

COVID-19-Therapie bei immunsupprimierten Patientinnen und Patienten – Erfahrungen von einer gastroenterologisch geführten Infektionsstation

Johannes Lehmann¹ · Jürgen Rissland² · Marcin Krawczyk¹ · Robert Holz¹

¹ Klinik für Innere Medizin II (Gastroenterologie und Endokrinologie), Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Deutschland

² Institut für Virologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Deutschland

Seit Beginn der COVID-19-Pandemie verzeichnen wir aktuell im Saarland, wie auch deutschlandweit, die höchste 7-Tage-Inzidenz. Diese liegt für das Saarland zum Verfassungszeitpunkt dieses Artikels bei 2232 (Robert Koch-Institut: COVID-19-Dashboard, 30.03.2022; 3:24 Uhr). Während gegen Ende 2021 die Zahl der hospitalisierten Fälle rückläufig war, kam es zwischen der Kalenderwoche 2 und 6 2022 zu einem erneuten Anstieg, insbesondere in den höheren Altersgruppen (60–79 Jährige, 80+ Jährige). Die Zahl der intensivmedizinisch behandelten COVID-19-Patient*innen verbleibt jedoch auf einem vergleichsweise niedrigen Niveau. Im zweiten Halbjahr 2021 war in Deutschland B.1.617.2 (Delta) über viele Wochen hinweg die dominante Variante, wobei ab dem Jahreswechsel B.1.1.529 (Omikron) die Führung übernahm. Aktuell ist die Omikron-Variante für mehr als 99 % der Neuinfektionen verantwortlich [1].

Obwohl die Omikron- im Vergleich zur Delta-Variante zu weniger Krankenhauseinweisungen führt, stellt die vergleichsweise hohe Übertragbarkeit ein großes Problem dar [2, 3]. Des Weiteren wird eine vermehrte Zahl an asymptomatischen (Über-)Trägern beobachtet [4]. Diese Eigenschaften der Omikron-Variante prägen nun auch den Klinikalltag auf unserer Infektionsstation, welche wir seit Beginn der Pandemie betreuen: Weniger stehen nun die Patienten mit hohem Sauerstoffbedarf im Vordergrund, als vielmehr die oligosymptomatischen mit weiteren internistischen Krankheitsbildern. Ein besonderes Patientenkollektiv stellen hierbei immunsupprimierte Patientinnen und Patienten dar, welche aufgrund ihrer Grunderkrankungen oder ihrer immunsuppressiven Therapie ein erhöhtes Risiko aufweisen, einen schweren Verlauf zu entwickeln. Insofern noch keine Intensivtherapie notwendig ist, erfolgt die Behandlung dieser Patienten über unsere Abteilung, wobei eine enge Absprache mit den behandelnden internistischen Kliniken und der Virologie besteht. Aufgrund des geringeren Impf-



GARPS

Gastroenterologische Arbeitsgemeinschaft
Rheinland-Pfalz / Saarland

Gastroenterologische Arbeitsgemeinschaft Rheinland-Pfalz/Saarland (GARPS)

Kastanienweg 4
67146 Deidesheim
Tel. 06326/962887
www.garps.de

Redaktion V. i. S. d. P.

Prof. Dr. P. Galle
I. Medizinische Klinik und Poliklinik
Langenbeckstraße 1
55131 Mainz

Prof Dr. R. Jakobs
Medizinische Klinik C
Klinikum der Stadt Ludwigshafen
Bremserstraße 79
67063 Ludwigshafen

Prof. Dr. M. Krawczyk
Klinik für Innere Medizin II
Universitätsklinikum des Saarlandes
Kirrberger Straße 100
66421 Homburg/Saar

schutzes innerhalb dieses Patientenkollektives besitzt die frühzeitige medikamentöse Therapie der COVID-19-Erkrankung einen besonderen Stellenwert.

Zwischenzeitlich stehen uns verschiedene Präparate zur Verfügung, die in Abhängigkeit der Erkrankungsphase (Frühphase vs. Spätphase), des Sauerstoffbedarfs (Niedrigfluss vs. Hochfluss) und des Verlaufs (schnell progredient) zum Einsatz kommen. Des Weiteren spielen für die Verordnung Patientenspezifische Faktoren, wie beispielsweise Alter, Impfschutz, Stärke der Immunsuppression oder weitere Risikofaktoren eine entscheidende Rolle. Hinsichtlich der Medikamente unterscheiden wir monoklonale Antikörper (Sotrovimab, Casirivimab/Imdevimab), antiviral wirksame Substanzen (Remdesivir, Nirmatrelvir/Ritonavir, Molnupiravir) und immunmodulatorische Therapien (Dexamethason, Baricitinib, Tocilizumab) [5].

Gerade die Antikörper-Therapie und der Einsatz von antiviralen Medikamenten spielt bei der Versorgung von immunsupprimierten Patienten in der Frühphase der Erkrankung eine entscheidende Rolle, um potentiell schwere Verläufe abzuwenden. Hierbei gilt es jedoch, Patientenspezifische und Virus-Variantenspezifische Faktoren zu berücksichtigen. So wurden bei der Omikron-Variante im Vergleich zum initialen SARS-CoV-2-Stamm mehr als 30 Mutationen im „Spike Protein“ nachgewiesen. Etwa die Hälfte betrifft dabei die Rezeptor-Bindungsdomäne, die das Zielantigen der monoklonalen Antikörper darstellt. Folglich ist die Wirksamkeit der Antikörpertherapien, welche wir bei der Delta-Variante noch regelhaft einsetzten, wie Casirivimab/Imdevimab, gegenüber der Omikron-Variante deutlich reduziert. Sotrovimab stellt aktuell den

„monoklonalen Antikörper der Wahl“ dar, da eine gesicherte Wirksamkeit gegenüber der Omikron-Variante besteht [6]. In den letzten Wochen setzten auch wir dieses Präparat mehrfach auf unserer Infektionsstation ein, gerade auch bei der Behandlung mehrerer lebertransplantierten Patient*innen. Insgesamt wurde die Therapie sehr gut vertragen und bei keinem der Behandelten kam es im Verlauf zu einem schweren Verlauf. Eine schnelle Viruselimination war ebenfalls zu verzeichnen. Jedoch gibt es hinsichtlich der Sotrovimab-Therapie erste Bedenken, da der Nutzen gegenüber dem Omikron-Subtyp BA.2, welcher in KW 10 bereits 72 % der Fälle in Deutschland ausmachte [1], nicht abschließend geklärt ist. Aktuelle Daten legen sogar eine relevante Resistenz dieses Subtyps gegenüber Sotrovimab nah [7].

Zur antiviralen Behandlung in der Frühphase stehen uns aktuell die Präparate Paxlovid® (Nirmatrelvir/Ritonavir), Lagevrio® (Molnupiravir) und Veklury® (Remdesivir) zur Verfügung. Eine Therapie sollte hierbei schnellstmöglich nach Symptombeginn eingeleitet werden und erscheint bei Symptombeginn > 5 Tage (für Paxlovid®, Lagevrio®) bzw. > 7 Tage (für Veklury®) nicht mehr indiziert. All diese Präparate weisen eine Wirksamkeit gegenüber der Omikron-Variante auf [8]. Entscheidend ist bei der Verordnung, auf Patienten-spezifische Faktoren zu achten, welche möglicherweise eine Kontraindikation darstellen. So sollten alle Präparate nicht bei einer Niereninsuffizienz mit einer GFR < 30 ml/min eingesetzt werden. Auch eine schwere Leberinsuffizienz stellt eine (relative) Kontraindikation bei Paxlovid® und Lagevrio® dar. Des Weiteren sollte insbesondere bei dem Einsatz von Paxlovid® auf potentielle Medikamenteninteraktionen geachtet werden, da Ritonavir u. a. eine hohe Affinität zu verschiedenen Cytochrom-P450-Isoformen und zum P-Glykoprotein aufweist. Gerade bei Organ-transplantierten Patientinnen und Patienten kann es hierbei zu einer Erhöhung der Tacrolimus-, Everolimus- oder Ciclosporin-Spiegel kommen [9]. Folglich sind wir bezüglich dieser Therapie bei lebertransplantierten Patient*innen eher zurückhaltend und setzen primär auf die oben genannte Antikörpertherapie. Eine Interaktionsüberprüfung kann vor Therapieeinleitung, gerade bei bestehender Polypharmazie, beispielsweise mit Hilfe folgender Website durchgeführt werden: www.paxlovideducation.de/wechselwirkungen-check.

Eine Frage, die sich häufiger bei stark immunsupprimierten Patientinnen und Patienten stellt, ist, ob ein kombinierter Einsatz von monoklonalen Antikörpern und antiviral wirksamen Substanzen sinnvoll ist. Hierzu kann laut der aktuellen Stellungnahme der Fachgruppe Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin (COVRIIN), welche das Robert Koch-Institut bei Fachfragen im Management von COVID-19 Fällen berät, keine klare Empfehlung ausgesprochen werden. Die erste Wahl bleibt Sotrovimab für Patientinnen und Patienten, welche relevante Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf aufweisen. Als Einzelfallentscheidung kann lediglich eine Kombination mit Molnupiravir erwogen werden bei Patientinnen und Patienten mit „relevanter Immunsuppression, komplexem Risikoprofil und/oder prolongierter Virusausscheidung“ [10]. Bei unseren lebertransplantierten Patient*innen, mit meist bestehender Mono-Immunsuppression, hatten wir entsprechend bisher auf ein solches Regime verzichtet. Zuletzt hatten wir diese Kombination jedoch bei einem Patienten mit Zustand nach allogener Stammzelltransplantation und prolongiertem Krankheitsverlauf bei verzögerter Viruselimination eingesetzt. Un-

ter dieser Maßnahme entfieberte der Patient innerhalb von 48 h und der Ct-Wert stieg binnen weniger Tage auf > 30 an.

Abschließend soll kurz auf die Antikörperkombination Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld®) hingewiesen werden, welche seit Mitte Februar in Deutschland zur Verfügung steht. Im Gegensatz zu den oben genannten monoklonalen Antikörpern ist Evusheld® zur COVID-19-Prophylaxe vorgesehen. D. h. es kann bei Patientinnen und Patienten eingesetzt werden, welche aufgrund einer Grunderkrankung oder immunsuppressiven Therapie keine adäquate Immunantwort gegen SARS-CoV-2 aufbauen können. Interessanterweise scheint diese Antikörperkombination weiterhin eine adäquate Wirksamkeit gegen den Omikron-Subtyp BA.2 aufzuweisen [7], sodass diesem Präparat in den kommenden Monaten möglicherweise eine besondere Stellung in der Versorgung unserer immunsupprimierten Patientinnen und Patienten zukommt.

Zusammengefasst verdeutlicht die Versorgung der immunsupprimierten Patientinnen und Patienten die besondere Wichtigkeit einer engen interdisziplinären Zusammenarbeit, um eine effektive, dem neusten Kenntnisstand angepasste Therapie zu ermöglichen.

Korrespondenzadresse

Dr. Johannes Lehmann

Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum des Saarlandes
Kirrberger Str. 100, 66421 Homburg, Deutschland
Johannes.Lehmann@uks.eu

Literatur

- https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-03-24.pdf?__blob=publicationFile. Zugegriffen: 30. März 2022
- Mahase E (2021) Covid-19: Hospital admission 50-70% less likely with omicron than delta, but transmission a major concern. *Bmj (clinical Res Ed)* 375:n3151. <https://doi.org/10.1136/bmj.n3151>
- Callaway E, Leford H (2021) How bad is Omicron? What scientists know so far. *Nature* 600:197–199. <https://doi.org/10.1038/d41586-021-03614-z>
- Garrett N, Tapley A, Andriesen J et al (2022) High Rate of Asymptomatic Carriage Associated with Variant Strain Omicron. *Medrxiv : Prepr Serv Health Sci*. <https://doi.org/10.1101/2021.12.20.21268130>
- https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2022-03.pdf. Zugegriffen: 30. März 2022
- Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S et al (2022) Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Covid-19 Omicron Variant. *N Engl J Med* 386:995–998. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2119407>
- Iketani S, Liu L, Guo Y et al (2022) Antibody evasion properties of SARS-CoV-2 Omicron sublineages. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04594-4>
- Vangeel L, Chiu W, De Jonghe S et al (2022) Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. *Antivir Res* 198:105252. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2022.105252>
- https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/paxlovid-fachinformation-fachkreise.pdf;jsessionid=E89C766D3982A3489080FA33D5C3187B.intranet241?__blob=publicationFile. Zugegriffen: 30. März 2022
- https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Antivirale_Therapie_Fruehphase.pdf?__blob=publicationFile. Zugegriffen: 30. März 2022