2 bis 4 Wochen nach der Infusion, aber dies war alles in der Prä-Omikron-Ära.

In der Omikron-Ära war die erforderliche Dosierung, um eine Neutralisation zu erzielen, physiologisch mit der Infusion, die man verabreichte, nicht möglich, aber Casirivimab plus Imdevimab waren als PrEP bei SARS-CoV-2-Infektion wegweisend. In den USA ist man wieder zurück bei Tixa und Cilgavimab. Dies ist derzeit das einzige Mittel, also auch hier eine sich schnell verändernde Landschaft.

Dr. Segev: Sie sagten zuvor hinsichtlich T und C und Abdeckung, erhaltene Abdeckung für BA.2. Wir verfolgen diese Varianten immer weiter und es wird wahrscheinlich neue Varianten geben, wenn Sie dies hier ansehen, die noch nicht existierten, als wir hier darüber sprachen. Erzählen Sie ein wenig mehr z. B. über BA.4 und BA.5 und was hinsichtlich der Neutralisationsaktivität gegen diese Varianten geschieht.

Dr. Kumar: Danke, dass Sie dies ansprechen, Dr. Segev. Es gibt einen guten Artikel im *New England Journal*, der die mittlere Neutralisationsaktivität dieser monoklonalen Antikörper über das gesamte Spektrum zeigte, von der Präexpositionsprophylaxe mit dieser einen Wirkstoffkombination Tixagevimab und Cilgavimab bis hin zu mehreren Behandlungswirkstoffen. Bei der Evolution dieser Virusvarianten wurde die Dosismenge, die erforderlich war, um die Neutralisationsaktivität zu erzielen, immer höher, wobei es nicht sicher ist, diese Kombination in einer so hohen Dosis zu infundieren. Wenn man z. B. Tixagevimab und Cilgavimab nimmt, wird derzeit davon ausgegangen, dass BA.4.6 resistent gegenüber dieser Kombination ist. In den USA macht BA.4.6 derzeit 11 % der zirkulierenden Stämme aus. Auch das wird schnell aktualisiert.

Es erinnert daran, dass Tixagevimab und Cilgavimab vor 3 Monaten eine nahezu universelle In-vitro-Aktivität gegen zirkulierende Varianten hatte. In dieser kurzen Zeitspanne hat sich die resistente Variante von 2 % auf 4 % und dann auf 6 % und vor Kurzem auf 11 % erhöht. Dies ist ein Aufruf an unser Publikum, ihr eigenes lokales Umfeld kontinuierlich zu überprüfen, um zu sehen, wie die Quoten aussehen, um die besten Entscheidungen für Ihre PatientInnen zu treffen.

Dr. Segev: Sehr gut. Lassen Sie uns noch schnell über ein paar dieser großen Studien sprechen, die dazu beigetragen haben, die Rolle der PrEP zu verstehen. Beginnen wir mit der Casirivimab/Imdevimab-Wirksamkeitsstudie.

Dr. Kumar: Die Casirivimab/Imdevimab-Studie war eine Studie, in der diese monoklonale Antikörperkombination in der Präexpositionsprophylaxe-Kategorie infundiert und mit PatientInnen

verglichen wurde, die keine Infusion, sondern Placebo erhielten. Sie erhielten also eine Infusion, aber das war ein Placebo. Beim Vergleich dieser zwei Kategorien wurde die Zeit bis zur symptomatischen Infektion bestimmt, wenn das der Endpunkt war, also von der Exposition gegenüber der Infusion des Antikörpers, nicht der Infektion, bis zum Ausbruch der symptomatischen Infektion in dieser Population. Sie konnten eine fast 80%ige relative Risikoreduzierung in der Gruppe unter Casirivimab/Imdevimab gegenüber der Gruppe zeigen, die keine monoklonale Prophylaxe erhielt.

Dies war wirklich insofern ein Wirksamkeitsnachweis, da die passive Infusion von monoklonalen Antikörpern schützend wirkte, und zwar durch Antikörper von PatientInnen, die eine frühere COVID-19-Exposition oder eine frühere COVID-19-Infektion hatten. Es erwies sich also hinsichtlich Heterogenität der durch diese In-vitro-Technik erzeugten Antikörper als außerordentlich wirksam, und das war der Antrieb für die weitere Entwicklung von Arzneimitteln auf diesem Gebiet.

Dr. Segev: Das war in der Originalstudie großartig, von der Sie gerade gesprochen haben, und dann gibt es noch Daten von transplantierten PatientInnen, dass die Varianten gegenüber diesem Wirkstoff sensitiv waren, als er damals verfügbar wurde. Transplantierte PatientInnen hatten dadurch auch einen beeindruckenden Schutz. Sie haben jedoch bereits erwähnt, dass dies nicht mehr empfehlenswert ist, wie man auch durch das konstant variierende Umfeld weiß, da es nicht aktiv gegen die Omikron-Varianten wirkt. Möchten Sie jetzt angesichts von Tixagevimab und Cilgavimab oder T und C, die PROVENT-Studie kurz zusammenfassen?

Dr. Kumar: Die PROVENT-Studie wurde mit ungeimpften HochrisikopatientInnen durchgeführt und zeigte eine 77%ige Infektionsverringering in der Behandlungsgruppe gegenüber der Placebogruppe. Interessant war, dass der Schutz fast 6 Monate, 180+ Tage, nach der Infusion aufrechterhalten wurde. Ich kann noch ins Detail gehen, aber die PROVENT-Studie fand auch nicht unbedingt mit transplantierten oder immunsupprimierten PatientInnen statt. Sie wurde mit Personen durchgeführt, die nicht geimpft werden konnten oder von denen man dachte, dass sie ein schlechtes Ansprechen auf den Impfstoff zeigen würden. Diese Gruppe erhielt die Infusion und wurde dann mit der Placebogruppe verglichen. Das ist die PROVENT-Studie.

Dr. Segev: Eine beeindruckende Demonstration, dass präexpositionelle monoklonale Antikörper wirken, wenn die Varianten sensitiv auf diese Antikörper reagieren. Die PROVENT-Studie umfasste einige transplantierte PatientInnen, aber es gab auch mehrere Berichte, die kurz darauf erschienen und auch speziell eine substanzielle Reduzierung beim symptomfreien COVID-19, symptomatischen COVID-19-freien Überleben bei transplantierten PatientInnen zeigten. Zwei kurz hintereinander und im August 2022 in *Kidney International* veröffentlichte und auch weitere danach zeigten eine Reduzierung, eine substanzielle Reduzierung der Omikron-Infektion bei diesen Omikron-Varianten.

Wir haben darüber schon mehrmals gesprochen. Können Sie ein wenig mehr darüber sagen, wohin die Varianten sich verschieben und was man z. B. jetzt in den USA sieht, und was für die nächsten Monate zu erwarten ist?

Dr. Kumar: Aber klar. Dr. Segev, nur als Rückblick auf die Real-World-Daten, die Sie bereits in der *KI*-Studie und der anderen erwähnt haben. Was auch sehr wichtig in diesen Studien war, ist, dass herausgefunden wurde, dass es auch bei den organtransplantierten PatientInnen sicher war und die Rate an unerwünschten Ereignissen bei Tixa und Cilgavimab außerordentlich ungewöhnlich war. Sie betrug weniger als 4 % und die Ereignisse waren leicht. Und in beiden Studien gab es nur zwei PatientInnen, einen in jeder Studie, bei einem kam es zu einer leichten Exazerbation der

Herzinsuffizienz und bei dem anderen zu Vorhofflimmern, das eine Kardioversion erforderte. Die Verträglichkeit ist also außerordentlich gut, auch in der Praxis.

Natürlich, Sie erinnern uns – und erinnern besonders mich daran, dies erneut immer wieder deutlich zu machen –, dass dies mehr oder weniger die Omikron-Ära betrifft. Jetzt, wo die Omikron-Varianten, wie bereits gesagt, vermehrt auftreten, greift die BA.4.6-Variante in den USA ziemlich um sich. Man geht davon aus, dass sie resistent gegenüber Tixagevimab und Cilgavimab ist. Also wirklich eine Erinnerung an alle hier, dass wir die PatientInnen ermahnen müssen, sich nicht nur auf eine Schutzmodalität zu verlassen.

Lassen Sie sich vollständig grundimmunisieren. Es ist jetzt Zeit, vom Stamm-Impfstoff zum bivalenten zu wechseln, sorgen Sie also für Ihre Booster-Impfung. Tragen Sie weiterhin eine Maske, holen Sie sich Ihre primäre Präexpositionsprophylaxe, und fahren Sie mit der „Sicher leben“-Philosophie fort, wo immer Sie können. So hart dies auch sein mag, es gibt eine Teilgruppe von PatientInnen, die gefährdet ist, und obwohl alle wollen, dass die Pandemie sich im Eilschritt auf ihr Ende zubewegt, trifft dies auf einige, aber nicht auf alle zu, und es ist unser Hauptziel, diese PatientInnen zu schützen und ihnen zu helfen, sich selbst zu schützen.

Dr. Segev: Sie erwähnten die bivalenten Impfstoffe, die vor Kurzem herausgekommen sind, und dieser wird uns bei zukünftigen Entscheidungen leiten, nicht wahr? Derzeit gibt es ein paar ambulante Behandlungsoptionen. Wir haben viel über Präexpositionsprophylaxe gesprochen, aber für diejenigen, die leider an COVID-19 erkranken, können Sie etwas über die derzeitigen ambulanten Behandlungsoptionen und darüber sagen, was in der Pipeline für monoklonale Antikörper ist, und vielleicht dazu, was Sie sich für die Pipeline für monoklonale Antikörper wünschen?

Dr. Kumar: Ich beginne damit, was ich mir wünsche. Ich wünsche mir irgendwie das Unmögliche. Ich wünsche mir ein Ende der Pandemie, und diese großartigen Behandlungsoptionen, die alles im Keim ersticken und PatientInnen nicht leiden lassen. Die Realität ist hier nicht fern, aber wir haben noch ein Stück des Weges vor uns.

Welche Behandlungsoptionen stehen also derzeit zur Verfügung? Wir haben schon über Bebtelovimab gesprochen, das die wirksamste Option zu sein scheint, aber da es in begrenzter Menge verfügbar ist, muss man die anderen potenziellen Optionen ansehen. Es gibt zwei verfügbare orale Optionen für infizierte PatientInnen mit SARS-CoV-2, die jetzt die COVID-19-Infektion haben: Molnupiravir und der andere Wirkstoff ist die Kombination Nirmatrelvir plus Ritonavir.

Die andere ambulante Behandlung außer den monoklonalen Antikörpern und den oralen Wirkstoffen ist die i.v. Option für Remdesivir. Wenn Sie in einer Einrichtung arbeiten, wo die Leistung angeboten werden kann, Montag bis Sonntag, 7 Tage die Woche, mit mindestens 3 Dosen i.v. Remdesivir an 3 aufeinanderfolgenden Tagen, dann ist das eine weitere Option. Das Arzneimittel ist verfügbar. Es geht wirklich darum, das Personal und die Unterstützung sowie das Infusionszentrum die ganze Woche über verfügbar zu haben, also ein ziemlich rateneinschränkender Schritt.

Im Hinblick auf die Pipeline gibt es mehrere: Sie befinden sich alle im Behandlungsraum. Ensitrelvir, ein 3C-ähnlicher Proteaseinhibitor, wird derzeit für die orale Behandlung von leichter bis mäßig schwerer COVID-19-Erkrankung entwickelt. Wenn Sie auf die NIH-Website gehen, können Sie sich das Studiendesign hierfür ansehen. Ein weiterer oraler Wirkstoff und ich bin wirklich froh, dass eine starker Fokus auf oralen Wirkstoffen anstelle von i.v. Infusionen liegt. Jetzt, da einige dieser oralen Mittel Wirkung zeigen und man die Vor- und Nachteile und deren Optimierung kennt, ist es wunderbar, dass man einfach ein Rezept für einen Patienten ausstellen kann und er es mit nach

Hause nehmen kann, ohne ein Zentrum oder eine Infusionsklinik aufsuchen zu müssen. Insbesondere dann, wenn es ihm schlecht geht.

Dieser neue Wirkstoff hat noch keinen Namen. Es sind Buchstaben und ein paar Zahlen, ALG-097558. Es ist auch ein 3C-ähnlicher Proteaseinhibitor. Er beeinträchtigt die Virusreplikation und ist auch für die Behandlung der COVID-19-Infektion bestimmt. Soweit mir derzeit bekannt ist, gibt es außer Tixagevimab und Cilgavimab keinen anderen Wirkstoff, der in der Kategorie der Präexposition prophylaxe untersucht wurde.

Dr. Segev: Dr. Kumar, es war großartig, mit Ihnen über all diese Herausforderungen für immungeschwächte PatientInnen und die potenziellen Methoden zu sprechen, die die Wissenschaft aufzeigt, um einige dieser Herausforderungen und weitere Probleme anzugehen.

Ich möchte auch dem an dieser Fortbildungsmaßnahme teilnehmenden Publikum danken und hoffe, dass Sie heute etwas gelernt haben und Ihnen dieses Gespräch gefallen hat. Fahren Sie bitte fort und beantworten Sie die folgenden Fragen, und nehmen Sie die Beurteilung vor, sodass wir neue Programme für die Zukunft erstellen können. Danke Ihnen, Dr. Kumar.

Dr. Kumar: Danke, Dr. Segev. Mögen wir alle weiterhin vertrauenswürdige Quellen für unsere PatientInnen sein, die sich an uns wenden, damit wir sie durch diese harten Zeiten führen. Es war mir ein Vergnügen. Vielen Dank für die Einladung und die Möglichkeit, dieses Gespräch zu führen.

Die Übersetzung dieser Mitschrift wurde hinsichtlich Stil und Verständlichkeit überarbeitet.

COVID-Programm – Haftungsausschluss

Hinweis: Die Informationen über den Ausbruch des Coronavirus entwickeln sich ständig weiter. Der Inhalt dieser Fortbildung spiegelt die Informationen wider, die zum Zeitpunkt dieser Publikation verfügbar waren. Sobald neue Informationen verfügbar sind, wird die Fortbildungsreihe zu diesem Thema ergänzt. Es ist ein Grundsatz von Medscape Education, in akkreditierten Fortbildungsaktivitäten keine Markennamen oder spezifischen Herstellernamen zu nennen. Zum besseren Verständnis werden in dieser Fortbildung jedoch Herstellernamen der zugelassenen COVID-19-Impfstoffe genannt. Die Verwendung von Herstellernamen ist nicht als Befürwortung eines bestimmten Produkts oder Herstellers durch Medscape zu verstehen.

Haftungsausschluss

Dieses Dokument ist ausschließlich zu Schulungszwecken bestimmt. Für die reine Lektüre dieses Dokuments werden keine Continuing Medical Education (CME) Credits vergeben. Wenn Sie an dieser Schulung teilnehmen möchten, gehen Sie bitte zu www.medscape.org/viewarticle/985337.

Bei Fragen zum Inhalt dieses Schulungsangebots kontaktieren Sie bitte den Schulungsträger für diese CME-Schulung unter CME@medscape.net.

Für technische Unterstützung kontaktieren Sie bitte CME@medscape.net.

Die angebotene Schulung kann nachgestellte fallbasierte Szenarien beinhalten. Die in den Szenarien beschriebenen PatientInnen sind erfunden und Ähnlichkeiten mit lebenden Personen sind nicht beabsichtigt und sollten nicht abgeleitet werden.

Die hier angebotenen Inhalte reflektieren nicht zwangsläufig die Ansichten von Medscape, LLC, oder von Unternehmen, die Fortbildungsprogramme auf medscape.org fördern. Es werden möglicherweise therapeutische Produkte, die nicht von der US-amerikanischen Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde (Food

and Drug Administration, FDA) zugelassen sind, oder die Verwendung von Produkten außerhalb der zugelassenen Indikation besprochen. Vor der Verwendung der hier besprochenen therapeutischen Produkte sollte ein Arzt konsultiert werden. Vor der Behandlung von Patientinnen und Patienten oder der Anwendung einer der in diesem Fortbildungsangebot beschriebenen Therapien sollten die Leserinnen und Leser alle Informationen und Daten überprüfen.

Medscape Education © 2022 Medscape, LLC

Medscape Education, LLC