

Felvezető

A COVID-19 korai, virális szakában elterjedtek a passzív immunizációs mechanizmusok. Ebben az összefoglalóban szólnunk a rekonvaleszcens plazma terápiáról és a SARS-CoV-2 vírus elleni terápiás antitestekről. Ezek az antitestek a fertőzés korai szakaszában terápiás hatásúak, de több ilyen ellenanyagot fejlesztenek pre- és poszt-expozíciós profilaxisra is. A közlemény nyomtatott formában az Immunológiai Szemle 2021. évi 4. számában lesz olvasható.

SARS-CoV-2 elleni terápiás antitestek a COVID-19 kezelésében

SZEKANECZ ZOLTÁN,¹ VÁLYI-NAGY ISTVÁN²

¹ Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, Debrecen;

² Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Budapest

A COVID-19 több szakaszból áll. A vakcina véd a fertőzés ellen, de a már fertőzötteket gyógyszeresen kezelni kell. Más antivirális gyógyszerek mellett a passzív immunizáció jelenthet hatékony megoldást. A rekonvaleszcens plazmának számos hátránya van. A terápiás monoklonális antitestek a vírus S fehérjéjének RBD szakaszához kötődve megakadályozzák a vírus sejtbe jutását. Számos antitestet fejlesztettek intravénás, intramuscularis, sőt intranasalis alkalmazásra. Preklinikai és klinikai vizsgálatokban több mint 200 molekula áll fejlesztés alatt. Ebből az I-II-III. fázisú klinikai vizsgálatban több mint 20 antitest van. Két antitest-koktél veszélyhelyzeti alkalmazásra engedélyeztek már. Nagyon fontos, hogy felnőtteknél, korai fertőzés esetén, amikor a betegnek magas a rizikója súlyos COVID-19 betegségre, gondoljunk ezen terápiás antitestek alkalmazására. Egyes készítmények a betegség megelőzésében is szerepet kaphatnak.

Kulcsszavak: SARS-CoV-2, COVID-19, terápiás antitestek, S-fehérje, receptor-kötő régió, rekonvaleszcens plazma, profilaxis

THERAPEUTIC ANTIBODIES AGAINST THE SARS-COV-2 VIRUS IN THE TREATMENT OF COVID-19

COVID-19 has several stages. Vaccination protects against infection, but those who are already infected should be treated with antiviral agents. In addition to other antiviral drugs, passive immunization may be an effective solution. Reconvalescent plasma has several disadvantages. Therapeutic monoclonal antibodies bind to the RBD portion of the S protein of the virus and thus prevents the virus from entering the cell. Many therapeutic antibodies have been developed for intravenous, intramuscular, and even intranasal administration. More than 200 molecules are under development in preclinical and clinical trials. There are more than 20 antibodies in a phase I-II-III clinical trials. Two antibody cocktails have already received emergency use authorization. It is very important to consider the use of these therapeutic antibodies in adults with an early infection when the patient is at high risk for severe COVID-19 disease. Some of them may be used for the prevention of the disease as well.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, therapeutic antibodies, S protein, receptor binding domain, convalescent plasma, prophylaxis

Bevezetés

A SARS-CoV-2 vírus által okozott COVID-19 több szakaszra osztható, amely meghatározza a klinikai lefolyást, a diagnosztikus teendőket és az alkalmazott terápiát is [1-3]. Ezzel kapcsolatban a közelmúltban terápiás ajánlást fogalmaztunk meg [4]. Összességében az I-IIa. szakasz az egyre csökkenő mértékű virális szakasz, amiben elsődleges a vírusterhelés és az általa okozott általános és légzőszervi tünetek. Ebben a fázisban az antivirális gyógyszeres kezelés (favipiravir, remdesivir, vírusellenes antitestek, rekonvaleszcens plazma) az elsődleges. A IIb-III. szakaszokban a citokinvihar és szisztémás gyulladás következtében már egy vírustól független betegség szakasz jelentkezik, amikor a gyulladás és a trombotikus események dominálnak. Ekkor, megfelelő kezelés hiányában, sokszervi károsodás és elégtelenség alakulhat ki,

mely akár halálhoz is vezethet. Ebben a fázisban elsősorban a gyulladásellenes és antitrombotikus kezelésnek van létjogosultsága [1-4]. A folyamat lezajlása után az esetek 30-40%-ában alakul ki a posztakut COVID-19 időszaka, amelyről szintén részletes hazai összefoglaló jelent meg [5]. Nagyon fontos, hogy a megfelelő terápiát a megfelelő szakaszban alkalmazzuk, mert nagy klinikai vizsgálatok alapján az antivirális szerek a IIb-III., a gyulladásellenes kezelések az I-IIa. szakaszokban kevésbé hatékonyak [2-4, 6].

Ebben az összefoglalóban az egyre nagyobb teret nyert, a COVID-19 igen korai szakaszában, illetve a prevencióban alkalmazható, rendkívül hatékony vírusellenes terápiás antitestekkel kapcsolatos legfontosabb információkat tekintjük át.

A vírusfertőzéstől a gyulladósos szervkárosodásig – röviden

Mai tudásunk szerint a SARS-CoV-2 vírus tüskefehérjéje (spike [S] proteinje), illetve annak ún. receptorkötő doménje (receptor-binding domain, RBD) révén kötődik a tüdő alveoláris sejtjein és más sejteken kifejeződő angiotenzin-konvertáz enzim 2 (ACE2) felszíni receptorhoz [1, 7, 8]. A fertőzött sejt citoplazmájában a vírusból az RNS kiszabadul, ami teret enged a vírusreplikációnak. A sejtből aktív transzport révén kikerülő virális antigénpeptideket antigén-prezentáló sejtek prezentálják a major hisztokompatibilitási komplex (MHC) molekulák révén. Mindez aktiválja a sejtet és humorális immunválaszokat is. A celluláris válasz során az effektor citotoxikus T-sejtek (TC) nagy mennyiségű gyulladósos mediátort termelnek. A helper T-sejtek (TH) aktiválják a B-sejteket és a humorális immunitást, antitestek termelődését, amit a diagnosztikában felhasználunk [9–11].

Ami az adaptív immunválaszt kísérő sejteltéréseket illeti, a vírus az immunsejteket is megfertőzheti. A monocytá/macrophagok is expresszálnak ACE2-t [12]. A vírus tüskefehérjéje révén kötődik monocytákhoz, és aktiválja az NF- κ B-mediált útvonalat és a kemokintermelést [13]. A vírus stimulálja a monocyták receptor aktivátor nukleáris faktor κ B ligand (RANKL) expresszióját, az osteoclastogenezist és ezáltal a csontreszorpciót [12]. A pulmonalis epithelsejtek szabályozzák a szöveti macrophagok és DC-k funkcióit is [14]. Ami a lymphocytákat illeti, a lymphopenia gyakran az első laboratóriumi jele a SARS-CoV-2 fertőzésnek. Mind a keringő CD4⁺, mind a CD8⁺ T-sejtek száma jelentősen csökken COVID-19 betegségben [15, 16]. Az összes T-sejtszám 800/ μ l, a CD8⁺ T-sejtszám 300/ μ l és a CD4⁺ T-sejtszám 400/ μ l alá csökkenése korrelációt mutat a halálozással [15, 16]. Nem egyértelmű, de felmerül a vírus direkt hatása ezekre a sejtekre, valamint a nyirokszervekre, így a lépére is [15, 16]. A beindult gyulladás során termelt interleukin 6 (IL-6) és más cytokinek gátolják a fiziológiás T-sejt-aktivációt [10, 14, 17, 18]. Az alveoláris epithelsejtek által termelt IL-6 és IL-8 gátolja az adaptív immunválaszt, így a T-sejtek „priming” funkcióját, valamint a DC-k és macrophagok patogéneket eltakarító képességét [14, 15, 17]. Az adaptív immunválasz és a szöveti károsodás összefüggésére utal, hogy 18 COVID-19-ben elhunyt beteg boncolása során nyert szövetmintákban a T-sejtek és különböző T-sejt-alsztályok kifejezett infiltrációját mutatták ki a tüdőben [19].

A SARS-CoV-2 fertőzés kapcsán, csakúgy, mint más infekciók után (pl. Epstein-Barr vírus, cytomegalovírus, parvovírus B19, hepatitis B és C vírusok) autoimmun jelenségeket, sőt betegségeket írtak le [20]. Ami az autoimmunitás patogenezisét illeti, legalább 30 olyan epitópot (hexapeptidet) ismerünk, amelyek mind a SARS-CoV-2 S proteinjében, mind az emberi fehérjékben megtalálhatók, és ezért teret enged a keresztreaktivitás (molekuláris mimikri vagy bystander aktivá-

ció) révén az autoimmunitás kialakulásának [20]. A keresztreaktivitás következtében egyrészt számos autoantitest termelődik, másrészt autoreaktív T-sejtek aktiválódnak [21]. Ennek a molekuláris mimikrinek a klinikai manifesztációk kialakulásában is szerepe lehet. Úgy tűnik, a SARS-CoV-2 egyes fehérjéiben található peptidek a tüdő alveoláris surfactant fehérje peptidjeivel is keresztreakciót mutathatnak [22]. Emellett a felfedezett hexapeptid keresztreaktivitásoknak szerepe lehet a COVID-19-t és a posztakut COVID-19 szindrómát kísérő klinikai tünetekben is [5]. Például az egyik hisztón-lizin metiltranszferáznak idegfejlődési zavarokban, görcsökben és viselkedészavarokban lehet szerepe, míg az IL-7 központi szerepet játszik az immunregulációban, és hiánya súlyos lymphopeniához vezet [20].

A SARS-CoV-2 vírus a légutak, a bélfal epithelsejtjeit megfertőzve aktiválja az NLRP3 inflammaszómát és az NF κ B jelátvitelt. Ez a két mechanizmus alapvető a természetes (autoinflammáció), adaptív immunrendszer aktiválása és a szöveti károsodáshoz vezető, a COVID-19 szempontjából alapvető citokinvihar és szisztémás gyulladás vonatkozásában [3, 23, 24]. A COVID-19 IIb-III. fázisára jellemző, itt részletesen nem tárgyalandó citokinvihart a proinflammatorikus cytokinek, elsődlegesen az IL-6, IL-1, IL-2, tumor necrosis faktor α (TNF- α) és interferon γ (IFN- γ) fokozott termelődése kíséri [3, 24, 25]. A citokinvihar mellett fontos az ún. bradikinin-vihar is [26]. A bradikinin termelését az ACE2 stimulálja és az ACE bontja. Mivel az ACE2 a vírus sejtfelszíni receptora, SARS-CoV-2 fertőzésben a vérben és a szövetekben is megnő az ACE2 koncentráció, aminek fokozott bradikinintermelés a következménye [24, 26].

A szöveti, szervi károsodás és tünetek kialakulásában a fent említett immunológiai, gyulladósos események mellett alapvetőek a részben ezek következtében kialakuló mikrovaskuláris és tromboemboliás jelenségek. A vírusfertőzés és a gyulladás aktiválja az endothelsejteket és thrombocytákat, a komplementrendszert és következményesen a koagulációs kaskádót. Ezért a szervek károsodását okozó mikrothrombusok végső soron, a vírusfertőzés direkt hatása mellett, szintén a szisztémás gyulladás következményei [27–29].

A SARS-CoV-19 fertőzés, az adaptív immunrendszer aktiválódása, majd a szisztémás gyulladás és a tromboemboliás események következtében sokszervi károsodás jön létre. A szervi manifesztációk közül leginkább a légutak és a gyomor-bélrendszer érintettsége (epitheliális struktúrák) emelhető ki, hiszen a vírus az epithelsejtekben szaporodik, és a gyulladás is a hámsejteket teszi tönkre [24]. A fokozódó láz a fertőzés és az autoinflammáció következménye. A tüdő alveolitise ARDS felé halad. Közben száraz, majd produktív köhögés, torokfájás, majd fulladás, vérköpés jelentkeznek. A gasztrointesztinális rendszer tüneteiként hányinger, hányás, hasmenés lépnek fel. A központi idegrendszer részéről fejfájás, zavartság, tudatvesztés, a szaglás és ízézés elvesztése, stroke, meningoencephalitis emelhető ki. A kardiovaszkuláris tünetek, mint láttuk, részben a bradikininvihar következmé-

nyei. Romló májfunkció (SGOT) és vesefunkció (oliguria, haematuria, proteinuria, hypotensio) kísérik a folyamatot [24, 30, 31].

A klinikai kimenetel szempontjából nyilván a viraemia és a vírusfertőzés mértéke (viral load) fontos tényező. De a kifejezettebb citokinvihar, thromboemboliás manifesztációk is rontják a prognózist. Ezért sem szabad sokáig várni lázas állapotban, mert a sokszervi károsodás pár nap alatt kialakulhat [3, 24].

Végül feltételezik a vírusfertőzés direkt hatását a poszt-akut COVID-19 szindróma kialakulásában is. A posztakut COVID szindróma az akut betegséget követő 4–12 hét szubakut, tünetes szakasz, valamint az ezt követő krónikus poszt-COVID időszak együttesét jelenti. A maradandó kórkép különböző általános tünetekkel és szervi (pulmonális, kardiovaszkuláris, neuropszichiátriai, endokrin, mozgásszervi, bőrgyógyászati, renális) manifesztációkkal jár [5, 32]. Patológiai szempontból a tüdő gyulladásában és károsodásában virális tényezők is részt vesznek [5, 32]. A vírust kimutatták az elhalt betegek kétharmadának szívében is [33]. Más típusú koronavírusok esetén sikerült kimutatni virális elemeket az agyban is [34], de a SARS-CoV-2 esetében nincsenek még ezt megerősítő adatok. Mindenesetre a vírus direkt módon károsítja a vér-agy és vér-liquor gátakat, ami kedvez a neuroinflammációnak és a vaszkuláris károsodások kialakulásának [27, 35]. A vírus a székllettel tartósan ürül: a vírus RNS-t a fertőzés kezdetét követő 28 nappal is észlelték a széklletben [36]. A COVID-19 potenciálisan megváltoztatja a bélmikrobiomot, és az opportunista fertőző baktériumok relatív felszaporodása figyelhető meg [37]. Mindezek miatt a gyógyulás után 1–10%-ban hasmenés marad fenn [38, 39]. A SARS-CoV-2 vírust izolálták a veseszövetből is [40]. Szubklinikus diabéteszt a vírusfertőzés is aktiválhat, de az inzulinrezisztencia leginkább másodlagosan, a gyulladás következtében alakul ki [41].

A passzív immunizáció lehetőségei COVID-19-ben

Rekonvaleszcens plazma terápia

Annak ötlete, hogy mikrobiális ágensek, toxinok ellen szérumot vessenek be, Paul Ehrlich-től származik, aki több mint 125 évvel ezelőtt diphtheria toxinnal immunizált állatokból terápiás szérumot készített [42]. Ma a passzív immunizáció emberi vagy állati vérkészítmények felhasználásával végezhető el. Az immunizált állatokból nyert poliklonális antiszérum egyik hátránya az esetleges szérumbetegség, főleg ismételt alkalmazás esetén. Ilyenkor az állati eredetű antitestek ellen a recipiens immunválaszt generál [43].

Ezt a hibát küszöböli ki a humán rekonvaleszcens plazma. Az adott betegségen átesett, magas titerű ellenanyagot tartalmazó humán plazma precíz szűrést követően (antitest-koncentráció, neutralizáló kapacitás, kontamináció) hatékony

lehet a vírusfertőzések ellen is. Korábban influenza, Ebola vírus és más koronavírusok ellen is sikerrel alkalmaztak rekonvaleszcens plazmaterápiát (RPT) [44]. Már ezek a próbálkozások is igazolták, hogy az RPT korán, nem sokkal a vírusfertőzést követően lehet hatékony, míg súlyosabb, elhúzódó fertőzésben és az ennek következtében kialakuló szisztémás gyulladás során kevésbé [4, 44]. A neutralizáló antitesteket magas titerben tartalmazó plazmára van szükség, az ellenanyag-koncentráció azonban egyénekenként jelentősen ingadozik [4, 44].

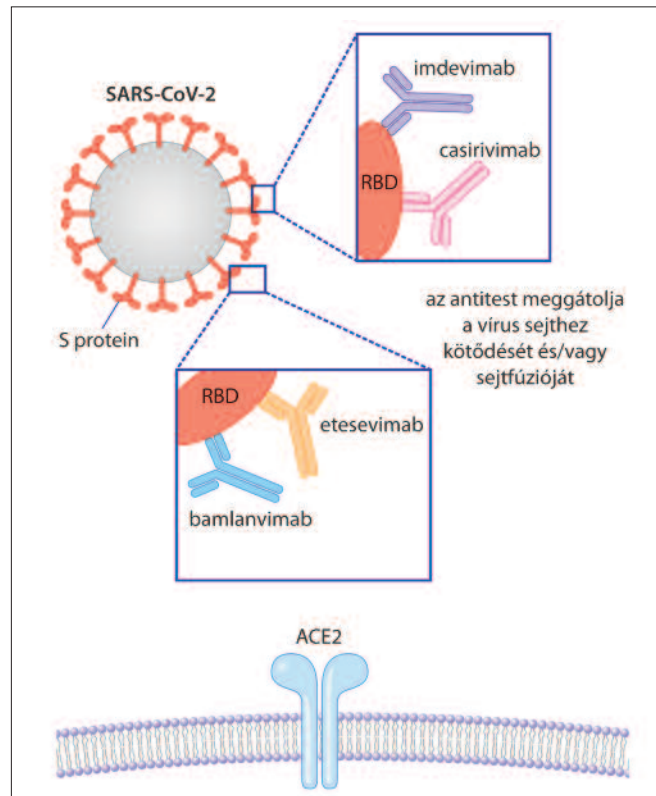
Az RPT alapvetően két útvonalon hat: a patogén neutralizációja és antitestes effektor mechanizmusok révén [44]. Igen ritkán azonban a patogénspecifikus antitestek az ún. antitestfüggő serkentés (antibody-dependent enhancement, ADE) révén fokozhatják a virulenciát. Az ADE mechanizmusa egyrészt az, hogy az antitestek az immunsejtek Fc γ -receptorain keresztül serkentik a vírus sejtbe jutását és replikációját. Másrészt az Fc-receptorokon keresztül aktiválódó effektorfunkciók és immunkomplex-képződés is kiválthat ADE-t [45]. Légúti vírusok esetében az ADE fokozódó tüdőbetegséget okozhat [45]. Az ADE a SARS-CoV-2 fertőzés esetében egyelőre inkább teoretikus. A koronavírusok ugyanis nem képesek a hematopoetikus sejtekben szaporodni [46], és egyelőre nincs bizonyítékunk arra, hogy a COVID-19 során ADE zajlana [45]. Az RPT használatának másik korlátja, hogy a betegségen átesett donoroknak legalább két hete tünetmentesnek kell lennie, és mint említettük, a plazmának anti-SARS-CoV-2 antitesteket magas titerben kell tartalmaznia. Mindez korlátozza a donorok számát [47]. Korábbi tapasztalatok kapcsán a SARS epidémia idején lefolytatott legnagyobb, 80 beteget magában foglaló vizsgálatban a 14 napon belül alkalmazott RPT szignifikánsan klinikailag és a halálozást tekintve is hatékonyabb volt, mint két hét elteltével [48]. A COVID-19 idején is a 14 nap lett az optimális terápiás ablak [3, 6].

Ami az RPT COVID-19-cel kapcsolatos klinikai tapasztalatait illeti, bevezetését az indokolta, hogy COVID-19 betegekben a SARS-CoV-2 elleni IgG magasabb plazmaszintje alacsonyabb halálozással járt együtt [49]. A viszonylag kis számú, megbízható klinikai vizsgálatban a RPT csökkentette a vírus-terhelést, javította az oxigenizációt, a radiológiai képet és esetenként a túlélést is [50, 51]. Enyhe fertőzések esetében, idősekben, korán alkalmazva megátolta a betegség progresszióját [52, 53]. Súlyos, előrehaladott COVID-19 pneumóniában azonban nem javította a klinikai státuszt és a mortalitást [54, 55]. A legnagyobb, több mint 10 ezer hospitalizált betegen végzett RECOVERY vizsgálatban az RPT nem javította a mortalitást és az egyéb klinikai kimeneteli mutatókat [56]. Az Európai Reumatológiai Társaságok Szövetsége (EULAR) immunoglobulin-deficiens betegekben ajánlja ezt a kezelési módot [57]. A hazai terápiás ajánlás is kiemeli, hogy a RPT korai szakaszban lehet hatékony [4].

Neutralizáló monoklonális antitestek

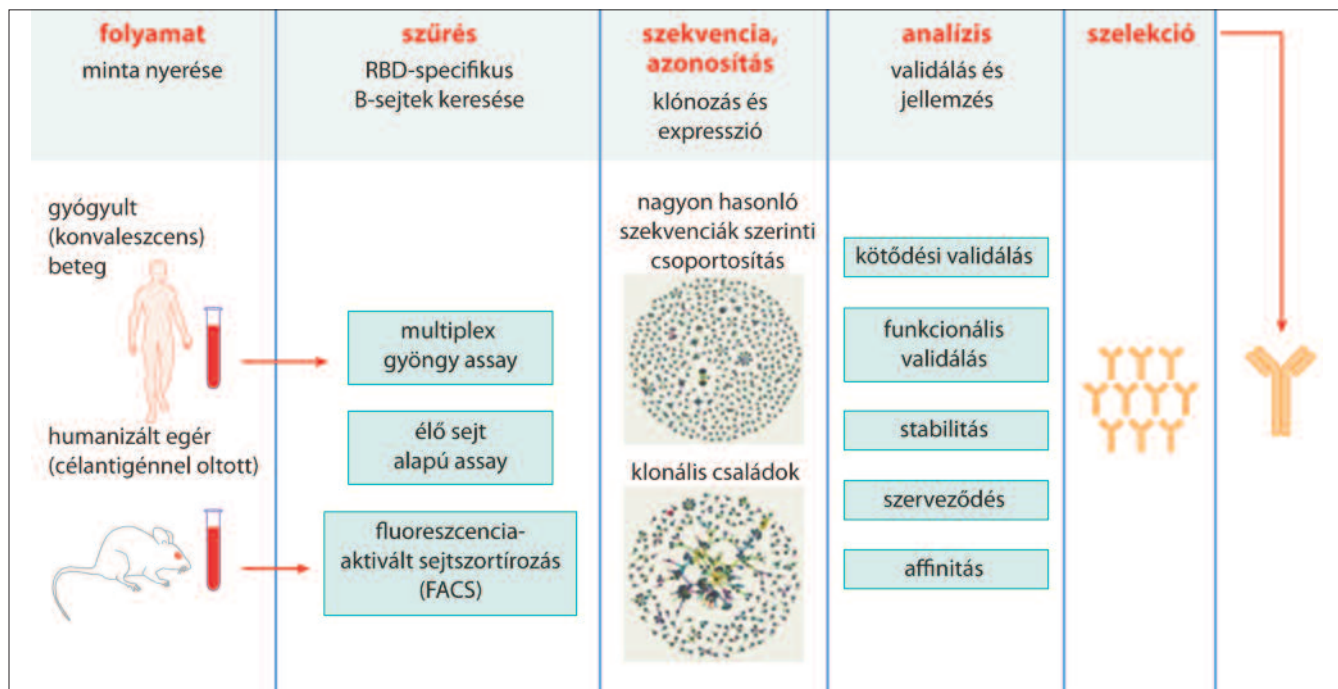
Azok a monoklonális antitestek, amelyek a fertőzött betegekben a vírushoz kötődnek és azt neutralizálják, a passzív immunizáció egy teljesen új formáját képezik [53, 58, 59]. A neutralizáló ellenanyagok olyan rekombináns fehérjék, amelyek a gyógyult (rekonvaleszcens) betegek vagy humanizált egerek B-lymphocytáiból nyernek. Az ún. „high-throughput screening” segítségével az ilyen B-sejtek által termelt ezernyi antitestből kiszelektálják azokat, amelyek megfelelő specificitással és affinitással kötődnek a vírus sejtbe jutásában részt vevő fehérjéhez, elsősorban a SARS-CoV-2 vírus S-proteinjének RBD-jéhez (1. ábra, 2. ábra) [53, 58, 59]. Az antitest gátolja a vírus gazdasejthez (pl. légúti, gasztrointesztinális epithelsejtek, endothelium) kötődését és azzal történő fúzióját (2. ábra) [53, 59]. Az ún. „antitestkocktél” két monoklonális antitest kombinációját tartalmazza. A hatékonyság, különösen a variánsok elleni effektivitás fokozódása érdekében alkalmazza két olyan antitest kombinációját, amelyek az S-protein különböző epitópjaihoz kapcsolódnak. Ezzel a mutációk (variánsok) esetén is kifejezettebb hatékonyságot fejtenek ki, mivel annak kicsi az esélye, hogy a kocktél által felismert két régióban egyidejűleg alakulna ki mutáció [53, 60]. A terápiás antitestek immunológiai hatásait a 3. ábra mutatja.

Az emberi vér B-sejtjeiből izolált antitestet a recipiens szempontjából nem immunogén, és nem váltja ki a fent említett szérumbetegséget. A monoklonális antitestek előnye továbbá, hogy specifikusak és magas affinitást mutatnak a kórokozó RBD-je iránt. A rekombináns technika tulajdonképpen

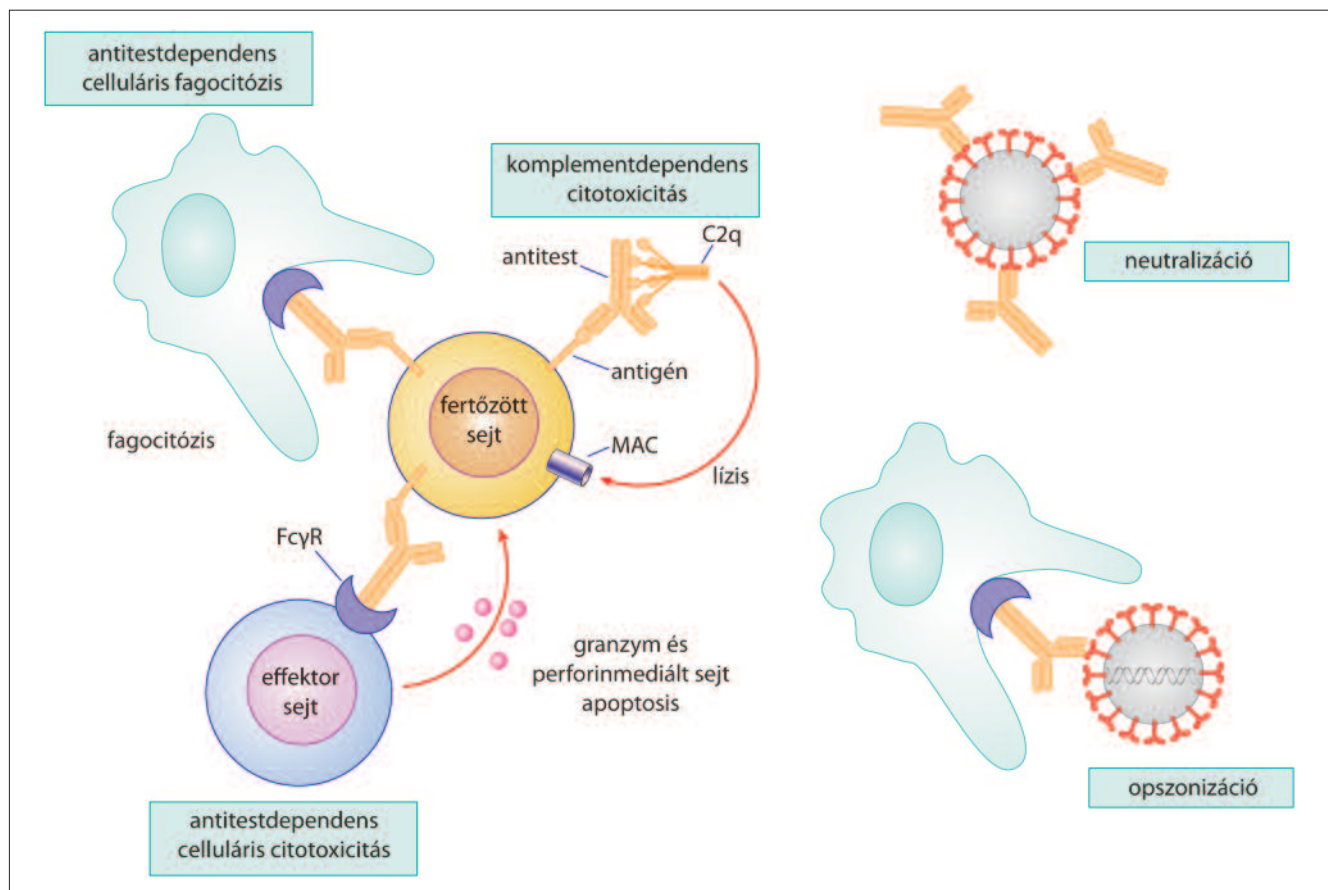


2. ábra
Az antitestkocktél hatásmechanizmusa ([53] nyomán)

korlátlan termelést tesz lehetővé az említett donorspecifikus tényezők kiküszöbölésével. A RPT esetén időnek kell eltelnie



1. ábra
Az antivirális terápiás antitestek előállítási folyamata vázlatosan ([53] nyomán)



3. ábra

A terápiás antitestek által kiváltott immunológiai folyamatok ([53] nyomán)

az ellenanyag-termelésig, ami ez esetben minimális. Emellett a plazmával átvihető betegség rizikója sem áll fenn [53, 58].

A jelenlegi pandémia előtt kilenc fertőző betegségben, mintegy 20 neutralizáló antitestet próbáltak ki, vagy már törzkönyveztek [55]. Példaként két, már törzkönyvezett molekulát kell kiemelnünk: a respiratory syncytial virus (RSV) fertőzésben alkalmazott palivizumabot, valamint az Ebola-járvány idején bevetett tripla antitestkocktét, a REGN-EB3-t [53, 55].

A klinikai vizsgálatok és az azóta nyert tapasztalat alapján két kérdés merült fel, amelyeknek a COVID-19-re nézve is relevanciája lehet. Kérdés, hogy profilaktikus vagy terápiás alkalmazásuk befolyásolja-e a hosszú távú természetes immunitást. A nagy dózisban alkalmazott, relatíve hosszú féléletidejű (IgG. 3 hét) molekulák esetében RSV-fertőzésben és számos állatmodellben észlelték, hogy a passzív antitesttranszfer hatására a recipiens humorális válaszkészsége csökkenhet. Ezzel szemben tartós T-sejtes memória maradt fenn, amely megvédte az alanyt az újrafertőződéstől. Úgy tűnik, a memória T-sejtek funkcióját a passzív immunizálás nem befolyásolja [61]. Ilyen jellegű adatunk a SARS-CoV-2 esetében egyelőre kevés van, így a nagy klinikai vizsgálatok és a hosszabb megfigyelés ad majd magyarázatot arra, hogy ez a potenciális nehézség a COVID-19 esetében fennáll-e.

A másik kérdés az, hogy a vírusvariánsok befolyásolják-e a passzív immunterápia hatékonyságát. A RPT poliklonális jellege miatt többféle epitóp ellen is hatékony lehet. Újabb adatok szerint azonban a SARS-CoV-2 S proteinjében bekövetkező bizonyos mutációk esetén a RPT neutralizációs kapacitása csökken [62, 63].

Antivirális terápiás monoklonális antitestek

Forgalomba hozatali engedéllyel és/vagy sürgősségi felhasználási engedéllyel rendelkező antitestek

Casirivimab/imdevimab (REGEN-COV)

A REGEN-COV (korábbi nevén REGN-COV2; Ronapreve; Regeneron, Roche) antitestkocktél a casirivimab és imdevimab IgG1 izotípusú, módosítás nélküli Fc-régiót tartalmazó ellenanyagok kombinációját tartalmazza. Ezt a két antitestet a kiinduláskor ezernyi, mind felgyógyult betegekből, mind humanizált egerekből nyert antitestek közül első körben sze-

lektált 200 ellenanyagból választották ki [60]. A két antitest az RBD-régió eltérő, nem átfedő szakaszait ismeri fel [60]. Már *in vitro* vizsgálatok megerősítették, hogy ez az antitest-koktél minden ismert S-fehérjemutáció esetén megfelelő neutralizáló aktivitást fejt ki. Emellett a casirivimab/imdevimab kombináció vírussal fertőzött sejteket vizsgálva hatékony antitestdependens celluláris citotoxicitást (ADCC) és sejtes fagocitózist indukált [60]. Kísérletes állatmodellekben a koktél profilaktikusan és terápiásan alkalmazva is csökkentette a vírusterhelést (viral load), és csökkentette a tüdőbetegség kialakulását és súlyosságát [64]. Állatkísérletekben és humán vizsgálatokban a REGEN-COV csökkentette a mutációk következtében kialakuló vírusdiverzitást és az antitestek kikerülési (escape) mechanizmusait [65]. Ami a vírusvariánsokra gyakorolt hatást illeti, a casirivimab/imdevimab esetében csupán a betegek 4,5%-ában jelenlevő G446V variáns bírhat jelentőséggel. Ez a variáns fokozott rezisztenciát eredményez az imdevimabmal szemben, de nincs jelentősége a casirivimab/imdevimab kombináció vonatkozásában [66].

Egy kombinált I/II/III. fázisú vizsgálatba olyan tünetes felnőtt COVID-19 betegeket vontak be, akik a tünetek megjelenését követő 7, a SARS-CoV-2 PCR pozitivitást követő 3 napon belül nem igényeltek kórházi kezelést. A betegek egyetlen infúzióban összesen 2400 mg vagy 8000 mg REGEN-COV koktél vagy placebót kaptak. Az először befejezett I/II. fázisban 665 kiinduláskor PCR+ beteg orrgaratmintájának vírustartalmának változását mint elsődleges végpontot vizsgálva a REGEN-COV egy hét alatt szignifikánsan csökkentette a vírusterhelést. Ez a hatás kifejezettebb volt azokban, akikben a kiindulási vírusterhelés is kifejezettebb volt, és akik a kezelés előtt antivirális antitestre nézve szeronegatívak voltak. A REGEN-COV minden ismert vírusvariáns ellen jó *in vitro* neutralizációs aktivitást fejtett ki [67]. A III. fázisú vizsgálati szakaszban a fertőzött és súlyos COVID-19 betegségekre nézve rizikótényezővel rendelkező (lásd előbb) betegek 2400 mg intravénás (IV) REGEN-COV koktél vagy placebót kaptak. A betegeket 29 napig követték. A kórházi kezelés szükségessége és a halál voltak a vizsgálati végpontok. Összesen 1355 beteg kapott antitestkoktél és 1341 beteg placebót. A REGEN-COV koktéllal kezelt betegek 1,3%-ában, míg a placebót kapók 4,6%-ában történt hospitalizáció és/vagy következett be halál. Ez a relatív rizikó 71,3%-os csökkenését jelentette. Ugyancsak összevetették 736 1200 mg REGEN-COV-ot és 748 placebót kapó beteg kimenetelét is. Ebben az összevetésben kórházi kezelés vagy halál 1%-ban, illetve 3,2%-ban következett be, ami 70,4%-os rizikócsökkenést jelent. A REGEN-COV koktél kapókban a tünetek megszűnése átlagosan 4 nappal hamarabb következett be, mint a placebo csoportban. A REGEN-COV a kiinduláskor szeropozitív és szeronegatív betegekben is hatékony volt. A vírusterhelést a REGEN-COV mindkét dózisban adva, a III. fázisban is nagyobb mértékben csökkentette, mint a placebo. Súlyos mellékhatás a REGEN-COV koktél kétféle dóziséval kezelt 1,1–1,3%-ában, míg a placebót kapók 4%-ában jelentkezett. Középsú-

lyos vagy súlyos infúziós reakció a kezelt betegek kevesebb, mint 0,3%-ában alakult ki [67].

Az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszer-engedélyeztetési Hivatal (US Food and Drug Administration; FDA) mindezen eredmények alapján 2020 novemberében adott sürgősségi felhasználási engedélyt (emergency use authorization; EUA) a REGEN-COV koktél alkalmazására [66]. A hazánkban is alkalmazott koktél mindkét komponens 120 mg/ml koncentrációban alkalmazza. Akut COVID-19-ben, a fenti indikációk figyelembevételével, egy alkalommal 1200 mg antitestkoktél (mindkét antitestből 600–600 mg) kell alkalmazni. 2021 novemberében a koktél megkapta az európai forgalomba hozatali engedélyt az Európai Gyógyszerhatóságtól (European Medicines Agency; EMA) [68]. Az új alkalmazási előírás szerint a két antitestet korai COVID-19 terápiára és profilaxisra (lásd később) is lehet alkalmazni. A gyógyszer kétféle kiszerezése 300–300 mg-ot, illetve 1332–1332 mg-ot (120 mg/ml) tartalmaz a két antitestből (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ronapreve>).

Bamlanivimab monoterápia és bamlanivimab-etesivimab

A bamlanivimab (korábbi nevén LY-CoV555; AbCellera, Eli Lilly) IgG1 izotípusú anti-S fehérje ellenanyag, melyet COVID-19-ből felgyógyult betegek plazmájából állítottak elő [69]. A bamlanivimab az RBD régió kritikus szakaszához kötődve gátolja a vírus sejtbe jutását [69]. Állatkísérletekben, profilaktikusan, a vírusfertőzést megelőzően 24 órával alkalmazott bamlanivimab monoterápia után az állatokban csak igen enyhe tünetek alakultak ki, miközben az antitest csökkentette a vírusterhelést és a légutakban bekövetkező vírusreplikációt [69]. Az etesivimab (Junshi Biosciences, Eli Lilly) monoterápiában nem, bamlanivimabmal kombinálva alkalmazható a korai COVID-19 kezelésére [70].

A BLAZE-1 II/III. fázisú vizsgálatot 613 ambuláns, enyhe vagy középsúlyos SARS-CoV-2 fertőzésben szenvedő betegben végezték. A betegek vagy bamlanivimab monoterápiát kaptak három különböző dózisban (700, 2800 vagy 7000 mg), vagy 2800 mg bamlanivimab és az önmagában nem fejlesztett 2800 mg etesivimabot kombinációban vagy placebót. Az elsődleges végpont a 11. napon mért vírusterhelés volt. Emellett 9 másodlagos klinikai végpontot is definiáltak. A neutralizáló antitest hatására a vírus elimináció párhuzamos volt a klinikai javulással. A placebohoz képest a vírusterhelés csökkenése a három monoterápiás dózis esetén nem volt szignifikánsan eltérő, viszont a bamlanivimab-etesivimab kombináció esetén igen ($p = 0,01$). A post hoc elemzés során a kiinduláskor magas vírusterhelést mutató betegek, valamint az idősek és elhízottak esetében a kórházi ellátás szükségessége magasabb volt. Ami a klinikai végpontokat illeti, a placebo, a 700 mg, 2800 mg és 7000 mg monoterápiás, valamint a kombinációs csoportban a hospitalizáltak

aránya sorrendben 5,8%, 1,0%, 1,9%, 2,0% illetve 0,9% volt. Hiperszenzitivitási reakció 6 bamlanivimabbal, 2 kombinációval és egy placebóval kezelt betegben jelentkezett. Súlyos, halálos mellékhatás nem volt. A 65 év feletti vagy elhízottak (BMI > 35 kg/m²) esetében a hospitalizáció aránya a két karon 15% illetve 4% volt. Emellett a kiinduláshoz képest a gyógyulás aránya is szignifikánsan magasabb volt az aktív karon [71, 72]. A BLAZE-1 vizsgálat III. fázisú részében, ahol 1035 beteget 1:1 arányban randomizáltak bamlanivimab-etesivimab kombináció versus placebókarokra, az antitestkóktól (2,1%) a placebohoz képest (7%) 70%-kal csökkentette a hospitalizáció és halálozás arányát [71].

Az FDA 2020 novemberében adott EUA-engedélyt a bamlanivimab-monoterápia alkalmazására [73], majd, hivatkozva arra, hogy a monoterápia a variánsok ellen kevésbé hatékony és az előny nem egyértelmű, ezt az engedélyt 2021 áprilisában visszavonta [74]. Ezzel szemben a bamlanivimab-etesivimab kombinációnak az FDA 2021 februárban EUA-engedélyt adott az enyhe és a közepesen súlyos COVID-19 fertőzöttek kezelésére olyan pozitív eredményű SARS-CoV-2 vírustesztel rendelkező felnőtteknél és 12 éves vagy annál idősebb, 40 kg vagy annál nagyobb testtömegű serdülőknél, akiknél fennáll a nagyfokú kockázata annak, hogy a COVID-19 betegség súlyos stádiumába kerüljenek és/vagy kórházi kezelést igényeljenek [70]. Ezért a bamlanivimabot egyidejűleg az etesivimabbal kombinálva javasolt alkalmazni. 2021 szeptemberében az FDA a BLAZE-2 vizsgálat eredményei alapján EUA engedélyt adott a bamlanivimab alkalmazására COVID-19 expozíción átesett betegek profilaxisára. 2021 márciusában az EMA is ajánlotta ezen antitestkóktól európai alkalmazását, amely javaslat alapján a nemzeti hatóságok kiadhatták a kombináció forgalomba hozatali engedélyét [75].

Regdanvimab (CT-P59)

A regdanvimab (CT-P59, Regkirona, Celltrion) az egyetlen antitest, mely szintén a SARS-CoV-2 S proteinhez kötődik. Preklinikai vizsgálatokban a szer századrészére csökkentette a vírusterhelést, és csökkentette a tüdő gyulladást is [76]. A Koreában és Romániában lefolytatott két I. fázisú vizsgálatokban a CT-P59-et 10, 20, 40 és 80 mg/kg dózisban alkalmazták egészségesekben és enyhe tüneteket mutató COVID-19 fertőzöttekben placebóval összevetve. Az antitest ígértes biztonságosságot, tolerálhatóságot, antivirális hatást és hatássági profilt mutatott [76, 77].

A gyógyszerrel enyhe-középsúlyos, oxigénterápiát még nem igénylő, felnőtt COVID-19 betegeken végzett III. fázisú vizsgálat lezárult. Az antitestet egyetlen infúzió formájában alkalmazták. A 327 betegon komplettált első szakasz interim analízise során megismert előzetes eredmények alapján a CT-P59 a 28. napig csökkentette a hospitalizáció és oxigénkezelés szükségességét. Enyhe-középsúlyos betegek esetében az antitest 54%-kal csökkentette a súlyos COVID-19 kialakulásának esélyét, és szignifikánsan lerövidítette a klinikai gyógyulás idejét a placebohoz képest. A mellékhatások több-

nyire enyhék voltak (pl. infúziós reakció) [76]. A III. fázisú, 1315 betegon folytatott második szakasz is lezárult [76]. Korábbi preklinikai és korai klinikai vizsgálatokban az antitest hatékonynak bizonyult a legtöbb vírusvariánssal szemben is [78, 79]. Bár ezen a ponton végleges következtetést még nem lehetett levonni az antitest hatékonyságát illetően, 2021 márciusában az EMA ajánlást fogalmazott meg a CT-P59 alkalmazhatóságára vonatkozóan olyan COVID-19 betegekben, akiknél magas a súlyos betegség kialakulásának rizikója [80]. 2021 novemberében az EMA megadta az európai forgalomba hozatali engedélyt a regdanvimabra [81]. Az aktuális alkalmazási előírás szerint az antitestet korai COVID-19 kezelésére javasolják. Az infúziós ampulla 960 mg (60 mg/ml) regdanvimabot tartalmaz (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/regkirona-epar-product-information_en.pdf).

Sotrovimab (GSK4182136/VIR-7831)

A sotrovimab (GSK4182136/VIR-7831; Vir Biotechnology, GSK) a SARS-CoV-1 és SARS-CoV-2 vírusokat is neutralizáló monoklonális antitest. Az eredeti, megelőző molekulát (S309) egy SARS-CoV-1-ben szenvedő betegből izolálták. Az antitest egy erősen konzervált epitóphoz köt, így van esély, hogy a vírus változása esetén is tartós hatást biztosít. Az ACE2-t kötő RBD egy olyan régióját ismeri fel, ami a vírus egyik legmutagénebb és legimmunogénebb régiója. Az antitest hosszabb féléletű, és mivel az Fc-régióban egy két aminosavas modifikációt tartalmaz, a légúti nyálkahártyán megnő a biohasznosulása [82]. *In vitro* potens vírusneutralizáló hatásának bizonyult. Hörcsögökben a vírusterhelés és a tüdőben levő vírusrészlet szignifikánsan csökkent a kontroll antitesthez képest [82].

Jelenleg folyik egy III. fázisú vizsgálat, melynek előzetes eredményeit 2021. október 27-én publikálták [83]. Tünetes, legalább egy rizikófaktorral rendelkező COVID-19 betegeket 1:1 arányban randomizáltak, akik vagy egyetlen 500 mg-os sotrovimab infúziót vagy placebót kaptak. A tünetek kezdete óta legfeljebb 5 nap telt el. Összesen 583 beteget randomizáltak. A placebohoz képest a sotrovimab 85%-kal csökkentette a kórházi kezelés szükségességét és/vagy halálozást. A két csoport megegyezett biztonságossági vonatkozásban [83].

2021 májusában az EMA javasolta a szer alkalmazását korai COVID-19-ban [84]. 2021 októberében pedig az FDA EUA-engedélyt adott a sotrovimab alkalmazására [85].

Klinikai vizsgálatokban levő antitestek

Tixagevimab/cilgavimab (AZD7442)

Az AZD7442 (Evusheld; AstraZeneca) két hosszú hatású antitest (LAAB), a tixagevimab (AZD8895) és cilgavimab (AZD1061) kombinációja, amelyek SARS-CoV-2 vírussal történt fertőzés után lábadozó betegek B-sejtjeiből származnak. A két antitest különálló, nem átfedő RBD-régiókhoz kötődik. Működése hasonló a fent említett antitestkóktelékhez. Az

előállítás során olyan strukturális módosításokat hoztak létre a felezési idő meghosszabbítása, az Fc-receptor és a komplement C1q kötődésének csökkentése által, melyek révén a koktél hosszú időtartamú védelmet nyújt a lassú elimináció miatt. Mindez a hagyományos antitestekhez képest több mint háromszorosára növeli a hatástartamot, és akár 12 hónapos védelmet is biztosíthat a COVID-19 ellen egyetlen beadást követően [86, 87]. Mindkét antitest erős neutralizációs aktivitást fejt ki a SARS-CoV-2 vad típusával és az ismert lényeges variánsokkal szemben [87, 88]. Preklinikai vizsgálatokban az AZD7442 jó vírusneutralizációs kapacitást fejtett ki és fokozta a tüdő vírus-clearance-ét. Az egészségesekben végzett I. fázisú vizsgálatban az RPT-hez képest több, mint 10-szeres neutralizáló kapacitást fejtett ki 3 hónapot követően, és háromszoros hatékonyságot mutatott 9 hónap múlva [87].

Folyamatban van a TACKLE COVID-19 és több III. fázisú vizsgálat, melyek járóbeteg-környezetben, IM- és IV-alkalmazás mellett vizsgálják az AZD7442 hatékonyságát [86].

Az AZD7442 egyelőre a világ egyetlen országában sem engedélyezett terápia, de EUA engedélyeztetése folyamatban van.

BRII-196/BRII-198

A BRII-196/BRII-198 antitestkoktél (Brii Biosciences) az ACTIV-2 III. fázisú vizsgálat előzetes eredményei alapján, egyszeri 2000 mg dózisban intravénásan alkalmazva, enyhe COVID-19 betegekben szignifikánsan, 78%-kal csökkentette a hospitalizációt és/vagy halálozást a placebohoz képest. A koktél biztonságosnak is bizonyult [89]. Mindezek alapján 2021 októberében benyújtották EUA igényüket az FDA-hez [89].

1. táblázat. Vészhelyzeti engedéllyel rendelkező és fejlesztés alatt álló neutralizáló anti-SARS-CoV-2 antitestek

Antitest név vagy kód	Forgalmazó (gyártó)	Státusz
Casirivimab/imdevimab (REGN-COV2, Ronapreve)	Roche (Regeneron)	EMA forgalombahozatali engedély
Regdanvimab (CT-P59., Regkirona)	Celltrion	EMA forgalombahozatali engedély
Bamlanivimab	Eli Lilly (AbCellera)	Vészhelyzeti engedély (monoterápiában vagy etesivimabbal kombinációban)
Etesivimab	Eli Lilly (Junshi Biosciences)	Vészhelyzeti engedély (bamlanivimabbal kombinációban)
Tixagevimab/cilgavimab (AZD7442, Evushield)	AstraZeneca	Fázis III (interim analízis)
Sotrovimab (GSK4182136; VIR-7831)	GSK (Vir Biotechnology)	Fázis III (interim analízis)
BRII-196/BRII-198	Brii Biosciences	Fázis III (folyamatban)
ADG20	Adagio Therapeutics	Fázis II/III (folyamatban)
TY027	Tychan Pte Ltd	Fázis III (folyamatban)
MAD0004J08	Toscana Life Sciences	Fázis II/III (folyamatban)
C144-LS és C135-LS	Bristol Myers Squibb (Rockefeller University)	Fázis II/III (folyamatban)
SCTA01	Sinocelltech Ltd	Fázis II/III (folyamatban)
BGB-DXP604/BGB-DXP593	BeiGene	Fázis II (befejezett)
DZIF-10c	Boehringer Ingelheim (University of Köln)	Fázis I/II (befejezett)
MW33	Mabwell Shanghai Co. Ltd.	Fázis II (folyamatban)
STI-2020 (COVI-AMG)	Sorrento Therapeutics	Fázis II (folyamatban)
COR-101	Corat Therapeutics	Fázis I/II (folyamatban)
ABBV-47D11	AbbVie	Fázis I (folyamatban)
HLX70 és HLX71	Hengenix Biotech (Sanghaj)	Fázis I (folyamatban)
HFB30132A	HiFiBio Therapeutics	Fázis I (folyamatban)
ADM03820	Ology Bioservices	Fázis I (folyamatban)
XVR011	Exevir Bio BV	Fázis I (folyamatban)
JMB2002	Jemincare Group	Fázis I (folyamatban)

Korai fejlesztésben levő antitestek

Jelenleg több mint 200 COVID-19 elleni antitest áll kipróbálás alatt preklinikai és klinikai vizsgálatokban [90]. Számos antitestet próbálnak ki I-II. fázisban. Ezen klinikai vizsgálatok eredményei legtöbb esetben még nem érhetők el. Az ismert klinikai vizsgálatokban kipróbálás alatt levő szereket az 1. táblázat tartalmazza.

Törzskönyvezett és vizsgálat alatt levő klinikai indikációk

Engedélyezett klinikai indikációk

A közlemény írásakor a casirivimab/imdevimab antitestkóktél és a regdanvimab már megkapta az EMA forgalmazási engedélyét, míg a bamlanivimab monoterápia, valamint a bamlanivimab-etesivimab kóktél EUA engedélyt kaptak az enyhe-középsúlyos COVID-19 kezelésére. Mint láttuk, a neutralizáló monoklonális antitestek a fertőzés után röviddel, általában az első 2–14 napban a leghatékonyabbak. Az antitestek olyan 12 éves vagy idősebb, legalább 40 kg testtömegű betegeknek adhatók, akik még nem szorulnak oxigénterápiára, és akikben egyéb állapot, krónikus alapbetegség miatt magas a súlyos COVID-19 kialakulásának kockázata. Utóbbi tényezők közé tartozik az időskor, elhízás, hypertensio, szív-érrendszeri betegségek, krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD), diabetes mellitus, krónikus vese- vagy májbetegség, daganatos betegség és különböző immunuszupprimált állapotok (pl. transzplantáltak, immunhiányos betegek, HIV-fertőzöttek, immunuszuppresszív kezelést kapók). Akut fertőzésben a betegek jellemzően egyetlen infúziót vagy subcutan injekciót kapnak [66, 73].

Egyéb indikációk

Súlyos, kórházi kezelést igénylő COVID-19

Jelenleg is folynak vizsgálatok REGEN-COV kóktéllal pneumoniában szenvedő, oxigénterápiát is igénylő súlyos COVID-19 betegségben.

Az Egyesült Államokban folytatott REGEN-COV, hospitalizált betegeken végzett vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akiknek nem volt szükségük oxigénterápiára, illetve akik „low-flow”, „high-flow” oxigénnel voltak, vagy gépi lélegeztetést igényeltek. A vizsgálat elindulása után, 2020 októberében a független monitorok átmenetileg a betegbevonás leállítását javasolták a high-flow oxigént vagy gépi lélegeztetést igénylő betegeknél, mert az ő esetükben a kockázat-haszon arány kedvezőtlennek bizonyult. Ezzel együtt az oxigént nem igénylő és a low-flow betegek esetében a vizsgálatot folytatták [91]. Később, 2020 decemberében a low-flow oxigént igénylő betegek esetében jelentették, hogy a szeronegatív betegekben, akikben jóval magasabb a vírusterhelés, a REGEN-COV kóktél egyértelmű klinikai előnyt jelenthet, mivel

csökkenti a gépi lélegeztetés rizikóját és a halálozást [92]. Az Egyesült Királyságban a szintén hospitalizált betegeken zajló RECOVERY vizsgálat független bíráló bizottsága köztes elemzése során nem látott okot a vizsgálat bármelyik karának felfüggesztésére, így a súlyos betegek is folytatják a vizsgálatot [93].

Az ACTIV-3 vizsgálatban a bamlanivimabot a szokásos kezeléshez (pl. remdesivir) adták hozzá. A hospitalizált betegekben a COVID-19 kimenetelére a 7000 mg bamlanivimab hozzáadása nem gyakorolt kedvező hatást [94].

Folyamatban van AZD7442-vel is III. fázisú vizsgálat (ACTIV-3) hospitalizált betegeken, de az eredmények még nem elérhetőek [86].

Mindezek alapján alátámasztható, hogy amit az előzőekben a COVID-19 szakasza kapcsán írtunk, a neutralizáló monoklonális antitestterápia valószínűleg csak a betegség korai szakaszában hatékony. Később, a pneumonia, hypoxia és a citokinvihar idején a gyors vírus-clearance már nem elégséges [53]. A közelmúltban az EMMI felkérésére íródott terápiás ajánlásunk is ugyanezt hangsúlyozza [4].

Profilaktikus alkalmazás

Folyamatban vannak azon vizsgálatok, amelyek fertőzést még nem szenvedett, de nagy fertőzésveszélynek kitett, pl. már PCR+ személyekkel kontaktusban levő, egészséges személyek prevenciójára (posztexpozíciós profilaxis, PEP), sőt a teljesen egészséges, még nem kontakt, de valamilyen nem vakcinálható vagy aktív immunizációra elégtelen választ adó, SARS-CoV-2 fertőzés fokozott kockázatának (elhízás, krónikus betegségek, immunuszupprimáltak) kitett személyek prevenciójára (preexpozíciós profilaxis, PrEP). Ezekben az esetben ismételt, többnyire subcutan formában adagolják az antitesteket vagy antitestkóktélokot.

A subcutan REGEN-COV kóktéllal végzett III. fázisú PEP-tanulmányba olyan személyeket vontak be, akik 96 órán belül kerültek kapcsolatba fertőzött, egy háztartásban élő személlyel. A betegek vagy 1200 mg subcutan REGEN-COV kóktélt, vagy placebót kaptak, és 28 napon át követték őket. Az elsődleges végpont a tünetes COVID-19 kialakulása volt. A 4. hét végére az antitesttel kezelték 0,3%-ában, míg a placebót kapók 3,6%-ában alakult ki tünetes SARS-CoV-2 fertőzés, ami 92,6%-os rizikócsökkentést jelent. A REGEN-COV a tünetmentes és tünetes fertőzés esélyét összességében 66%-kal csökkentette. Az antitestkóktél ugyancsak csökkentette a fertőzöttek gyógyulási idejét és a vírusterhelést a placebóval szemben [95]. Mindezek alapján 2021 augusztusában az FDA EUA engedélyt adott ezen kombináció PEP alkalmazására [96].

A BLAZE-2 III. fázisú vizsgálatba idősothtonok lakóit és személyzetét vonták be akkor, amikor az intézményben COVID-19 járvány tört ki. Összesen 1175 személyt vontak be olyan intézményekből, ahol már legalább egy igazolt COVID-19 eset volt. A kiinduláskor PCVR-negatív személyek vagy egyszeri 4200 mg bamlanivimab infúziót vagy placebót kaptak. Az elsődleges végpont PCR+ SARS-CoV-2 fertőzés kiala-

kulása volt, illetve a fertőzés igazolását követő 21 napon belül kialakuló tünetes betegség. A placebohoz képest (15,2%) a bamlanivimab után szignifikánsan alacsonyabb volt a fertőzés gyakorisága (8,5%). Öt haláleset történt, mind a placebo-csoportban. A mellékhatások aránya hasonló volt a két csoportban [97]. A BLAZE-2 vizsgálat eredményei alapján az FDA 2021 szeptemberében a bamlanivimab-etesivimab koktélra EUA engedélyt adott PEP alkalmazásra [98].

Mindezek alapján a kétféle antitest-kombináció PEP céljából azoknak a felnőtteknek és 12 év feletti, legalább 40 kg testtömegű gyermekeknek adható, akiknél a súlyos COVID-19 kialakulásának rizikója magas, akik nincsenek teljesen vakcinálva, vagy akiknél nem várható, hogy a teljes oltási sor megfelelő immunválaszt vált ki (immunkompromittált személyek), és akik SARS-CoV-2 vírussal fertőzött személy közvetlen kontaktjai, vagy kontaktjai lehetnek azáltal, hogy közös intézményben (pl. idősotthon, börtön) élnek. Az ajánlások kiemelik, hogy az antitestkoktélok nem helyettesítik a védőoltást [96, 98].

Az AZD7442 antitestkoktéllal PEP-indikációban korábban folytatott STORM CHASER vizsgálatba nem vakcinált felnőtteket vontak be, akik az elmúlt 8 napban kontaktusba kerültek fertőzött személlyel. Az AZD7442 33%-kal csökkentette a tünetes COVID-19 kialakulásának esélyét a placebohoz képest, de a különbség nem volt szignifikáns [99]. PrEP indikációban jelenleg fut a III. fázisú PROVENT vizsgálat. A szer 77%-kal csökkentette a tünetes betegség kialakulását a placebohoz képest. Összesen 5197 személyt randomizáltak 2:1 arányban, akik egyszeri 300 mg AZD7442-t vagy placebót kaptak. Az elsődleges végpont a beadást követő 183. napot megelőzően fellépő első SARS-CoV-2 PCR+, tüneteket okozó megbetegedés volt. A vizsgálat résztvevőit 15 hónapig követték. A résztvevők SARS-CoV-2 szerológiai tesztje negatív volt, és megfeleltek a PrEP fent ismertetett feltételeinek. A bevont személyek 43%-a 60 éves vagy annál idősebb volt és több mint háromnegyedüknél a SARS-CoV-2 fertőzés fokozott kockázata állt fenn. Az antitestkoktél jól tolerálható volt, és az előzetes elemzések azt mutatják, hogy a mellékhatások kiegyensúlyozott arányban fordultak elő a placebo- és az AZD7442-csoportok között [86]. Ezek alapján a későbbiekben lehetővé válhat olyan betegcsoportok megelőző kezelése, akik vakcinációban nem részesíthetők, vagy akiknél az oltást követően nem kielégítő a kialakuló immunválasz alapbetegségük vagy az alkalmazott terápia miatt.

Az antitestek biztonságossága

A két törzskönyvezett antitestkoktél esetében a klinikai vizsgálatokban a kezeléssel összefüggő mellékhatások aránya megegyezett a placebóval. A tanulmányokban a leggyakoribb mellékhatások a hányinger, hasmenés, szédülés, hányás és fejfájás voltak [67, 71]. A REGEN-COV esetében 1%-ban észleltek közepsúlyos vagy súlyos infúziós reakciót 4 napon belül [67]. A BLAZE-1 vizsgálat II. fázisú szakaszában bamla-

nivimab monoterápia mellett 1,9%-ban, a kombináció esetén 1,8%-ban észleltek enyhe infúziós reakciót [71]. Az ún. antitestfüggő stimuláció (antibody-dependent enhancement, ADE) jelenségét az *in vitro* vizsgálatokban egyik monoklonális antitest esetében sem észlelték [53, 98]. A klinikai vizsgálatokban sem volt ennek nyilvánvaló jele [53, 67, 71].

IRODALOM

- [1] Szekanecz Z, Bálint P, Balog A, Czirják L, Géher P, Kovács L, Kumánovics G, Nagy Gy, Rákóczi É, Szamosi Sz, Szűcs G, Constantin T: A COVID-19 fertőzés immunológiai és reumatológiai vonatkozásai. *Immunol Szemle* 2020, 12(2): 5-17.
- [2] Siddiqi HK, Mehra MR: COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant* 2020, 39(5): 405-407.
- [3] Szekanecz Z, Bálint P, Balog A, Barta Zs, Czirják L, Géher P, Kovács L, Kumánovics G, Nagy Gy, Rákóczi É, Szamosi Sz, Szűcs G, Vályi-Nagy I, Várkonyi I, Constantin T: COVID-19: a citokinviharon innen és túl... *Immunol Szemle* 2020, 12(4): 5-17.
- [4] Szekanecz Z, Bogos K, Constantin T, Fulesdi B, Muller V, Rakoczi E, Varkonyi I, Valyi-Nagy I: Antivirális és gyulladáscsökkentő kezelési lehetőségek COVID-19-ben. *Orv Hetil* 2021, 162(17): 643-651.
- [5] Szekanecz Z, Valyi-Nagy I: Posztakut COVID-19 szindróma. *Orv Hetil* 2021, 162 (27): 1067-1078.
- [6] Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C: Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020, 383 (18): 1757-1766.
- [7] Gierer S, Bertram S, Kaup F, Wrensch F, Heurich A, Kramer-Kuhl A, Welsch K, Winkler M, Meyer B, Drosten C et al: The spike protein of the emerging betacoronavirus EMC uses a novel coronavirus receptor for entry, can be activated by TMPRSS2, and is targeted by neutralizing antibodies. *J Virol* 2013, 87(10): 5502-5511.
- [8] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A et al: SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020.
- [9] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X et al: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020, 395(10223): 497-506.
- [10] Xu X, Gao X: Immunological responses against SARS-coronavirus infection in humans. *Cell Mol Immunol* 2004, 1(2): 119-122.
- [11] Liu Q, Zhou YH, Yang ZQ: The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy. *Cell Mol Immunol* 2016, 13(1): 3-10.
- [12] Obitsu S, Ahmed N, Nishitsuji H, Hasegawa A, Nakahama K, Morita I, Nishigaki K, Hayashi T, Masuda T, Kannagi M: Potential enhancement of osteoclastogenesis by severe acute respiratory syndrome coronavirus 3a/X1 protein. *Arch Virol* 2009, 154(9): 1457-1464.
- [13] Dosch SF, Mahajan SD, Collins AR: SARS coronavirus spike protein-induced innate immune response occurs via activation of the NF-kappaB pathway in human monocyte macrophages *in vitro*. *Virus Res* 2009, 142(1-2): 19-27.
- [14] Yoshikawa T, Hill T, Li K, Peters CJ, Tseng CT: Severe acute res-

- piratory syndrome (SARS) coronavirus-induced lung epithelial cytokines exacerbate SARS pathogenesis by modulating intrinsic functions of monocyte-derived macrophages and dendritic cells. *J Virol* 2009, 83(7): 3039-3048.
- [15] Diao B, Wang C, Tan C, , Chen X, Liu Y, Ning L, Chen L, Li M, Liu Y, Wang G, Yuan Z, Feng Z, Wu Y, Chen Y: Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *MedRxiv* 2020:2020.2002.2018.20024364.
- [16] Wan S, Yi Q, Fan S, Lu J, Zhang X, Guo L, Lang C, Xiao Q, Xiao K, Yi Z, Qiang M, Xiang J, Zhang B, Chen Y: Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *MedRxiv* 2020:2020.2002.2010.20021832.
- [17] Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, Pan P, Wang W, Hu D, Liu X et al: Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol* 2020, 92(4): 424-432.
- [18] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC et al: Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020.
- [19] Zinserling VA, Semenova NY, Markov AG, Rybalchenko OV, Wang J, Rodionov RN, Bornstein SR: Inflammatory Cell Infiltration of Adrenals in COVID-19. *Horm Metab Res* 2020, 52(9): 639-641.
- [20] Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, Cattalini M, Greenbaum A, Kanduc D, Alijotas-Reig J, Zinserling V, Semenova N, Amital H et al: Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2020, 19(8): 102597.
- [21] Fujinami RS, von Herrath MG, Christen U, Whitton JL: Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease. *Clin Microbiol Rev* 2006, 19(1): 80-94.
- [22] Kanduc D, Shoenfeld Y: On the molecular determinants of the SARS-CoV-2 attack. *Clin Immunol* 2020, 215: 108426.
- [23] Szekanecz Z, Szamosi Sz, Szűcs G: Autoimmun, autoinflammatorikus és immunmediált inflammatorikus betegségek: átfedések és különbségek. *Immunol Szemle* 2019, 11(4): 4-14.
- [24] Bhaskar S, Sinha A, Banach M, Mittoo S, Weissert R, Kass JS, Rajagopal S, Pai AR, Kutty S: Cytokine Storm in COVID-19-Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front Immunol* 2020, 11: 1648.
- [25] Hu B, Huang S, Yin L: The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol* 2020.
- [26] Garvin MR, Alvarez C, Miller JI, Prates ET, Walker AM, Amos BK, Mast AE, Justice A, Aronow B, Jacobson D: A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *eLife* 2020, Epub 2020 Jul 8.
- [27] Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A et al: Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020, 383(2): 120-128.
- [28] Merrill JT, Erkan D, Winakur J, James JA: Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. *Nat Rev Rheumatol* 2020, 16(10): 581-589.
- [29] Sinkovits G, Mezo B, Reti M, Muller V, Ivanyi Z, Gal J, Gopcsa L, Remenyi P, Szathmary B, Lakatos B et al: Complement Overactivation and Consumption Predicts In-Hospital Mortality in SARS-CoV-2 Infection. *Front Immunol* 2021, 12: 663187.
- [30] Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, Hlh Across Speciality Collaboration UK: COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020, 395(10229): 1033-1034.
- [31] Szekanecz Z, Bálint P, Balog A, Czirják L, Géher P, Kovács L, Kumánovics G, Nagy G, Rákóczi É, Szamosi S, Szűcs G, Constantin T: A COVID-19 immunológiai és reumatológiai vonatkozásai. *Immunol Szemle* 2020, 12(2): 5-17.
- [32] Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, Cook JR, Nordvig AS, Shalev D, Sehwat TS et al: Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021, 27(4): 601-615.
- [33] Lindner D, Fitzek A, Brauning H, Aleshcheva G, Edler C, Meissner K, Scherschel K, Kirchof P, Escher F, Schultheiss HP et al: Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol* 2020, 5(11): 1281-1285.
- [34] Desforges M, Le Coupanec A, Stodola JK, Meessen-Pinard M, Talbot PJ: Human coronaviruses: viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. *Virus Res* 2014, 194: 145-158.
- [35] Lee MH, Perl DP, Nair G, Li W, Maric D, Murray H, Dodd SJ, Koretsky AP, Watts JA, Cheung V et al: Microvascular Injury in the Brains of Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021, 384(5): 481-483.
- [36] Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, Yin H, Xiao Q, Tang Y, Qu X et al: Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *The lancet Gastroenterology & hepatology* 2020, 5(5): 434-435.
- [37] Donati Zeppa S, Agostini D, Piccoli G, Stocchi V, Sestili P: Gut Microbiota Status in COVID-19: An Unrecognized Player? *Front Cell Infect Microbiol* 2020, 10: 576551.
- [38] Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, Morley AJ, Viner J, Attwood M, Noel A, Gunning S, Hatrick J, Hamilton S et al: Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax* 2020.
- [39] Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, Kang L, Guo L, Liu M, Zhou X et al: 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021, 397(10270): 220-232.
- [40] Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, Yi F, Yang HC, Fogo AB, Nie X et al: Renal histopathological analysis of 26 post-mortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 2020, 98(1): 219-227.
- [41] Gentile S, Strollo F, Mambro A, Ceriello A: COVID-19, ketoacidosis and new-onset diabetes: Are there possible cause and effect relationships among them? *Diabetes, obesity & metabolism* 2020, 22(12): 2507-2508.
- [42] Behring E, Kitasato S: Über das Zustandenkommen der Diphtherie-immunität und der Tetanus-immunität bei Thieren. *Dtsch Med Wochenschr* 1890, 28: 1321-1332.
- [43] Llewelyn MB, Hawkins RE, Russell SJ: Discovery of antibodies. *BMJ* 1992, 305(6864): 1269-1272.
- [44] Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, Makki S, Rooney KD, Nguyen-Van-Tam JS, Beck CR et al: The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis* 2015, 211(1): 80-90.

- [45] Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, DeKosky BJ: Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nat Microbiol* 2020, 5(10): 1185-1191.
- [46] Iwasaki A, Yang Y: The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol* 2020, 20(6): 339-341.
- [47] US Food and Drug Administration. Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma. <https://www.fdagov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-applications-inds-cber-regulated-products/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma> 2020, Epub 2021 Feb 11.
- [48] Cheng Y, Wong R, Soo YO, Wong WS, Lee CK, Ng MH, Chan P, Wong KC, Leung CB, Cheng G: Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005, 24(1): 44-46.
- [49] Joyner MJ, Carter RE, Senefeld JW, Klassen SA, Mills JR, Johnson PW, Theel ES, Wiggins CC, Bruno KA, Klompas AM et al: Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19. *N Engl J Med* 2021.
- [50] Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, Sachais BS, Shaz B, Winters JL, van Buskirk C, Grossman BJ, Joyner M, Henderson JP et al: Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest* 2020.
- [51] Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, Zhou M, Chen L, Meng S, Hu Y et al: Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020, 117(17):9490-9496.
- [52] Libster R, Perez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, Esteban I, Caballero MT, Wood C, Berrueta M et al: Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med* 2021.
- [53] Taylor PC, Adams AC, Hufford MM, de la Torre I, Winthrop K, Gottlieb RL: Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nat Rev Immunol* 2021, 21(6): 382-393.
- [54] Simonovich VA, Burgos Prax LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vazquez C, Savoy N, Giunta DH, Perez LG, Sanchez MDL et al: A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med* 2021, 384(7): 619-629.
- [55] Pecetta S, Finco O, Seubert A: Quantum leap of monoclonal antibody (mAb) discovery and development in the COVID-19 era. *Semin Immunol* 2020, 50: 101427.
- [56] Group RC: Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021, 397(10289): 2049-2059.
- [57] Alunno A, Najm A, Machado PM, Bertheussen H, Burmester GR, Carubbi F, De Marco G, Giacomelli R, Hermine O, Isaacs JD et al: EULAR points to consider on pathophysiology and use of immunomodulatory therapies in COVID-19. *Ann Rheum Dis* 2021.
- [58] Renn A, Fu Y, Hu X, Hall MD, Simeonov A: Fruitful Neutralizing Antibody Pipeline Brings Hope To Defeat SARS-Cov-2. *Trends Pharmacol Sci* 2020, 41(11): 815-829.
- [59] Wu Y, Wang F, Shen C, Peng W, Li D, Zhao C, Li Z, Li S, Bi Y, Yang Y et al: A noncompeting pair of human neutralizing antibodies block COVID-19 virus binding to its receptor ACE2. *Science* 2020, 368(6496): 1274-1278.
- [60] Baum A, Fulton BO, Wloga E, Copin R, Pascal KE, Russo V, Giordano S, Lanza K, Negron N, Ni M et al: Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. *Science* 2020, 369(6506): 1014-1018.
- [61] Crowe JE, Jr., Firestone CY, Murphy BR: Passively acquired antibodies suppress humoral but not cell-mediated immunity in mice immunized with live attenuated respiratory syncytial virus vaccines. *J Immunol* 2001, 167(7): 3910-3918.
- [62] Liu Z, VanBlargan LA, Bloyet LM, Rothlauf PW, Chen RE, Stumpf S, Zhao H, Errico JM, Theel ES, Liebeskind MJ et al: Identification of SARS-CoV-2 spike mutations that attenuate monoclonal and serum antibody neutralization. *Cell Host Microbe* 2021, 29(3): 477-488 e474.
- [63] Wang P, Wang M, Yu J, Cerutti G, Nair MS, Huang Y, Kwong PD, Shapiro L, Ho DD: Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variant P.1 to Antibody Neutralization. *bioRxiv* 2021, <https://doi.org/10.1101/2021.03.01.433466>.
- [64] Baum A, Ajithdoss D, Copin R, Zhou A, Lanza K, Negron N, Ni M, Wei Y, Mohammadi K, Musser B et al: REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. *Science* 2020, 370(6520): 1110-1115.
- [65] Copin R, Baum A, Wloga E, Pascal KE, Giordano S, Fulton BO, Zhou A, Negron N, Lanza K, Chan N et al: The monoclonal antibody combination REGEN-COV protects against SARS-CoV-2 mutational escape in preclinical and human studies. *Cell* 2021, 184(15): 3949-3961 e3911.
- [66] Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Monoclonal Antibodies for Treatment of COVID-19. <https://www.fdagov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19> 2020, Epub 2020 Nov 21.
- [67] Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhoore R, Xiao J, Hooper AT, Hamilton JD, Musser BJ et al: REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021.
- [68] EMA receives application for marketing authorisation for Ronapreve (casirivimab/imdevimab) for treatment and prevention of COVID-19. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-receives-application-marketing-authorisation-ronapreve-casirivimab-imdevimab-treatment> 2021, Epub 2021 Oct 11.
- [69] Jones BE, Brown-Augsburger PL, Corbett KS, Westendorf K, Davies J, Cujec TP, Wiethoff CM, Blackburne JL, Heinz BA, Foster D et al: The neutralizing antibody, LY-CoV555, protects against SARS-CoV-2 infection in nonhuman primates. *Sci Transl Med* 2021, 13(593).
- [70] Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Monoclonal Antibodies for Treatment of COVID-19. <https://www.fdagov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19-0> 2021, Epub 2021 Feb 9.
- [71] Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, Huhn G, Cardona J, Mocherla B, Stosor V 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, 325(7): 632-644.
- [72] Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, Huhn G, Cardona J, Mocherla B, Stosor V et al: SARS-CoV-2 Neutra-

- lizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021, 384(3): 229-237.
- [73] Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Monoclonal Antibody for Treatment of COVID-19. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibody-treatment-covid-19> 2020, Epub 2020 Nov 9.
- [74] Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Monoclonal Antibody Bamlanivimab. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-monoclonal-antibody-bamlanivimab> 2021, Epub 2021 Apr 16.
- [75] EMA issues advice on use of antibody combination (bamlanivimab / etesevimab). <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-antibody-combination-bamlanivimab-etesevimab> 2021, Epub 2021 Mar 5.
- [76] A Celltrion antitestfejlesztési platformja segítségével CT-P59-et tartalmazó, célzott neutralizálóantitest-kóktállal való kezelést fejleszt ki a COVID-19 variánsok terjedése elleni védekezés céljára. <https://www.businesswire.com/news/home/20210212005291/hu> 2021, Epub 2021 Feb 12.
- [77] Kim JY, Jang YR, Hong JH, Jung JG, Park JH, Streinu-Cercel A, Streinu-Cercel A, Sandulescu O, Lee SJ, Kim SH et al: Safety, Virologic Efficacy, and Pharmacokinetics of CT-P59, a Neutralizing Monoclonal Antibody Against SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Protein: Two Randomized, Placebo-Controlled, Phase I Studies in Healthy Individuals and Patients With Mild SARS-CoV-2 Infection. *Clin Ther* 2021.
- [78] Ryu DK, Kang B, Noh H, Woo SJ, Lee MH, Nuijten PM, Kim JI, Seo JM, Kim C, Kim M et al: The in vitro and in vivo efficacy of CT-P59 against Gamma, Delta and its associated variants of SARS-CoV-2. *Biochem Biophys Res Commun* 2021, 578:91-96.
- [79] Ryu DK, Song R, Kim M, Kim YI, Kim C, Kim JI, Kwon KS, Tijssma AS, Nuijten PM, van Baalen CA et al: Therapeutic effect of CT-P59 against SARS-CoV-2 South African variant. *Biochem Biophys Res Commun* 2021, 566: 135-140.
- [80] EMA issues advice on use of regdanvimab for treating COVID-19. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-regdanvimab-treating-covid-19> 2021, Epub 2021 Mar 26.
- [81] COVID-19: EMA recommends authorisation of two monoclonal antibody medicines <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-ema-recommends-authorisation-two-monoclonal-antibody-medicines> 2021, Epub 2021 Nov 11.
- [82] Cathcart A, Havenar-Daughton C, Lempp FA, Ma D, Schmid MA, Agostini ML, Guarino B, Dilulio J, Rosen LE, Tucker H, Dillen J, Subramanian S, Sloan B, Bianchi S, Pinto D, Saliba C, Wojcechowsky JA, Noack J, Zhou J, Kaiser H, Chase A, Montiel-Ruiz M, Dellota Jr E, Park A, Spreafico R, Sahakyan A, lauron EJ, Czudnochowski N, Cameron E, Ledoux S, Werts A, Colas C, Soriaga L, Telenti A, Purcell LA, Hwang S, Snell G, Virgin HW, Corti D, Hebnér CM: The dual function monoclonal antibodies VIR-7831 and VIR-7832 demonstrate potent in vitro and in vivo activity against SARS-CoV-2. *BioRxiv* 2021, Epub 2021 Sep 30.
- [83] Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR, Sarkis E, Solis J, Zheng H, Scott N et al: Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med* 2021.
- [84] EMA issues advice on use of sotrovimab (VIR-7831) for treating COVID-19. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-sotrovimab-vir-7831-treating-covid-19> 2021, Epub 2021 May 21.
- [85] Emergency Use Authorization (EUA) for the Treatment of COVID-19. https://www.sotrovimab.com/content/dam/cf-pharma/hcp-sotrovimab-phase2/en_US/sotrovimab-fda-letter-of-authorization.pdf 2021, Epub 2021 Oct 8.
- [86] AZD7442 PROVENT Phase III prophylaxis trial met primary endpoint in preventing COVID-19. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/azd7442-prophylaxis-trial-met-primary-endpoint.html> 2021, Epub 2021 Aug 20.
- [87] Loo Y-M, McTamney PM, Arends RH, Gasser Jr RA, Abram ME, Aksyuk A, Diallo S, Flores DJ, Kelly EJ, Ren K, Roque R, Rosenthal K, Streicher K, Tuffy KM, Bond NJ, Cornwell O, Bouquet J, Cheng LI, Dunyak J, Huang Y, Rosenbaum AI, Andreasen H, Carnahan RH, Crowe Jr JE, Kuehne AI, Herbert AS, Dye JM, Bright H, Kallewaard NL, Pangalos MN, Esser MT, AZD7442 demonstrates prophylactic and therapeutic efficacy in non-human primates and extended half-life in humans. *medRxiv* 2021, Epub 2021 Aug 26.
- [88] Dong J, Zost SJ, Greaney AJ, Starr TN, Dingens AS, Chen EC, Chen RE, Case JB, Sutton RE, Gilchuk P et al: Genetic and structural basis for SARS-CoV-2 variant neutralization by a two-antibody cocktail. *Nat Microbiol* 2021, 6(10): 1233-1244.
- [89] Bii Biosciences files application for EUA for BR11-196/BR11-198 therapy in US. <https://www.pharmaceutical-business-review.com/news/bii-biosciences-eua-brii-196-brii-198-therapy/> 2021, Epub 2021 Oct 11.
- [90] COVID-19 Biologics Tracker. <https://www.antibodysociety.org/covid-19-biologics-tracker/> 2021, Epub 2021 Apr 26.
- [91] Regeneron Pharmaceuticals Inc. REGN- COV2 independent data monitoring committee recommends holding enrollment in hospitalized patients with high oxygen requirements and continuing enrollment in patients with low or no oxygen requirements. <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regn-cov2-independent-data-monitoring-committee-recommends> 2020, Epub 2020 Oct 30.
- [92] Regeneron Pharmaceuticals Inc. Regeneron announces encouraging initial data from COVID-19 antibody cocktail trial in hospitalized patients on low-flow oxygen. <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-announces-encouraging-initial-data-covid-19-antibody> 2020, Epub 2020 Dec 29.
- [93] Regeneron Pharmaceuticals Inc. RECOVERY Trial Data Monitoring Committee recommends continuing evaluation of REGN-COV2 in all hospitalized patients. <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/recovery-trial-data-monitoring-committee-recommends-continuing> 2020, Epub 2020 Nov 5.
- [94] Group A-TL-CS, Lundgren JD, Grund B, Barkauskas CE, Holland TL, Gottlieb RL, Sandkovsky U, Brown SM, Knowlton KU, Self WH et al: A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021, 384(10): 905-914.
- [95] O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, Isa F, Chan KC, Sarkar N, Bar KJ, Barnabas RV, Barouch DH, Cohen MS et al: Subcuta-

- neous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. *N Engl J Med* 2021, 385(13): 1184-1195.
- [96] FDA authorizes REGEN-COV monoclonal antibody therapy for post-exposure prophylaxis (prevention) for COVID-19. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-authorizes-regen-cov-monoclonal-antibody-therapy-post-exposure-prophylaxis-prevention-covid-19> 2021, Epub 2021 Aug 10.
- [97] Cohen MS, Nirula A, Mulligan MJ, Novak RM, Marovich M, Yen C, Stermer A, Mayer SM, Wohl D, Brengle B et al: Effect of Bamlanivimab vs Placebo on Incidence of COVID-19 Among Residents and Staff of Skilled Nursing and Assisted Living Facilities: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021, 326(1): 46-55.
- [98] FDA authorizes bamlanivimab and etesevimab monoclonal antibody therapy for post-exposure prophylaxis (prevention) for COVID-19. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-authorizes-bamlanivimab-and-etesevimab-monoclonal-antibody-therapy-post-exposure-prophylaxis> 2021, Epub 2021 Sep 16.
- [99] Update on AZD7442 STORM CHASER trial in post-exposure prevention of symptomatic COVID-19. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/update-on-azd7442-storm-chaser-trial.html> 2021, Epub 2021 Jun 15.

(Dr. Szekanecz Zoltán, Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, Debrecen, Nagyerdei krt. 98., e-mail: szekanecz.zoltan@med.unideb.hu)