



**Kommission „Nutzenbewertung von Arzneimitteln“  
in Kooperation mit den Fachgesellschaften und dem STAKOB**

27. Januar 2021

**Neue Arzneimittel zur Therapie der leichten bis moderaten COVID-19-Erkrankung**

**Bamlanivimab**

**Casirivimab / Imdevimab**

Zusammenfassung

Monoklonale Antikörper sind eine der Optionen antiviraler Therapie von COVID-19. Die bisherigen Ergebnisse klinischer Studien sind:

- Monoklonale Antikörper gegen das Spike-Protein können in der frühen Krankheitsphase die SARS-CoV-2-Viruslast bei leichter bis moderater COVID-19-Erkrankung senken.
- Die Kombination aus zwei Antikörpern kann diese Wirkung verstärken.
- Weitere Daten sind in Kürze zu erwarten, derzeit aber nur in Pressemitteilungen kommuniziert.
- Die bisher vorliegenden Daten zum Einfluss monoklonaler Antikörper auf patientenrelevante Endpunkte lassen evidenzbasierte Empfehlungen zum jetzigen Zeitpunkt nicht zu.

Bei Verfügbarkeit monoklonaler Antikörper zur Therapie von COVID-19 kann ein Einsatz in diesen Patientengruppen und unter diesen Bedingungen erwogen werden:

- frühe Phase der Erkrankung im leichten oder moderaten Stadium bei Patienten mit mindestens einem Risikofaktor für einen schweren Verlauf mit Steigerung der COVID-19-assoziierten Sterblichkeit, und ggf. Seronegativität und hohem Virustiter,
- nosokomiale Infektion mit Risiko für einen schweren Verlauf,
- prolongierte Virusausscheidung bei immunsupprimierten Patienten mit fehlender Serokonversion.

Ein solcher Einsatz setzt eine enge Kooperation mit frühzeitiger Kontaktaufnahme zwischen ambulantem Sektor und Zentren voraus. Angesichts der Unsicherheiten in der Wirksamkeit monoklonaler Antikörper in den vulnerablen Patientengruppen sind begleitende Register und Studienprojekte unabdingbar. Eine Zulassung für Europa ist bislang nicht vorhanden, so dass die Antikörpertherapie einen individuellen Heilversuch darstellt.

\* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.

## Einführung

SARS-CoV-2 gehört zu den respiratorischen Viren (Community acquired respiratory viruses = CARV), die obere und untere Atemwegsinfektionen auslösen können. Es wurde Ende 2019 in China als Auslöser der Infektionskrankheit COVID-19 identifiziert. Inzwischen sind weltweit über 100.000.000 Personen infiziert. Während die Infektion bei der großen Mehrzahl der SARS-CoV-2 positiven Personen a- oder oligosymptomatisch verläuft, kann COVID-19 bei 10-15% der Infizierten ein komplexes, lebensbedrohliches Krankheitsbild auslösen. Weltweit sind inzwischen über 2.000.000 Patienten an COVID-19 verstorben [1]. Die aktuellen Zahlen des Robert-Koch-Instituts zeigen, dass in Deutschland über 2.100.000 Patienten an COVID-19 erkrankt und über 52.000 verstorben sind [2]. Schon frühzeitig in der Pandemie wurden Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf beschrieben. Hierzu gehören höheres Alter, männliches Geschlecht, Adipositas, reduzierter Allgemeinzustand und Komorbidität [3-6].

Trotz zahlreicher experimenteller Ansätze und sehr rasch initiiertes klinischer Studien ist die aktuelle Therapie von COVID-19 weitestgehend supportiv und beruht nicht auf klinischen Studien bei dieser Erkrankung. Ausnahmen auf der Basis randomisierter klinischer Studien und zum Teil auch Gegenstand von Empfehlungen in aktuellen Leitlinien für den spezifischen Einsatz von Arzneimitteln bei COVID-19 sind

- bei hospitalisierten Patienten mit Sauerstoffpflichtigkeit (WHO 4-7):
  - Dexamethason [7, 8]
  - Remdesivir [9-12]
- bei Patienten ohne Sauerstoffbedarf (WHO 1-3):
  - Option der Therapie mit hochtritivem Rekonvaleszentenplasma [13, 14]; diese Form der passiven Immuntherapie ist bisher für die EU nicht zugelassen.

Bei der spezifischen, medikamentösen Behandlung von Patienten mit COVID-19 besteht ein großer, ungedeckter, medizinischer Bedarf.

## Monoklonale Antikörper

Neutralisierende Antikörper sind grundsätzlich ein vielversprechendes Konzept in der Therapie von COVID-19. Monoklonale Antikörper sind direkt antiviral wirksam. Die derzeit geprüften Antikörper richten sich gegen unterschiedliche Epitope des SARS-CoV-2-Spike Proteins. Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1: Wirksamkeit monoklonaler Anti-SARS-CoV-2-Antikörper bei COVID-19**

Studie <sup>1</sup>	Patienten <sup>2</sup>	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>3</sup>	Viruslast <sup>4</sup>	Hospitalisierung bzw. Arztkontakt <sup>5</sup> N (%)	ÜL <sup>6</sup> Composite Endpunkt <sup>7</sup>
BLAZE-1 [15, 16]	nicht hospitalisiert, leicht/moderat	Placebo	Bamlanivimab 700 mg <sup>7</sup>	253	2,43 vs 2,64 <sup>8,9</sup> p = 0,69	9 (5,8) vs 1 (1.0) p = 0,09	-. <sup>10</sup>

	nicht hospitalisiert, leicht/moderat	Placebo	Bamlanivimab 2.800 mg	259	2,43 vs 2,21 p = 0,21	9 (5,8) vs 2 (1,9) p = 0,21	-
	nicht hospitalisiert, leicht/moderat	Placebo	Bamlanivimab 2.800 mg + Etesevimab 2.800 mg	261	2,43 vs 2,16 p = 0,01	9 (5,8) vs 1 (0,9) p = 0,049	-
ACTIV-3 [17]	hospitalisiert, z. T. sauerstoffpflichtig <sup>11</sup>	Placebo	Bamlanivimab 7.000 mg <sup>7</sup>	314			14 vs 19 <sup>12</sup> 1,56 p = 0,20
REGN-COV2 trial [18]	nicht hospitalisiert, seronegativ	Placebo	Casirivimab + Imdevimab 2.400 mg <sup>7</sup>	74	-0,52 <sup>14, 15</sup> (-1,04 bis 0,00)	5 (15) vs 2 (5)	-
	nicht hospitalisiert, seropositiv	Placebo	Casirivimab + Imdevimab 2.400 mg	84	-0,00 <sup>14, 15</sup> (-0,48 bis 0,49)	1 (2) vs 1 (3)	-
	nicht hospitalisiert, alle	Placebo	Casirivimab + Imdevimab alle	275	-0,41 <sup>14, 15</sup> (-0,71 bis -0,10)	6 (6) vs 3 (3)	-

<sup>1</sup> Studie – Daten aus Peer-Review-Journal; <sup>2</sup> Patienten – Einschlusskriterien; <sup>3</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>4</sup> Viruslast – die Methodik der Berechnungen von Unterschieden der Viruslast variiert in den klinischen Studien; <sup>5</sup> Hospitalisierung – Rate hospitalisierter oder in der Notaufnahme gesehener Patienten bzw. COVID-19-bedingter Arztkontakt; Rate in %; <sup>6</sup> ÜL – Gesamtüberleben; Composite Endpunkt in ACTIV-3: Tod, schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad 3/4; <sup>7</sup> Einmalgabe an Tag 1; <sup>8</sup> **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; <sup>9</sup> Viruslast an Tag 11, berechnet auf der Basis der Cycle Threshold; <sup>10</sup> – keine Angaben; <sup>11</sup> – 27,3% der Patienten war sauerstoffpflichtig; <sup>12</sup> Tod und schwere unerwünschte Ereignisse; <sup>13</sup> Viruslast an Tag 7, berechnet auf der Basis der Cycle Threshold; <sup>14</sup> Differenz gegenüber Placebo an Tag 7 Konfidenzintervalle in Klammern; <sup>15</sup> nicht für alle Patienten lagen auswertbare Daten zur Viruslast vor;

### Bamlanivimab

Bamlanivimab (LY-CoV555) bindet mit hoher Affinität an die Rezeptor-bindende Domäne des SARS-CoV-2-Spike-Proteins. Die Daten der mehrarmigen, in den USA durchgeführten Phase-II/III-Studie BLAZE-1 wurden mehrfach publiziert [15, 16]. Die Ergebnisse der finalen Auswertung sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

In der finalen Analyse von BLAZE zeigte sich beim primären Studienendpunkt der Reduktion der Viruslast kein signifikanter Unterschied zwischen Bamlanivimab in der von der FDA zugelassenen Dosierung von 700 mg und auch nicht in der höheren Dosierung von 2.800 mg. In beiden Armen fand sich kein signifikanter Unterschied in der Rate von Hospitalisierungen. In einer Post-Hoc-Analyse von 89 Patienten  $\geq 65$  Jahre oder mit einem Body-Mass-Index  $\geq 35$  lag die Hospitalisierungsrate im Bamlanivimab-Arm mit 2,7 vs 13,5% deutlich niedriger als im Placebo-Arm.

Eine weitere randomisierte Phase-III-Studie, ACTIV-3, zur Wirksamkeit von Bamlanivimab wurde vom National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) der USA durchgeführt. Aufgenommen wurden hospitalisierte Patienten mit COVID-19, fast drei Viertel der Patienten waren sauerstoffpflichtig. Die Rekrutierung für diese Studie wurde im Oktober 2020 wegen fehlender Hinweise auf Wirksamkeit von Bamlanivimab vorzeitig abgebrochen. Die Rate von Ereignissen des zusammengesetzten Endpunktes Tod und schwere unerwünschte Ereignisse lag im Bamlanivimab-Arm tendenziell höher als im Placebo-

Arm, Odds Ratio von 1,56 ( $p=0,20$ ) [17]. Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse betrug 2,0% im 700mg-, 2,8% im 2.800mg- und 1,9% im Placebo-Arm.

In den USA wurde durch die FDA im November 2020 eine Notfallzulassung (Emergency Use Authorization) für die Monotherapie mit Balanivimab für die Behandlung von ambulanten Patienten mit milder oder moderater Erkrankung erteilt. Der Zulassungstext lautet: ... to treat mild to moderate COVID-19 in adults and pediatric patients with positive results of direct SARS-CoV-2 viral testing who are 12 years of age and older weighing at least 40 kg, and who are at high risk for progressing to severe COVID-19 and/or hospitalization [19].

In einer Pressemitteilung des pharmazeutischen Unternehmers vom 21. Januar 2021 wurden erste Ergebnisse von BLAZE-2 kommuniziert [20]. BLAZE-2 ist eine in den USA in Kooperation mit dem NIAID durchgeführte, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie zur Prävention von COVID-19. Dabei wurde Bamlanivimab bei 965 Personen (666 Angestellte und 299 betreute Personen aus Pflegeheimen) in einer Dosis von 4200 mg als Postexpositionsprophylaxe gegenüber Placebo verglichen. Bamlanivimab führte signifikant seltener zu einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion (Odds Ratio 0,43;  $p=0.00021$ ). Der Unterschied war besonders stark bei den Pflegeheimbewohnern ausgeprägt (Odds Ratio 0,20;  $p=0,00026$ ). Die Daten liegen noch nicht in publizierter Form vor.

#### Bamlanivimab plus Etesevimab

Etesevimab (LY-CoV016) ist ein weiterer neutralisierender Antikörper. Er bindet an ein anderes Epitop des Spike-Proteins als Bamlanivimab. Etesevimab neutralisiert auch mutmaßlich resistente Varianten von SARS-CoV-2 mit Mutationen in dem Epitop, an das Bamlanivimab andockt. In einem der Arme von BLAZE-1 wurde die Kombination der Antikörper Bamlanivimab plus Etesevimab getestet. Die Dosierung beider Antikörper lag bei 2.800 mg. Die Antikörper werden gemeinsam einmalig intravenös appliziert. In BLAZE-1 führte die Kombination von Bamlanivimab plus Etesevimab bei Patienten mit leichter oder moderater Erkrankung zur statistisch signifikanten Senkung der Viruslast. Auch die Hospitalisierungsrate wurde mit 1 vs 9 gesenkt ( $p = 0,049$ ) [16].

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse betrug 0,9% im Kombinations- und 1,9% im Placebo-Arm.

In einer Pressemitteilung des pharmazeutischen Unternehmers vom 26. Januar 2021 wurden weitere Ergebnisse von BLAZE-1 nach Auswertung der Phase-III-Studiendaten von 1.035 Patienten kommuniziert [21]. Danach senkt die Kombination aus Bamlanivimab plus Etesevimab die Rate COVID-19-assoziiierter Hospitalisationen oder Todesfälle von 36 (7%) im Placebo- auf 11 (2,1%) im Antikörper-Arm ( $p=0.0004$ ). Alle 10 Todesfälle traten im Placebo-Arm auf.

In den USA wurde durch die FDA im November 2020 eine Notfallzulassung (Emergency Use Authorization) für die kombinierte Therapie mit Balanivimab / Etesevimab für die Behandlung von ambulanten Patienten mit milder oder moderater Erkrankung erteilt. Der Zulassungstext lautet: treatment of mild to moderate COVID-19 illness in adults and pediatric patients with positive results of direct SARS-CoV-2 viral testing who are 12 years of age and older, who weigh at least 40 kg, and who are at high risk for progressing to severe COVID-19 illness and/or hospitalization [22].

#### Casirivimab plus Imdevimab (REGN-COV2)

Casirivimab und Imdevimab sind ebenfalls zwei monoklonale, nicht-konkurrierende SARS-CoV-2-neutralisierende Antikörper, die an unterschiedliche Epitope der Rezeptor-bindenden Domäne des Spike-Proteins binden. Die beiden Antikörper werden als „Cocktail“ unter der Hypothese eingesetzt, dass hierdurch die Ausbildung von Mutationen (Escape Phänomen) umgangen werden kann. In einer Interimsanalyse der fortlaufenden Phase-I/II/III-Studie R10933-10987-COV-2067 führte die Kombination

aus Casirivimab plus Imdevimab (phase I/II trial COV-2067) bei Patienten mit leichter oder moderater Erkrankung zur Reduktion der Viruslast und zu einer numerisch niedrigeren Rate an medizinisch indizierten Arztkontakten. Am meisten profitierten seronegative Patienten mit einer hohen Viruslast [18], entsprechend einem frühen Krankheitsstadium. Die Analyse der Wirksamkeit bei seronegativen Patienten war primärer Endpunkt der Studie.

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag in den Verum-Armen bei 1% und im Placebo-Arm bei 2%.

Die FDA hat der Kombination Casirivimab plus Imdevimab im November 2020 eine Notfallzulassung (Emergency Use Authorization) erteilt. Die Antikörper werden gemeinsam einmalig intravenös appliziert. Der Zulassungstext lautet: ... to treat mild to moderate COVID-19 in adults and pediatric patients (12 years of age and older weighing at least 40 kg) with positive results of direct SARS-CoV-2 viral testing, and who are at high risk for progressing to severe COVID-19 and/or hospitalization [23].

In einer Pressemitteilung des pharmazeutischen Unternehmers vom 26. Januar 2021 wurden erste Ergebnisse einer Interimsanalyse einer Phase-III-Studie zur Postexpositionsprophylaxe bei Haushaltskontakten kommuniziert [24]. Hiernach war die Antikörpergabe mit einer Reduktion der Rate symptomatischer Infektionen (8/223 Placebo vs. 0/186 REGN-COV) sowie kombiniert symptomatischer und asymptomatischer Infektionen (23/223 Placebo vs. 10/186 REGN-COV) assoziiert.

## Bewertung

### Erwachsene

Neutralisierende, monoklonale Anti-SARS-CoV-2 Antikörper können die Viruslast vermindern. Die Kombination von zwei Antikörpern (Cocktail) kann die Wirksamkeit steigern, darauf deuten die Daten zur Kombination von Bamlanivimab mit Etesevimab und von Casirivimab mit Imdevimab hin. Die Verträglichkeit der beiden Antikörperkombinationen war in den Studien gut, die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse niedriger und nicht höher als im Placebo-Arm.

Der potenzielle klinische Nutzen der Antikörper ist schwer zu beurteilen, da die bisher vorliegenden Daten zur klinischen Wirksamkeit wenig belastbar sind. Die Rate von Ereignissen wie Vorstellung auf der Notfallaufnahme und / oder Hospitalisierung ist in der jeweiligen Studie zu Bamlanivimab, Bamlanivimab plus Etesevimab sowie zu Casirivimab plus Imdevimab niedrig, und beeinträchtigt auch die Analyse von Subgruppen oder Komorbiditäten. Für eine abschließende Beurteilung sind weitere Ergebnisse der laufenden Studien mit mehr Teilnehmern, mehr Ereignissen und präspezifizierten Subgruppenanalysen erforderlich.

Die klinische Wirksamkeit ist insbesondere in der frühen, a- oder oligosymptomatischen Erkrankungsphase anzunehmen, in der die Virusreplikation eine dominierende Rolle spielt. Darauf deuten die nicht nachweisbare Effektivität bei hospitalisierten Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung in ACTIV-3, der stärkere Effekt bei seronegativen Patienten in der Studie zu REGN-COV2 [18], die bisher nur in einer Pressemitteilung kommunizierten, positiven Daten aus BLAZE-2 in der Postexpositionsprophylaxe und indirekt auch die kumulative Evidenz aus den randomisierten Studien zum Einsatz von Rekonvaleszentenplasma hin [13, 14].

### Kinder/Jugendliche

Bislang liegt keine Evidenz für die klinische Wirksamkeit einer Antikörper-Therapie bei COVID-19 bei Kindern vor. Die aktuellen Empfehlungen basieren auf wenigen Studien und Expertenmeinungen bei

Erwachsenen. Eine ausführliche Stellungnahme zur medikamentösen Therapie von COVID-19 bei Kindern ist publiziert [25].

Die Behandlung von Patienten mit COVID-19 soll weiterhin vorzugsweise im Rahmen von klinischen Studien erfolgen. Da nur ein kleiner Teil aller infizierten Kinder schwerwiegende Symptome zeigt, bleibt der Einsatz auch von Antikörpern eine individuelle Einzelfallentscheidung. Der Einsatz von Antikörpern kann in Abhängigkeit von Risikofaktoren begründet werden. Vor Anwendung der Antikörpertherapie als Off-Label-Therapie soll eine sehr sorgfältige Abwägung des Nutzen-/Risiko-Verhältnisses erfolgen.

Aufgrund der aktuellen Datenlage bei pädiatrischen Patienten, des Verlaufs der Erkrankung im Kindesalter und der potenziellen Nebenwirkungen kann der Einsatz bei pädiatrischen Patienten analog der US-amerikanischen Empfehlungen generell nicht empfohlen werden [26].

#### Einsatz von monoklonalen Antikörpern

- frühe Phase der Erkrankung im leichten oder moderaten Stadium mit
  - o mindestens einem anerkannten Risikofaktor für einen schweren Verlauf mit Steigerung der COVID-19-assoziierten Sterblichkeit und ggf.
  - o Seronegativität und hohem Virustiter,
- nosokomiale Infektion
- prolongierte Virusausscheidung bei fehlender Serokonversion,
- Postexpositionsprophylaxe oder präemptive Therapie in Hotspots.

Die aktuelle Situation ist durch einen hohen ungedeckten medizinischen Bedarf an antiviral wirksamen Arzneimitteln zur Therapie von COVID-19 geprägt. Monoklonale Antikörper können helfen, diesen Bedarf in der frühen Erkrankungsphase teilweise zu decken.

Eine evidenzbasierte Empfehlung zum Einsatz monoklonaler Antikörper kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht gegeben werden, weder für die Monotherapie noch für eine Kombinationstherapie (Cocktail).

Wenn monoklonale Antikörper außerhalb klinischer Studien für den Einsatz bei Patienten mit COVID-19 zur Verfügung stehen, kann ein Einsatz in diesen Patientengruppen als individueller Heilversuch unter diesen Bedingungen diskutiert werden:

- **Patienten in einer frühen Phase der Erkrankung im leichten oder moderaten Stadium:** Hier ergibt sich ein logistisches Problem mit der aktuellen Planung, die ersten monoklonalen Antikörperpräparate an den Universitätskliniken einzusetzen. Für die sinnvolle Begrenzung des Einsatzes bei Patienten in einer frühen Erkrankungsphase ist eine enge Kooperation zwischen ambulantem Sektor und Zentren erforderlich.

Beim frühen Einsatz im Rahmen von nosokomialen Infektionen innerhalb der Institutionen besteht dieses logistische Problem nicht. In dieser Indikation kann der Einsatz monoklonaler Antikörper möglicherweise schwere COVID-19-Ausbrüche mit Bedrohung der Funktionsfähigkeit der Kliniken frühzeitig begrenzen.

Orientierende Laborparameter für den Einsatz monoklonaler Antikörper sind der fehlende Nachweis von Anti-SARS-CoV-2-Antikörpern und hohe Virustiter. Einschränkend ist hier zu anmerken, dass bisher keine allgemein anerkannten Grenzwerte existieren. Ebenfalls fehlen umfassende Daten über den protektiven Effekt nachgewiesener Antikörper.

Patienten mit schwerem Verlauf von COVID-19 sollen nicht mit den bisher verfügbaren, monoklonalen Antikörpern behandelt werden.

- **Selektion von Patienten mit mindestens einem Risikofaktor für einen schweren Verlauf von COVID-19:** einen Anhaltspunkt für die Selektion dieser Patienten gibt das aktualisierte Gutachten der STIKO mit der Analyse der COVID-19-assoziierten Mortalität [27]. Hierzu gehört insbesondere auch der Einsatz in jüngeren Altersgruppen, bei den schwere Komorbidität zu einer signifikanten Steigerung der COVID-19-Sterblichkeit führt.
- **Patienten mit prolongierter Virusausscheidung:** Mit der aufgrund der noch unvollständigen Datenlage gebotenen Vorsicht ist zu erwarten, dass eine prolongierte Ausscheidung von SARS-CoV-2 bei immunsupprimierten Patienten mit fehlender Serokonversion zu beobachten sein wird [28-30]. Das Management dieser Patienten ist komplex und Ressourcen-intensiv.

Weiterhin offene Fragen sind: die Verträglichkeit der Antikörper bei zunehmendem Einsatz außerhalb klinischer Studien, die Generierung von resistenten Mutanten durch Selektionsdruck [31] und ggf. eine negative Beeinflussung der langfristigen Immunität gegen SARS-CoV2 durch die Antikörpergabe.

Angesichts der Unsicherheiten in der Wirksamkeit monoklonaler Antikörper sind Register zur engmaschigen Erfassung von Wirksamkeit und Sicherheit erforderlich. Gleichzeitig sollen begleitende Studien (Antikörper, Viruslast, Monitoring, Immunresponse, Pharmakovigilanz u.a.) initiiert und gefördert werden.

#### Literatur / Referenzen

1. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/nCoV\\_node.html;jsessionid=57B91F291A3125A8213D01E6115FE532.internet081](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/nCoV_node.html;jsessionid=57B91F291A3125A8213D01E6115FE532.internet081)
3. [https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19\\_Therapie\\_Diagnose.pdf?\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19_Therapie_Diagnose.pdf?_blob=publicationFile)
4. [https://www.dgim.de/fileadmin/user\\_upload/PDF/Publikationen/Archiv/Positionspapiere\\_und\\_Stellungnahmen/FINAL\\_DGIM\\_20210107\\_Stellungnahme\\_STIKO-COVID-19.pdf](https://www.dgim.de/fileadmin/user_upload/PDF/Publikationen/Archiv/Positionspapiere_und_Stellungnahmen/FINAL_DGIM_20210107_Stellungnahme_STIKO-COVID-19.pdf)
5. <https://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html#result-list>
6. Giesen N, Sprute R, Maria Rührich M et al.: Evidence-based Management of COVID-19 in Cancer Patients – Guideline by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). Eur J Cancer 140:86-104, 2020. DOI: [10.1016/j.ejca.2020.09.009](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.09.009)
7. [AWMF S2k-Leitlinie Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand November 2020. https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/113-001I\\_S2k\\_Empfehlungen\\_station%C3%A4re\\_Therapie\\_Patienten\\_COVID-19\\_2020-11.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001I_S2k_Empfehlungen_station%C3%A4re_Therapie_Patienten_COVID-19_2020-11.pdf)
8. Horby P, Lim WS, Emberson JR et al. for the RECOVERY Collaborative Group: Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. N Engl J Med Jul 7, 2020, online ahead of print. DOI: [10.1056/NEJMoa2021436](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436)
9. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al.: Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. N Engl J Med 383:1813-1826, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2007764](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764)

10. Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM et al.: Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. N Engl J Med 2020 Dec 2, online ahead of print. DOI: [10.1056/NEJMoa2023184](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184)
11. Wang Y, Zhang D, Du G et al.: Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 395:1569-1578, 2020. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
12. WHO Therapeutics and COVID-19 : Living Guideline, Status December 17, 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/therapeutics-and-covid-19-living-guideline>
13. Joyner MJ, Carter RE, Senefeld JW et al.: Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19. N Engl J Med Jan 13, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2031893](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031893)
14. Libster R, Perez Marc G, Wappner D et al.: Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. N Engl J Med Jan 6, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2033700](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033700)
15. Chen P, Nirula A, Heller B et al.: SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med 384:229-237, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2029849](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029849)
16. 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. DOI: [10.1001/jama.2021.0202](https://doi.org/10.1001/jama.2021.0202)
17. Lundgren JD, Grund B, Barkauskas C et al.: A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med 2020 Dec 22. DOI: [10.1056/NEJMoa2033130](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033130)
18. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T et al.: REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med 384:238-251, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2035002](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035002)
19. <https://www.fda.gov/media/143602/download>
20. <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-neutralizing-antibody-bamlanivimab-ly-cov555-prevented>
21. <https://investor.lilly.com/node/44331/pdf>
22. <https://www.fda.gov/media/144118/download>
23. <https://www.fda.gov/media/143891/download>
24. <https://newsroom.regeneron.com/node/24791/pdf>
25. <https://dgpi.de/stellungnahme-medikamentoesen-behandlung-kindern-covid-19/>
26. Wolf J, Abzug MJ, Gattier RL et al.: Initial Guidance on Use of Monoclonal Antibody Therapy for Treatment of COVID-19 in Children and Adolescents. J Pediatric Infect Dis Soc 2021 Jan 3; p175. DOI: [10.1093/jpids/piaa175](https://doi.org/10.1093/jpids/piaa175)
27. [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/02\\_21.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/02_21.pdf?__blob=publicationFile)
28. Avanzato VA, Matson JM, Seifert SB et al.: Case Study: Prolonged Infectious SARS-CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer. Cell 183:1901-1912, 2020. DOI: [10.1016/j.cell.2020.10.049](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.049)
29. Aydiillo T, Gonzalez-Reiche AS, Aslam S et al.: Shedding of viable sars-cov-2 after immunosuppressive therapy for cancer. N Engl J Med 383:2586-2588, 2020. DOI: [10.1056/NEJMc2031670](https://doi.org/10.1056/NEJMc2031670)
30. [https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/coronavirus/prolongierte-virusausscheidung-shedding-von-sars-cov-2\\_20201114.pdf/view](https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/coronavirus/prolongierte-virusausscheidung-shedding-von-sars-cov-2_20201114.pdf/view)

31. Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T et al.: SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. bioRxiv posted Jan 19, 2021. DOI: [10.1101/2021.01.18.427166](https://doi.org/10.1101/2021.01.18.427166)

#### Beteiligte Fachgesellschaften und Arbeitskreise

DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGI – Deutsche Gesellschaft für Infektiologie

DGIIN – Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin

DGP – Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

DGPI – Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie

STAKOB - Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger

#### Experten

Die Stellungnahme wurde für die Fachgesellschaften von Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO, Charité Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Campus Virchow) und PD Dr. Martin Kolditz (DGP, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Abteilung Pneumologie, Dresden) in Kooperation mit Prof. Dr. Thorsten Bauer (DGP, Helios Klinikum Emil von Behring, Klinik für Pneumologie, Berlin), Dr. Nicola Giesen (DGHO, Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V, Heidelberg), Prof. Dr. Stefan Kluge (DGIIN, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Intensivmedizin), Dr. Jakob Malin (DGI, Universität zu Köln, Klinik I für Innere Medizin, Abteilung Infektiologie, Köln), PD Dr. Jennifer Neubert (DGPI, Universitätsklinikum, Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie, Düsseldorf), Dr. Monika Nothacker (AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement c/o Philipps Universität Marburg, Marburg), Prof. Dr. Michael Pfeifer (DGP, Klinik Donaustauf, Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg, Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Pneumologie), Prof. Dr. Mathias W. Pletz (DGI, Universitätsklinikum Jena, Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Jena), Prof. Dr. Bernd Salzberger (DGI, Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Infektiologie), Prof. Dr. Arne Simon (DGPI, Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Homburg), PD Dr. Christoph Spinner (DGI, Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, München), Prof. Dr. Tobias Tenenbaum (DGPI, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Infektiologie und Pneumologie, Mannheim), PD Dr. Timo Wolf (STAKOB, Universitätsklinikum Frankfurt, Medizinische Klinik II, Infektiologie) und Prof. Dr. med. Marie von Lilienfeld-Toal (DGHO, Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin II, Hämatologie und Intern. Onkologie, Jena) unter Einbindung der AG Therapie des STAKOB erarbeitet.