

Schwerpunkt

Gastroenterologie 2023 · 18:122–135
<https://doi.org/10.1007/s11377-023-00681-8>
 Angenommen: 6. Februar 2023
 Online publiziert: 2. März 2023
 © The Author(s), under exclusive licence to
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2023

Redaktion

Martina Müller-Schilling, Regensburg
 Andreas Stallmach, Jena



Therapie von COVID-19 unter Berücksichtigung von Lebererkrankungen

Markus Cornberg^{1,2,3} · Christopher Dietz-Fricke²

¹ Zentrum für Individualisierte Infektionsmedizin/Centre for Individualised Infection Medicine (CiIM), Hannover, Deutschland

² Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Hannover, Deutschland

³ Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Standort Hannover-Braunschweig, Hannover, Deutschland

In diesem Beitrag

- **Allgemeine Konzepte der COVID-19-Behandlung**
- **Antivirale Therapien**
Remdesivir · Nirmatrelvir/Ritonavir · Molnupiravir · Monoklonale Antikörper
- **Immunmodulatorische/antiinflammatorische Therapien**
Kortikosteroide (z. B. Dexamethason) · Januskinase-1/2-Inhibitoren · IL-6-Rezeptor-Antagonisten
- **Antikoagulation**
- **Relevante Begleitmedikation bei chronischen Lebererkrankungen oder nach Lebertransplantation und COVID-19**
Nichtselektive β -Blocker · HBV-Nukleosid/Nukleotidanaloga · Direkt wirkende antivirale Mittel gegen HCV · Mycophenolat-Mofetil · Kalzineurininhibitoren · mTOR-Inhibitoren

Zusammenfassung

Patienten mit chronischen Lebererkrankungen (CLD), insbesondere mit Leberzirrhose, sowie immunsupprimierte Personen nach Lebertransplantation scheinen generell ein erhöhtes Infektionsrisiko zu haben, was sich in einer erhöhten Mortalität niederschlägt. Dies gilt auch für die Infektion mit „severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2“ (SARS-CoV-2), bei der insbesondere Patienten mit Leberzirrhose ein hohes Risiko für einen schweren Verlauf COVID-19 (Coronavirus-Krankheit-2019) haben. Prävention und Therapie der SARS-CoV-2-Infektion sind daher wichtige Maßnahmen, um diese gefährdete Patientengruppe vor den Folgen von COVID-19 zu schützen. Die jüngste SARS-CoV-2-Pandemie hat zu einer außergewöhnlich raschen Entwicklung von Impfstoffen, prophylaktischen und therapeutischen Antikörpern sowie zur Erprobung neuer und bereits für andere Indikationen zugelassener Arzneimittel geführt. In diesem Artikel werden die Therapiekonzepte unter besonderer Berücksichtigung von Patienten mit chronischen Lebererkrankungen und Patienten nach Lebertransplantation zusammengefasst.

Schlüsselwörter

SARS-CoV-2 · Chronische Lebererkrankung · Leberzirrhose · Lebertransplantation · Immunsuppressive Therapie

Allgemeine Konzepte der COVID-19-Behandlung

Die Pathogenese der Coronavirus-Krankheit-2019 COVID-19 wird hauptsächlich durch 2 Prozesse bestimmt. Zu Beginn des klinischen Verlaufs wird die Krankheit überwiegend durch die Replikation des „severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2“ (SARS-CoV-2) ausgelöst. Später scheint die Erkrankung durch eine dysregulierte Immun- bzw. Entzündungsreaktion verursacht zu werden, die zu Gewebeschäden führt. Ausgehend von diesem Verständnis sollten direkte antivirale Therapien die größte Wirkung haben, wenn sie so früh wie möglich im Krankheitsverlauf eingesetzt werden.

Immun- und entzündungsmodulierende Therapien sind hingegen wahrscheinlich vorteilhafter, wenn die SARS-CoV-2-Infektion bereits ein Stadium erreicht hat, das durch Gewebeschäden und Hypoxie gekennzeichnet ist (▣ **Abb. 1**). Dieser Artikel gibt einen Überblick über die aktuellen COVID-19-Behandlungsstrategien (▣ **Tab. 1**) und zeigt die derzeit empfohlenen Therapien, wobei der Schwerpunkt auf Überlegungen für Patienten mit chronischer Lebererkrankungen und Lebertransplantierte liegt.

Antivirale Therapien

Direkte antivirale Ansätze zielen darauf ab, die virale Replikation zu hemmen, in-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

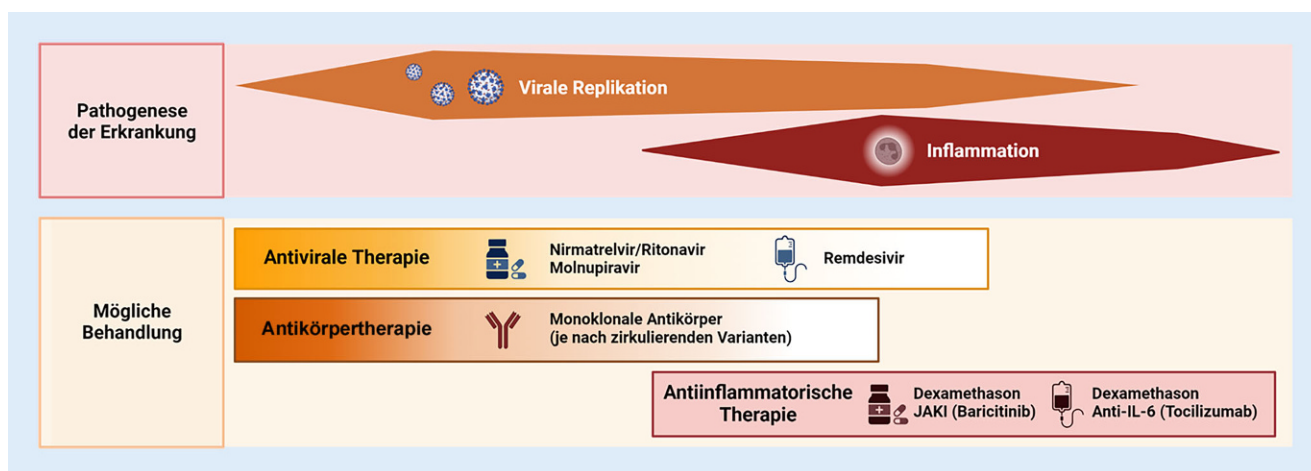


Abb. 1 ▲ Therapiekonzepte je nach Krankheitsstadium. *JAKI* Januskinaseinhibitor, *IL* Interleukin. (Abbildung adaptiert aus [1, 2]; mit freundlicher Genehmigung von Elsevier)

dem sie mit Schlüsselproteinen oder anderen für die virale Replikation notwendigen Strukturen interagieren. Virale neutralisierende monoklonale Antikörper (mAb) hingegen können die virale Replikation hemmen, indem sie durch die Interaktion mit dem SARS-CoV-2-Spikeprotein den viralen Zelleintritt verhindern. Aufgrund der Dynamik akuter Atemwegsinfektionen, bei denen die Virusreplikation bekanntermaßen in den ersten Tagen nach der Infektion am größten ist, ist das therapeutische Fenster für antivirale Ansätze im Vergleich zu immunmodulatorischen Therapien, die später im Krankheitsverlauf eingesetzt werden können, eng (■ **Abb. 1**).

Remdesivir

Remdesivir, ein Adenosinanalogen, hemmt die RNA-abhängige RNA-Polymerase (RdRp) von Coronaviren und hat in vitro und in Tiermodellen eine starke Wirkung gegen SARS-CoV-2 gezeigt [3]. In der ACTT-1-Studie, an der 1062 hospitalisierte Patienten mit COVID-19 und Anzeichen einer Infektion der unteren Atemwege teilnahmen, erholten sich die Patienten, die 10 Tage lang Remdesivir erhielten, schneller als diejenigen, die Placebo bekamen (mediane Erholungszeit 10 vs. 15 Tage). Die geschätzte Gesamtmortalität am Tag 29 betrug 11,4% in der Remdesivirgruppe und 15,2% in der Placebogruppe [4], wobei 5 Tage ausreichend waren [5]. Die WHO-„Solidarity“-Studie, in der mehrere vorhandene antivirale und

entzündungshemmende Medikamente untersucht wurden, zeigte jedoch keinen klinischen Nutzen von Remdesivir im Vergleich zur Standardbehandlung [6]. Andere klinische Beobachtungsdaten wiederum deuten darauf hin, dass Remdesivir das Überleben von COVID-19-Patienten verbessert [7]. Diese widersprüchlichen Ergebnisse sind höchstwahrscheinlich auf den unterschiedlichen Zeitpunkt des Beginns der Remdesivirbehandlung zurückzuführen.

» Antivirale Therapien müssen in der Frühphase der SARS-CoV-2 Infektion verabreicht werden

Antivirale Therapien müssen in der Frühphase der Infektion verabreicht werden, wenn die Patienten asymptomatisch sind oder nur leichte Symptome aufweisen (■ **Abb. 1**). Groß angelegte Auswertungen elektronischer Gesundheitsdaten lassen vermuten, dass Remdesivir bei schwerer erkrankten Patienten mit COVID-19 wahrscheinlich keinen Nutzen bringt [8]. Dies wurde durch die DisCoVeRy-Studie bestätigt, die keinen klinischen Nutzen von Remdesivir bei hospitalisierten Patienten zeigte, die Sauerstoffunterstützung benötigten und mehr als 7 Tage symptomatisch waren [9]. Im Gegensatz dazu zeigte die PINETREE-Studie, dass eine frühzeitige Einführung einer 3-tägigen Behandlung mit Remdesivir bei nichthospitalisierten Hochrisikopatienten mit Symptomen von weniger als 7 Tagen im Vergleich zu Pla-

cebo zu einem um 87% geringeren Risiko einer Hospitalisierung oder eines Todes führte [10]. Der Einsatz von Remdesivir als präventive Behandlung zum Schutz vor schweren Verläufen im ambulanten Bereich ist jedoch durch die Notwendigkeit einer intravenösen Verabreichung eingeschränkt. Obwohl in präklinischen Untersuchungen reversible Erhöhungen der Alanin-Aminotransferase (ALT) mit Remdesivir nachgewiesen wurden, zeigte seine Anwendung in kontrollierten Studien im Vergleich zu Placebo keine signifikanten ALT-Erhöhungen (4% gegenüber 5,9%; [4]). Allerdings wurden in den meisten Studien Patienten mit einem ALT-Ausgangswert >5fach des oberen Normwerts ausgeschlossen. Fallberichte zeigen, dass Remdesivir bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose (Child-Pugh-C; [11]) sowie bei Patienten mit sehr hohen Transaminasen (>20fach; [12]) sicher war.

» Bei der Gabe von Remdesivir zeigen sich keine besonderen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Es gibt allerdings auch Fallberichte, die Remdesivir mit der Entwicklung eines akuten Leberversagens in Verbindung gebracht haben [13], wobei sicherlich hier auch andere Gründe berücksichtigt werden müssen. Bei der Gabe von Remdesivir sind keine besonderen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten,

Tab. 1 Übersicht über die empfohlenen Therapien bei Infektionen SARS-CoV-2 durch „severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2“ (SARS-CoV-2). (Adaptiert nach [1])		
Medikation und Dosis	Indikation	Wichtige Anmerkungen und Überlegungen für Patienten mit chronischen Lebererkrankungen und Personen nach Lebertransplantation (LT)
<i>Antivirale Therapien</i>		
<i>Remdesivir</i> (Veklury, Gilead, München, Deutschland) 200 mg an Tag 1, gefolgt von 100 mg an Tag 2 und 3 (intravenös)	Prävention von schwerem COVID-19 bei Risikopatienten (innerhalb von 7 Tagen nach Auftreten der Symptome)	Überwachung der Leberparameter, eGFR; Anwendung bei Patienten mit einer eGFR von < 30 nur, wenn der potenzielle Nutzen die Risiken überwiegt. Es wird keine signifikante DDI erwartet
<i>Nirmatrelvir/Ritonavir</i> (Paxlovid, Pfizer, New York, NY, USA) 300 mg (2 Tabletten)/100 mg (1 Tablette) 2-mal täglich für 5 Tage (per os)	Prävention von schwerem COVID-19 bei Risikopatienten (innerhalb von 5 Tagen nach Auftreten der Symptome)	Überwachung von Leberparametern und eGFR, nicht empfohlen bei fortgeschrittener Zirrhose, Vorsicht bei LT aufgrund von DDI
<i>Molnupiravir</i> (Lagevrio, MSD Sharp & Dohme, München Deutschland) 800 mg (4 Tabletten) 2-mal täglich für 5 Tage (per os)	Prävention von schwerem COVID-19 bei Risikopatienten (innerhalb von 5 Tagen nach Auftreten der Symptome)	Kontraindiziert in der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Es wird keine signifikante DDI erwartet. Überwachung der Leberparameter, eGFR
<i>Monoklonale Antikörper</i> z. B. <i>Sotrovimab</i> (Xevudy, GlaxoSmithKline, Middlesex, Vereinigtes Königreich) 500 mg (intravenös) <i>Bebtelovimab</i> 175 mg (intravenös) <i>Tixagevimab/Cilgavimab</i> (Evusheld, AstraZeneca Södertälje Schweden) 150 mg/150 mg (Präexpositionsprophylaxe) oder 300 mg/300 mg (Behandlung; intramuskulär)	Prävention von schwerem COVID-19 bei Risikopatienten (nicht geimpfte Personen oder Personen ohne nachweisbare serologische Reaktion auf die Impfung) Behandlung innerhalb von 72 h, aber nicht länger als 7 Tage nach Auftreten der Symptome (Postexpositionsprophylaxe). Die Empfehlungen beruhen auf dem derzeitigen Kenntnisstand über die In-vitro-Aktivitäten der verfügbaren mAb gegen die zirkulierenden SARS-CoV-2-Varianten und -Subvarianten	Überwachung von Überempfindlichkeitsreaktionen Berücksichtigung der aktuell zirkulierenden SARS-CoV-2-Varianten wichtig (die derzeitigen mAb sind gegen die meisten aktuell vorherrschenden Varianten wenig oder gar nicht wirksam). Eine serologische (Antikörper-)Untersuchung ist bei immungeschwächten Patienten nicht erforderlich
<i>Immunmodulatorische/antiinflammatorische Therapien</i>		
<i>Dexamethason</i> 6 mg Dexamethason für 10 Tage (per os oder intravenös)	Behandlung von COVID-19 WHO ≥ 5 (Sauerstoffbedarf)	Überwachung der Leberparameter, HBsAg/Anti-HBc-Test, prophylaktische NA wenn HBsAg-positiv, Anpassung der Immunsuppression bei LT
<i>Januskinase-1/2-Hemmer</i> <i>Baricitinib</i> (Olumiant, Eli Lilly, Bad Homburg, Deutschland) 4 mg pro Tag für 14 Tage (per os)	COVID-19 WHO ≥ 5 (Sauerstoffbedarf) zusätzlich zu Dexamethason	Dosisanpassung bei einer eGFR < 60, nicht empfohlen bei einer eGFR < 15 Überwachung von eGFR, Leberparametern HBsAg-/Anti-HBc-Test, prophylaktische NA wenn HBsAg-positiv, Anpassung der Immunsuppression bei LT, keine Kombination mit Anti-IL-6
<i>IL-6-Rezeptor-Antagonist Tocilizumab</i> (Actemra, Roche, Basel, Schweiz) 8 mg/kgKG (< 65 kg = 400 mg, bis zu 90 kg = 600 mg, > 90 kg = 800 mg) als Einzeldosis (intravenös)	COVID-19 WHO 6–9 (High-flow-Sauerstoffbedarf, NIV) zusätzlich zu Dexamethason	Überwachung der Leberparameter, HBsAg-/Anti-HBc-Test, prophylaktische NA wenn HBsAg-positiv, Anpassung der Immunsuppression bei LT, keine Kombination mit JAKI, kontraindiziert bei Patienten mit absoluter Neutrophilenzahl < 2000/ μ l, aktiver Tuberkulose
COVID-19 Coronavirus Disease 2019, eGFR geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, LT Lebertransplantation, DDI Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln, IL Interleukin, NA Nukleosid-/Nukleotidanalogen, JAKI Januskinaseinhibitor, mAb monoklonale Antikörper, WHO Weltgesundheitsorganisation		

sodass die Anwendung bei Personen nach Lebertransplantation im Hinblick auf Arzneimittelinteraktionen (DDI) unbedenklich ist [1]. Mutationen im Spikeprotein, die die verschiedenen Varianten und Subvarianten (u.a. Omikron) unterscheiden,

sollten die Wirksamkeit von Remdesivir als Polymeraseinhibitor nicht beeinflussen, da bei den verschiedenen Varianten die Zielproteine der Virostatika (u.a. virale RNA-abhängige RNA-Polymerase) hoch konserviert sind [14]. Diese Annahme

wurde durch Real-World-Studien, u. a. bei Organtransplantierten, bestätigt [15].

Nirmatrelvir/Ritonavir

Nirmatrelvir ist ein oraler Inhibitor der viralen Protease 3CL, der in Kombination mit Ritonavir (r), einem potenten Inhibitor von Zytochrom P450 (CYP) und P-Glykoprotein, eine perorale Applikation mit guter Bioverfügbarkeit ermöglicht [16]. In einer großen Studie mit 2246 Patienten führte die frühestmögliche Gabe von Nirmatrelvir/r innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn bei nichthospitalisierten Patienten mit leichter/moderater COVID-19-Erkrankung (ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf) und mindestens einem Risikofaktor für einen schweren Krankheitsverlauf im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Reduktion der Hospitalisierungs- und/oder Mortalitätsrate (0,8% vs. 7,0%; [17]). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung mit Nirmatrelvir/r im Vergleich zu Placebo gemeldet wurden, waren Dysgeusie (5,6% vs. 0,3%) und Durchfall (3,1% vs. 1,6%; [17]).

» Nirmatrelvir/r sollte gegen die meisten derzeit zirkulierenden COVID-19-Varianten wirksam sein

Die prospektiven Studien wurden vor dem Auftreten der Omikron-Varianten durchgeführt. In-vitro-Daten deuten jedoch darauf hin, dass Nirmatrelvir/r gegen die meisten derzeit zirkulierenden COVID-19-Varianten wirksam sein sollte [18, 19]. Inzwischen liegen auch klinische Real-World-Daten vor, die zeigen, dass ein früher Therapiebeginn bei SARS-CoV-2-Omikron-Infektion mit oralen Virostatika wie Nirmatrelvir/r mit einem besseren Outcome (geringeres Risiko für Tod, Hospitalisierung und Krankheitsprogression im Krankenhaus) verbunden ist [20–22]. Dies trifft insbesondere auf ältere Patienten zu [20]. Daher kann Nirmatrelvir/r innerhalb von 5 Tagen nach Auftreten der Symptome an Erwachsene mit SARS-CoV-2-Infektion verabreicht werden, die ein erhöhtes Risiko für schwere COVID-19 aufweisen.

Aufgrund der Hemmung der CYP450-Enzyme durch Ritonavir müssen bei der Anwendung von Nirmatrelvir/r zahlreiche klinisch relevante DDI berücksichtigt werden [23]. Webseiten zur Überprüfung der DDI sind verfügbar (<https://www.covid19->

[druginteractions.org/checker](https://www.covid19-druginteractions.org/checker)). Dies ist besonders wichtig für Transplantierte, da Ritonavir zu signifikanten Veränderungen der Wirkstoffspiegel immunsuppressiver Medikamente führen kann. Kliniker, die Patienten nach einer Lebertransplantation mit einer SARS-CoV-2-Infektion betreuen und eine Behandlung mit Nirmatrelvir/r beginnen, müssen die Medikamentenspiegel von Kalzineurin- und mTOR-Inhibitoren eng überwachen und Dosisanpassungen in Betracht ziehen [1, 24].

Für Patienten mit chronischen Lebererkrankungen oder Transplantatempfänger liegen bisher nur wenige systematische Daten vor. Bislang sind die berichteten ALT-Erhöhungen selten, in der Regel leicht und werden unter Nirmatrelvir/r nicht häufiger beobachtet als unter Placebo [17]. Da jedoch sowohl Nirmatrelvir als auch Ritonavir in der Leber durch das Zytochrom-P450-System (größtenteils über CYP3A4) metabolisiert werden, ist bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose Vorsicht geboten. Aufgrund der Erfahrungen mit Proteaseinhibitoren bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C sollte Nirmatrelvir/r nicht an Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose (Child-Pugh C) und nur mit Vorsicht an Patienten mit Child-Pugh-B-Zirrhose verabreicht werden, wenn keine anderen Optionen bestehen [1].

Molnupiravir

Molnupiravir ist ein oral verfügbarer antiviraler Wirkstoff, der die Häufigkeit von viralen RNA-Mutationen durch die virale RNA-abhängige RNA-Polymerase (RdRp) erhöht und die Replikation von SARS-CoV-2 in präklinischen Modellen beeinträchtigt [25]. Es hat sich gezeigt, dass Molnupiravir die Hospitalisierung und/oder Sterblichkeit bei nichthospitalisierten Patienten mit leichtem/mittlerem COVID-19 (ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf) und mindestens einem Risikofaktor für einen schweren Krankheitsverlauf im Vergleich zu Placebo signifikant reduziert (6,8% vs. 9,7%; [26]). In dieser Studie wurde die Therapie so früh wie möglich und innerhalb von 5 Tagen nach Auftreten der Symptome eingeleitet. Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Wirkungen der Behandlung waren Durch-

fall (3%), Übelkeit (2%), Schwindel (1%) und Kopfschmerzen (1%).

» Bei Molnupiravir handelt es sich um einen Polymeraseinhibitor

Da es sich bei Molnupiravir um einen Polymeraseinhibitor handelt, sollten Varianten mit Mutationen im Spikeprotein (z. B. Omikron) keinen Einfluss auf seine Wirksamkeit haben, was in vitro nachgewiesen wurde [14, 27]. Inzwischen liegen auch klinische Real-World-Daten vor, die zeigen, dass ein früher Therapiebeginn bei SARS-CoV-2-Omikron-Infektion mit Molnupiravir mit einem besseren Outcome (geringeres Risiko für Tod und Krankheitsprogression im Krankenhaus) verbunden ist [21, 22]. Molnupiravir kann daher innerhalb von 5 Tagen nach Auftreten der Symptome an Erwachsene mit SARS-CoV-2-Infektion verabreicht werden, die ein erhöhtes Risiko für schwere COVID-19-Verläufe aufweisen. Vermutlich wird der Zusatznutzen von Molnupiravir bei vollständig geimpften Personen aber gering sein, wie kürzlich in der großen Real-World-Studie PANORAMIC gezeigt wurde [28]. Diese Daten bestätigen auch noch mal, dass in einer im hohen Maß geimpften Bevölkerung mit hohem (aber nicht höchstem) Risiko für Komplikationen durch COVID-19 die Vermeidung von Krankenhausaufenthalten und Todesfällen in erster Linie durch eine umfassende Impfung erreicht wird.

» Das mutagene und teratogene Potenzial von Molnupiravir ist zu beachten

Besondere Aufmerksamkeit sollte dem mutagenen und teratogenen Potenzial von Molnupiravir gewidmet werden, weshalb die Anwendung während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Verhütung anwenden, kontraindiziert ist. Bislang gibt es keine Bedenken hinsichtlich der Verabreichung von Molnupiravir an Patienten mit Leberzirrhose und es wurden keine relevanten DDI gemeldet.

Monoklonale Antikörper

Mehrere monoklonale Antikörper (mAb) sind für die passive Immunisierung von SARS-CoV-2-infizierten Patienten zugelassen, die ein erhöhtes Risiko für eine schwere Erkrankung haben und entweder nicht geimpft sind oder eine suboptimale Immunantwort auf die COVID-19-Impfung gezeigt haben. Mehrere randomisierte placebokontrollierte Studien mit nichthospitalisierten Patienten und leichtem bis mittelschwerem COVID-19 sowie Risikofaktoren für ein Fortschreiten der Erkrankung untersuchten die Verwendung von Anti-SARS-CoV-2-mAb (z.B. Casirivimab plus Imdevimab [29], Bamlanivimab plus Etesevimab [30] oder Sotrovimab [31]). Dabei verringerte die Antikörpergabe nachweislich das Risiko von Krankenhausaufenthalten und Todesfällen. Diese Daten stammen allerdings überwiegend aus der Vorimpfzeit, sodass die Antikörpertherapie in der aktuellen Situation insbesondere für SARS-CoV-2-Spike-IgG-seronegative Patienten (ungeimpfte Personen oder Personen ohne nachweisbare serologische Reaktion auf eine Impfung) infrage kommt, wenn bei ihnen ein Risiko für schwere COVID-19-Verläufe besteht. In einer prospektiven Studie mit Empfängern einer Organspende war die prophylaktische Gabe von Tixagevimab/Cilgavimab auch in der Omikron-Welle im Jahr 2022 mit einer niedrigeren Rate an Durchbruchinfektionen verbunden, wobei die höhere Dosis (300/300 mg) effektiver war [32]. Ergebnisse einer Untersuchung von Nierentransplantierten ergaben jedoch keinen präventiven Effekt einer Tixagevimab-/Cilgavimabgabe mit der Standarddosis (150/150 mg) zu Zeiten der Omikron-Welle [33].

» Mutationen im Spikeprotein können zum Wirkungsverlust bestimmter Antikörper führen

Grundsätzlich wichtig ist bei Überlegungen zum präventiven Einsatz von Antikörpern, dass mAb verabreicht werden, von denen erwartet wird, dass sie gegen die zirkulierenden Varianten und Subvarianten wirksam sind. Denn das Auftreten von Mutationen in der Rezeptorbindungsdomäne des Spikeproteins, dem Hauptan-

griffspunkt der mAb, kann zum Wirkungsverlust bestimmter Antikörper führen [34, 35]. Die Wirksamkeit der Antikörper kann je nach Mutationsmuster bei den verschiedenen Varianten und Subvarianten deutlich unterschiedlich sein [36]. So hat sich beispielsweise gezeigt, dass Bebtelovimab gegen BA.2.12.1-, BA.4- und BA.5-Varianten in vitro wirksam bleibt, diese Varianten jedoch weniger empfindlich auf eine Kombinationstherapie mit Casirivimab und Imdevimab sowie mit Tixagevimab und Cilgavimab reagieren und Sotrovimab möglicherweise gar keine wirksame Behandlung gegen BA.2.12.1, BA.4 oder BA.5 darstellt [35]. Die Kenntnis der vorherrschenden zirkulierenden Virusvarianten und des immunologischen Serostatus der Patienten ist daher wichtig, wenn der Einsatz von mAb in Betracht gezogen wird.

» Beim Einsatz von mAb ist die Kenntnis der zirkulierenden Virusvarianten und des Serostatus wichtig

Die aktuell zugelassenen Antikörper haben vermutlich gegen die derzeitige vorherrschend Virusvarianten nur eine begrenzte oder gar keine Wirksamkeit [37], obwohl die tatsächliche klinische Wirksamkeit der Antikörper von den In-vitro-Daten abweichen kann. Aktuelle Informationen für den Einsatz der Antikörper sollten vor Anwendung daher geprüft werden (<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antivirals-including-antibody-products/anti-sars-cov-2-mono-clonal-antibodies/> oder <https://www.dgii.de/covriin/index.html#/sub/antiviral-therapy-nmak>).

Für Patienten mit Lebererkrankungen und Patienten nach Lebertransplantation gelten keine spezifischen Einschränkungen [1].

Immunmodulatorische/antiinflammatorische Therapien

Eines der Ziele immunmodulatorischer oder entzündungshemmender Therapien bei hospitalisierten Patienten besteht darin, das Risiko eines Zytokinsturms in der 2. Phase von COVID-19 zu verringern. Systemische Kortikosteroide (z.B. Dexamethason) bilden einen Eckpfeiler dieses Therapieansatzes. Darüber hinaus

haben sich andere immunmodulatorische Wirkstoffe, darunter Inhibitoren des Januskinase(JAK)-STAT-Signalwegs und die Blockade des zellulären Interleukin(IL)-6--Rezeptors, in klinischen Studien als vielversprechend erwiesen.

Kortikosteroide (z. B. Dexamethason)

Die RECOVERY-Studie war die erste, in der eine krankheitsmodifizierende Wirkung von Dexamethason bei COVID-19 nachgewiesen wurde. An dieser Studie nahmen 2104 hospitalisierte Patienten teil und es zeigte sich, dass die Anwendung von oralem oder intravenösem Dexamethason (in einer Dosis von 6 mg einmal täglich) über einen Zeitraum von bis zu 10 Tagen im Vergleich zu Placebo bei denjenigen, die eine Sauerstofftherapie (einschließlich mechanischer Beatmung) erhielten, nach 28 Tagen einen Mortalitätsvorteil brachte, nicht jedoch bei denjenigen, die keine Beatmungsunterstützung benötigten [38]. In der Folge berichteten mehrere andere randomisierte klinische Studien (RCT) über ähnliche Ergebnisse. Eine systematische Cochrane-Übersichtsarbeit kam zu dem Schluss, dass es mit mäßiger Sicherheit Hinweise darauf gibt, dass systemische Kortikosteroide die Gesamtmortalität bei Patienten, die mit symptomatischem COVID-19 hospitalisiert wurden, verringern. Derzeit gibt es keine Belege für den Einsatz von systemischen Kortikosteroiden bei asymptomatischen oder nichthospitalisierten Patienten mit leichter Erkrankung [39]. Patienten mit COVID-19 und Sauerstoffbedarf sollten mit Dexamethason oder, falls nicht verfügbar, mit einer äquivalenten täglichen Gesamtdosis eines alternativen Glukokortikoids (z.B. Prednison, Methylprednisolon, Hydrokortison) behandelt werden.

» Systemische Kortikosteroide können das Risiko einer Hepatitis-B-Reaktivierung erhöhen

Eine COVID-19-Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (Dexamethason 6 mg täglich oder Äquivalent) kann das Risiko einer Hepatitis-B-Reaktivierung bei HBsAg-positiven Personen erhöhen, selbst wenn sie nur für einige Tage verabreicht

Hier steht eine Anzeige.



wird. Dieses Risiko steigt mit zunehmender Dosis und Expositionsdauer. Es besteht auch ein theoretisches Risiko der Reaktivierung bei HBsAg-negativen/anti-HBc-positiven Personen, wenn die Immunsuppression tiefgreifend genug ist, entweder aufgrund zusätzlicher COVID-19-Therapien (siehe im Folgenden) oder durch das für COVID-19 charakteristische Zytokinmilieu [40]. Daher wird eine Überwachung der Hepatitis-B-Virus(HBV)-Marker empfohlen und eine prophylaktische Behandlung sollte entsprechend dem Risikoprofil des einzelnen Patienten in Betracht gezogen werden. Bei Personen nach Lebertransplantation sollte eine passagere Anpassung des immunsuppressiven Regimes evaluiert werden, wenn zusätzliche Kortikosteroide verwendet werden [1].

Januskinase-1/2-Inhibitoren

Baricitinib ist ein oraler selektiver JAK-1/2-Inhibitor (JAKI) mit bekannten entzündungshemmenden Eigenschaften. In der ACTT-2-Studie, an der 1033 Patienten teilnahmen, war Baricitinib plus Remdesivir im Hinblick auf die Verkürzung der Erholungszeit und die Beschleunigung der Verbesserung des klinischen Zustands bei Patienten mit COVID-19, insbesondere bei denjenigen, die Sauerstoff mit hohem Durchfluss oder eine nichtinvasive Beatmung erhielten, wirksamer als Remdesivir allein (mediane Erholungszeit: 10 vs. 18 Tagen). Die 28-Tage-Mortalität betrug 5,1% in der Kombinationsgruppe und 7,8% in der Kontrollgruppe [41]. Die COV-BARRIER-Studie mit 1525 Teilnehmern zeigte, dass die Behandlung mit Baricitinib zusätzlich zur Standardbehandlung (einschließlich Dexamethason) ein ähnliches Sicherheitsprofil aufwies wie die alleinige Standardbehandlung und mit einer geringeren Sterblichkeit (10% vs. 15%) bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 verbunden war [42]. Selbst bei kritisch kranken Patienten, die invasiv mechanisch beatmet werden mussten oder eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) benötigten, schien die Behandlung mit Baricitinib die Sterblichkeit im Vergleich zu Placebo zu verringern. Dies wurde jedoch nur in einer explorativen Analyse von 101 Patienten nachgewiesen [43] und die meisten Pati-

enten erhielten auch gleichzeitig Dexamethason. Die Kombination von Baricitinib mit Kortikosteroiden könnte in der Tat eine additive oder synergistische entzündungshemmende Wirkung haben. Eine retrospektive Studie an 197 Patienten mit COVID-19-Pneumonie zeigte, dass die 30-Tage-Sterblichkeit bei Patienten, die mit Baricitinib plus Dexamethason behandelt wurden, deutlich niedriger war als mit Dexamethasonmonotherapie (20,3% vs. 40,5%; [44]).

» Patienten mit Leberzirrhose können mit Baricitinib behandelt werden

Ein Anstieg der Transaminasewerte wurde in klinischen Studien mit JAKI häufig beobachtet. Baricitinib weist jedoch keine physiochemischen und pharmakokinetischen Eigenschaften auf, von denen bekannt ist, dass sie bei Leberschäden eine Rolle spielen; das Medikament ist nicht sehr lipophil und wird nur geringfügig durch CYP3A4 verstoffwechselt [45]. Bisher wurden im Rahmen der COVID-19-Behandlung nur vorübergehende und in der Regel leichte Erhöhungen der Leberparameter, aber keine klinisch bedeutsamen akuten Leberschäden gemeldet [45]. Patienten mit Leberzirrhose können mit Baricitinib behandelt werden [1]. Obwohl nur weniger als 10% von Baricitinib über CYP3A4 verstoffwechselt werden, sollte eine DDI in Betracht gezogen werden (z. B. Organoaniontransporter[OAT]-Substrat; [45]).

» Bei der Gabe von JAKI kann es zu einer HBV-Reaktivierung kommen

Es ist wichtig anzumerken, dass eine HBV-Reaktivierung bei der Anwendung von JAKI in anderen klinischen Situationen bei HBsAg-positiven und sogar bei HBsAg-negativen/anti-HBc-positiven Personen (bis zu 14,9%) berichtet wurde [40, 46].

Andere JAKI wie Ruxolitinib und Tofacitinib wurden ebenfalls in klinischen Studien untersucht und haben bei einer kleinen Anzahl von Patienten einen klinischen Nutzen gezeigt [47, 48]. Wichtig ist, dass Ruxolitinib im Gegensatz zu Baricitinib einen umfangreichen hepatischen Metabolismus aufweist [45].

Die gleichzeitige Verabreichung von JAKI mit IL6-Hemmern (siehe im Folgenden) sollte vermieden werden, um das Risiko einer additiven Immunsuppression und des nachfolgenden Auftretens schwerer Infektionen zu vermeiden.

IL-6-Rezeptor-Antagonisten

Tocilizumab ist ein intravenös zu verabreichender rekombinanter humanisierter monoklonaler Anti-IL-6-Rezeptor-Antikörper, der die Bindung von IL-6 sowohl an Membran- als auch an lösliche IL-6-Rezeptoren hemmt und dadurch die IL-6-Signalübertragung blockiert und die Entzündung reduziert. In der RECOVERY-Studie konnte gezeigt werden, dass Tocilizumab das Überleben von Patienten mit COVID-19 und schwerer Lungenentzündung im Krankenhaus verbessert. Diese Vorteile wurden unabhängig vom Umfang der Beatmungsunterstützung beobachtet und zeigten sich zusätzlich zu den Vorteilen der systemischen Kortikosteroide [49]. Eine Metaanalyse von 27 Studien mit 10.930 Patienten [50] hat anschließend bestätigt, dass die Therapie mit IL-6-Antagonisten (Tocilizumab, Sarilumab) mit einer niedrigeren 28-Tage-Gesamtmortalität im Vergleich zur Standardbehandlung oder Placebo verbunden ist (Odds-Ratio 0,86; 95%-Konfidenzintervall 0,79–0,95). Die Rate der Sekundärinfektionen nach 28 Tagen war bei den mit IL-6-Antagonisten behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo nicht signifikant erhöht (21,9% vs. 17,6%). Tocilizumab kann bei kritisch kranken Patienten zusätzlich zu Dexamethason in Betracht gezogen werden. Die Therapie sollte idealerweise innerhalb von 24 h nach Beginn der High-flow-Sauerstofftherapie oder Beatmungsunterstützung erfolgen. Tocilizumab sollte bei Patienten, deren Immunsystem stark geschwächt ist (z. B. Transplantatempfänger), nur mit großer Vorsicht angewendet werden. Die Sicherheit der gleichzeitigen Anwendung von Tocilizumab und einem Kortikosteroid bei immungeschwächten Patienten ist nicht bekannt. Zu beachten ist außerdem, dass aufgrund der Abhängigkeit der hepatischen Synthese des C-reaktiven Proteins (CRP) von IL-6 der im klinischen Alltag viel genutzte Labormarker CRP an Aussagekraft verliert.

In Studien an Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen traten bei einem hohen Anteil (10–50 %) der Patienten, die Tocilizumab erhielten, Erhöhungen der Leberparameter auf, von denen die meisten leicht und vorübergehend waren [51]. Bei einem kleinen Teil (1–2 %) wurden ALT-Erhöhungen > 5fach des oberen Normwerts beobachtet, die einen vorübergehenden oder dauerhaften Abbruch der Behandlung erforderlich machten [51]. Seit seiner Zulassung und Verfügbarkeit bei rheumatoider Arthritis hat die Überwachung nach der Markteinführung gezeigt, dass Tocilizumab nur selten mit Fällen schwerer Leberschädigung, einschließlich Gelbsucht, in Verbindung gebracht wurde [52].

» **Tocilizumab sollte bei stark geschwächtem Immunsystem nur mit großer Vorsicht angewendet werden**

Dennoch sollten Kliniker bei der Behandlung von COVID-19-Patienten mit IL-6-Rezeptor-Antagonisten das potenzielle Risiko einer DILI genau beobachten; so wurden in einer Studie insgesamt 275 Fälle von DILI nach einer Anti-IL-6-Therapie dokumentiert [53].

» **Bei Gabe eines IL-6-Rezeptor-Antagonisten ist das potenzielle Risiko einer DILI genau zu beobachten**

Die HBsAg-positive Patienten, die mit monoklonalen Anti-IL-6-Rezeptor-Antikörpern behandelt werden, haben ein mittleres bis hohes Risiko einer HBV-Reaktivierung. Bei HBsAg-negativen/anti-HBc-positiven Personen ist das Risiko einer Reaktivierung gering bis mäßig und eine Reaktivierung in dieser Situation wurde nicht mit schweren Folgen in Verbindung gebracht [40, 52, 54, 55]. Erhöhtes IL-6 kann CYP-Enzyme herunterregulieren, sodass die Anwendung von Tocilizumab zu einem erhöhten Metabolismus von Arzneimitteln führen kann, die CYP-Substrate sind, was noch Wochen nach Absetzen von Tocilizumab anhalten kann. Sarilumab ist eine Alternative zu Tocilizumab [56], aber die Zahl der Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion, die mit Sarilumab behandelt wurden, ist begrenzt und die Nachwei-

se für die Wirksamkeit von Sarilumab sind weniger umfangreich als die von Tocilizumab.

Antikoagulation

Koagulopathie ist eine häufige Entität bei Patienten mit COVID-19 und hat sich, insbesondere bei Patienten mit schwerer Erkrankung, als Hauptursache für Morbidität und Mortalität erwiesen. Neben makrothrombotischen Ereignissen ist COVID-19 mit einer weit verbreiteten Mikrothrombose und einer endothelialen Dysfunktion assoziiert, die in der Endphase der Erkrankung zu Multiorganversagen führt. Dosis und Art der Antikoagulation bei COVID-19 waren daher Gegenstand zahlreicher Studien.

Bei hospitalisierten COVID-19-Patienten, die nicht auf der Intensivstation behandelt werden mussten, erhöhte eine initiale therapeutische Antikoagulationsstrategie mit Heparin die Überlebenschance bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus bei geringerem Einsatz kardiovaskulärer oder respiratorischer Organunterstützung im Vergleich zur üblichen Thromboseprophylaxe. Die therapeutische Antikoagulation war auch bei der Verhinderung thrombotischer Ereignisse überlegen, aber mit einer höheren Rate schwerer Blutungen verbunden als die Thromboseprophylaxe. Es wird vermutet, dass die besseren klinischen Ergebnisse der Antikoagulation in dieser Gruppe auf die direkten antiinflammatorischen und möglicherweise antiviralen Eigenschaften der Heparine zurückzuführen sind [57].

» **Die Thromboseprophylaxe spielt eine wichtige Rolle beim Management von hospitalisierten COVID-19 Patienten**

In der RAPID-Studie, die hospitalisierte Patienten mit COVID-19 und erhöhten D-Dimeren einschloss, war die therapeutische Antikoagulation nicht mit einer Verringerung des primären zusammengesetzten Ergebnisses oder des Todes, der invasiven oder nichtinvasiven Beatmung verbunden. Allerdings sank die Sterblichkeitsrate nach 28 Tagen und die Rate schwerer Blutungen war mit 0,9% gering [58]. Die Verwendung direkter oraler Antikoagulanzen (z. B. Ri-

varoxaban) scheint die wichtigsten Ergebnisse im Vergleich zur Standardthromboseprophylaxe bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 nicht zu verbessern, ist jedoch mit einer erhöhten Anzahl von Blutungsereignissen verbunden [59]. Bislang wurde nur eine kleine Zahl ambulanter Patienten mit leichtem COVID-19 untersucht, bei denen die Standardthromboseprophylaxe im Vergleich zu Placebo keinen Vorteil in Bezug auf Sterblichkeit, Krankenhausaufenthalt oder Auftreten thrombotischer Ereignisse zeigte [60, 61]. Hospitalisierte Patienten mit COVID-19 sollten daher eine Standardthromboembolieprophylaxe mit niedermolekularem Heparin (LMWH) oder Fondaparinux erhalten, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Eine Antikoagulation in therapeutischer Dosis, vorzugsweise mit LMWH oder unfractioniertem Heparin, kann bei hospitalisierten Nichtintensivpatienten mit COVID-19 und erhöhtem venothromboembolischem Risiko (z. B. D-Dimere ≥ 2 mg/l) unter Berücksichtigung der Nierenfunktion und des Blutungsrisikos in Betracht gezogen werden. Bei Patienten auf der Intensivstation wird eine therapeutische Antikoagulation allerdings nicht empfohlen, es sei denn, es besteht eine besondere Indikation (z. B. Lungenembolie). Bei Patienten mit kritischem COVID-19, die auf der Intensivstation behandelt werden mussten, zeigte eine große multizentrische randomisierte kontrollierte Studie keinen Vorteil der therapeutischen Antikoagulation im Vergleich zur üblichen Thromboseprophylaxe in Bezug auf alle wichtigen Endpunkte einschließlich der Gesamtmortalität und der Rate schwerer venöser Thromboembolien (VTE). Die therapeutische Antikoagulation war jedoch mit einem erhöhten Risiko für Blutungskomplikationen verbunden (3,8% vs. 2,3%; [62]). Auch die INSPIRATION-Studie zeigte keinen Vorteil einer intensivierten prophylaktischen Antikoagulation gegenüber einer standardmäßigen prophylaktischen Antikoagulation in Bezug auf die 30-Tage-Sterblichkeit, die Notwendigkeit einer ECMO und die Entwicklung von VTE bei Patienten, die auf der Intensivstation aufgenommen wurden [63].

Azetylsalizylsäure wurde auch als mögliche Strategie zur Vorbeugung thromboembolischer Ereignisse und zur Verbesse-

rung der Patientenresultate erforscht, initial mit positiven Ergebnissen [64, 65]. Die Multiplattformstudie RECOVERY ergab jedoch, dass Azetylsalizylsäure nicht mit einer Verringerung der 28-Tage-Sterblichkeit oder der Rate an invasiver mechanischer Beatmung verbunden war [66]. Daher kann Azetylsalizylsäure bei stationär behandelten Patienten mit COVID-19 derzeit nicht empfohlen werden. Dies gilt auch für den ambulanten Bereich, wo die ACTIV-4B-Studie keinen Nutzen von Azetylsalizylsäure bei Personen mit symptomatischem, klinisch stabilem COVID-19 zeigte [60].

» Azetylsalizylsäure kann derzeit bei COVID-19-Patienten nicht zur Vorbeugung thromboembolischer Ereignisse empfohlen werden

Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung haben ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien [67], daher ist es plausibel, dass die Kombination mit COVID-19 zu einem kumulativen Risiko für thrombotische Komplikationen führen kann. In der Vergangenheit gab es Vorbehalte gegen eine Antikoagulation bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose und portaler Hypertension aufgrund niedriger Thrombozytenzahlen oder verlängerter Prothrombinzeit. Es wurde jedoch gezeigt, dass die Antikoagulation bei Zirrhosepatienten nicht mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert ist [68]. In einer multizentrischen italienischen Studie, in der 80% der Patienten mit Zirrhose und COVID-19 eine Thromboseprophylaxe erhielten, traten keine größeren Blutungskomplikationen auf [69]. Es ist daher wichtig, Zirrhosepatienten nicht von der Antikoagulation auszuschließen, wenn diese während der Behandlung mit COVID-19 indiziert ist [1].

Relevante Begleitmedikation bei chronischen Lebererkrankungen oder nach Lebertransplantation und COVID-19

Das Management der Begleitmedikation kann im Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion relevant sein, da z. B. bestimmte Medikamente wie Antimetaboliten mit einem schwereren Verlauf von COVID-19 assoziiert sind [1]. Nachfolgend werden wichtige

Arzneimittel besprochen, die bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen und Patienten nach Lebertransplantation häufig eingesetzt werden.

Nichtselektive β -Blocker

Nichtselektive β -Blocker (NSBB) bilden einen Eckpfeiler der Primär- und Sekundärprophylaxe von Varizenblutungen sowie des Schutzes vor Dekompensation bei Patienten mit Zirrhose. Trotz anfänglicher Bedenken hinsichtlich des Einsatzes von Antihypertensiva und schwerer COVID-19 hat es in der Folge keine Hinweise darauf gegeben, dass der Grundgebrauch von β -Blockern mit einem erhöhten Risiko für die Aufnahme auf die Intensivstation oder Tod verbunden ist. Aufgrund antiinflammatorischer Eigenschaften wurden auch Hypothesen zu einem potenziellen klinischen Vorteil bei COVID-19 durch die Einnahme von β -Blockern diskutiert [70]. Daher gibt es keinen Grund, β -Blocker, einschließlich NSBB, während der Pandemie oder nach einer SARS-CoV-2-Infektion routinemäßig abzusetzen, es sei denn, dies ist aufgrund anderer klinischer Indikationen wie hämodynamischer Instabilität erforderlich [1].

HBV-Nukleosid/Nukleotidanaloga

Daten aus Korea zeigten, dass eine antivirale Therapie mit den HBV-Nukleosid-/Nukleotidanaloga (NA) Tenofovir oder Entecavir mit einer geringeren SARS-CoV-2-Positivitätsrate assoziiert und die Behandlung im Fall von SARS-CoV-2-Infektionen nicht mit schwereren COVID-19-Verläufen assoziiert war [71]. Die NA-Therapie sollte wegen einer SARS-CoV-2-Infektion nicht unterbrochen oder verzögert werden [1].

Direkt wirkende antivirale Mittel gegen HCV

Es gibt keine Berichte über Bedenken gegen eine Therapie mit direkt wirkenden antiviralen Mitteln (DAA) bei Patienten mit COVID-19. Kleine klinische Studien und eine Metaanalyse deuteten zunächst darauf hin, dass Therapien auf Sofosbuvirbasis bei COVID-19 sogar einen klinischen Nutzen haben könnten [72], obwohl dies in ande-

ren systematischen Analysen nicht bestätigt werden konnte [73].

Die DAA sollten bei einer Infektion mit SARS-CoV-2 nicht abgesetzt oder unterbrochen werden. Bei Patienten, die eine DAA-Therapie erhalten, sollten vor Beginn einer antiviralen oder immunmodulierenden Behandlung von SARS-CoV-2 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln berücksichtigt werden [1].

Mycophenolat-Mofetil

Die Einnahme von Mycophenolat-Mofetil (MMF) bei Transplantierten kann sich im Zusammenhang mit COVID-19 nachteilig auswirken, indem sie sowohl einen Risikofaktor für einen schweren Krankheitsverlauf darstellt als auch die Immunantwort auf die COVID-19-Impfung abschwächt. In einer spanischen Studie wurde MMF als unabhängiger Prädiktor für die Sterblichkeit bei Lebertransplantatempfängern mit COVID-19 identifiziert [74]. Dies könnte mit der synergistischen zytotoxischen Wirkung von MMF und SARS-CoV-2 auf aktivierte Lymphozyten zusammenhängen. Dieser negative prognostische Effekt war besonders deutlich bei höheren MMF-Dosen (> 1000 mg/Tag) und bei Patienten, die zu Beginn der Behandlung die volle MMF-Dosis erhielten (2000 mg/Tag). Das Absetzen des Medikaments nach einer SARS-CoV-2-Infektion führte tendenziell zu einer Verringerung des Schweregrads von COVID-19 [74]. Bei schwerem COVID-19 sollte daher evaluiert werden, ob die MMF-Dosierung reduziert oder MMF abgesetzt werden kann [1].

» Die MMF Therapie sollte bei COVID-19 angepasst werden

Darüber hinaus haben mehrere Studien gezeigt, dass Patienten, die mit MMF behandelt werden, mit größerer Wahrscheinlichkeit keine oder suboptimale Antikörperreaktionen auf die COVID-19-Impfung zeigen [75, 76]. Eine Studie an 29 nierentransplantierten Patienten mit schlechten SARS-CoV-2-Antikörpertitern nach einer 1. Impfung zeigte, dass die Immunantwort auf eine 4. Dosis der COVID-19-Impfung durch eine Unterbrechung der Antimetabolitentherapie (z. B. MMF, Azathioprin) verbessert werden konnte [77].

Hier steht eine Anzeige.



Bevor jedoch Empfehlungen zu diesem Ansatz abgegeben werden können, sind größere kontrollierte Studien erforderlich.

Kalzineurininhibitoren

Kalzineurininhibitoren (z. B. Cyclosporin A, Tacrolimus) haben in vitro antivirale Eigenschaften gegen mehrere Coronaviren gezeigt, darunter SARS-CoV und „middle east respiratory syndrome coronavirus“ (MERS-CoV; [78, 79]). Es gibt auch einige klinische Hinweise auf einen potenziellen Nutzen gegen SARS-CoV-2. In einer offenen, nichtrandomisierten Studie mit 209 Patienten mit COVID-19-Pneumonie war Cyclosporin A in Kombination mit Glukokortikoiden im Vergleich zu alleinigen Glukokortikoiden mit einer verbesserten Sterblichkeit verbunden [80]. In einer europäischen Multizenterstudie mit 243 Lebertransplantierten mit COVID-19 wurde ebenfalls berichtet, dass die Verwendung von Tacrolimus mit einem verbesserten Überleben verbunden war [81]. Eine einzige kleine randomisierte kontrollierte Studie mit 55 Patienten mit schwerer COVID-19 zeigte, dass die Kombinationstherapie mit Methylprednisolon und Tacrolimus im Vergleich zur Standardbehandlung zu einer numerisch niedrigeren Gesamtmortalität führte.

» Die Kalzineurininhibitorgabe sollte nach SARS-CoV-2-Infektion nicht routinemäßig verändert werden

Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant, und die duale Therapie war mit einem erhöhten Risiko von Sekundärinfektionen verbunden [82]. Die Kalzineurininhibitorgabe sollten nach einer SARS-CoV-2-Infektion daher nicht routinemäßig verändert werden. Eine Anpassung der Kalzineurininhibitordosis sollte erwogen werden, wenn Kortikosteroide zur Behandlung von COVID-19 eingesetzt werden [1].

mTOR-Inhibitoren

Die Einnahme von mTor-Inhibitoren bei Empfängern von Nierentransplantaten ist nachweislich mit einer verbesserten humoralen und T-Zell-Antwort nach COVID-19-Impfung verbunden [83]. Dies könn-

te mit der immunmodulatorischen Wirkung von mTOR-Inhibitoren auf CD8-positive und CD4-positive T-Gedächtniszellen zusammenhängen, die ihrerseits die Vermehrung von Vorläufereffektorzellen fördern. Es wurde auch vermutet, dass eine mTOR-Hemmung die Replikation von SARS-CoV-2 unterdrücken kann [84]. Somit scheinen mTOR-Inhibitoren im Zusammenhang mit COVID-19 mehr potenziell nützliche als schädliche Auswirkungen zu haben und ihre Gabe sollte daher fortgesetzt werden.

Fazit für die Praxis

- Bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen und bei immunsupprimierten Patienten nach Lebertransplantation besteht ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19.
- Für die frühzeitige Behandlung einer Infektion mit SARS-CoV-2 steht eine antivirale Therapie mit Remdesivir, Nirmatrelvir/Ritonavir oder Molnupiravir zur Verfügung, um schwere COVID-19-Verläufe zu verhindern. Bei der Therapiewahl sollten das Stadium der Lebererkrankung sowie Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten berücksichtigt werden. Eine Überwachung der Transaminasen wird empfohlen.
- Die Wirksamkeit der monoklonalen Antikörper bei COVID-19 wird durch die vorherrschenden zirkulierenden Virusvarianten bestimmt.
- Entzündungshemmende Therapieschemata mit Dexamethason, Januskinaseinhibitoren oder Antikörpern gegen den Interleukin(IL)-6-Rezeptor werden bei sauerstoffpflichtigem COVID-19 eingesetzt. Bei der Therapie von Patienten mit chronischen Lebererkrankungen sollten Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, das Infektionsrisiko oder das Risiko einer Reaktivierung von Hepatitis-B-Virusinfektionen berücksichtigt werden. Bei Lebertransplantierten sollte die Immunsuppression angepasst werden.
- Bei COVID-19 ist die Antikoagulation ein wichtiges Konzept und dies gilt auch für Zirrhotiker, bei denen ein hohes Risiko für thrombotische Komplikationen besteht.

Korrespondenzadresse



Univ.-Prof. Dr. med. Markus Cornberg

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover (MHH)
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Deutschland
cornberg.markus@mh-hannover.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Cornberg: Persönliche Honorare von Abbvie, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme (MSD), GlaxoSmithKline (GSK), Janssen-Cilag, Novartis, Swedish Orphan Biovitrum (SOBI), Falk Foundation, Roche, AiCuris, außerhalb der eingereichten Arbeit. C. Dietz-Fricke gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Marjot T, Eberhardt CS, Boettler T, Belli LS, Berenguer M, Buti M et al (2022) Impact of COVID-19 on the liver and on the care of patients with chronic liver disease, hepatobiliary cancer, and liver transplantation: an updated EASL position paper. *J Hepatol* 77:1161–1197. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.07.008>
2. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C (2020) Mild or moderate Covid-19. *N Engl J Med* 383:1757–1766. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009249>
3. De Clercq E (2021) Remdesivir: quo vadis? *Biochem Pharmacol* 193:114800. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114800>
4. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC et al (2020) Remdesivir for the treatment of Covid-19—final report. *N Engl J Med* 383:1813–1826. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>
5. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R et al (2020) Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 383:1827–1837. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015301>
6. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo A-M, Preziosi M-P, Sathiyamoorthy V et al (2021) Repurposed antiviral drugs for Covid-19—interim WHO solidarity trial results. *N Engl J Med* 384:497–511. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>

7. Mozaffari E, Chandak A, Zhang Z, Liang S, Thrun M, Gottlieb RL et al (2021) Remdesivir treatment in hospitalized patients with COVID-19: a comparative analysis of in-hospital all-cause mortality in a large multi-center observational cohort. *Clin Infect Dis*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab875>
8. Garibaldi BT, Wang K, Robinson ML, Betz J, Alexander GC, Andersen KM et al (2021) Real-world effectiveness of Remdesivir in adults hospitalized with Covid-19: a retrospective, multicenter comparative effectiveness study. *Clin Infect Dis*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab1035>
9. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D et al (2021) Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00485-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00485-0)
10. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G et al (2022) Early Remdesivir to prevent progression to severe Covid-19 in outpatients. *N Engl J Med* 386:305–315. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116846>
11. Umemura T, Nishikawa K, Mutoh Y, Sasano H, Kozaki K, Yamada T et al (2021) Usage experience of remdesivir for SARS-CoV-2 infection in a patient with chronic cirrhosis of Child-Pugh class C. *J Antimicrob Chemother* 76:1947–1948. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab076>
12. Sabers AJ, Williams AL, Farley TM (2020) Use of remdesivir in the presence of elevated LFTs for the treatment of severe COVID-19 infection. *BMJ Case Rep* 13:e239210. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-239210>
13. Lin K, Gausman V, Poles M, Popov V (2022) Acute liver failure secondary to Remdesivir in the treatment of COVID-19. *ACG Case Rep J*. <https://doi.org/10.14309/crj.0000000000000866>
14. Vangeel L, Chiu W, De Jonghe S, Maes P, Slechten B, Raymenants J et al (2022) Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. *Antiviral Res* 198:105252. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2022.105252>
15. Solera JT, Árbol BG, Bahinskaya I, Marks N, Humar A, Kumar D (2023) Short-course early outpatient remdesivir prevents severe disease due to COVID-19 in organ transplant recipients during the omicron BA.2 wave. *Am J Transplant* 23:78–83. <https://doi.org/10.1111/ajt.17199>
16. Owen DR, Allerton CMN, Anderson AS, Aschenbrenner L, Avery M, Berritt S et al (2021) An oral SARS-CoV-2 Mpro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. *Science* 374:1586–1593. <https://doi.org/10.1126/science.abl4784>
17. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W et al (2022) Oral Nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2118542>
18. Ullrich S, Ekanayake KB, Otting G, Nitsche C (2022) Main protease mutants of SARS-CoV-2 variants remain susceptible to nirmatrelvir. *Bioorg Med Chem Lett* 62:128629. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2022.128629>
19. Li P, Wang Y, Lavrijsen M, Lamers MM, de Vries AC, Rottier RJ et al (2022) SARS-CoV-2 Omicron variant is highly sensitive to molnupiravir, nirmatrelvir, and the combination. *Cell Res* 32:322–324. <https://doi.org/10.1038/s41422-022-00618-w>
20. Arbel R, Sagy WY, Hoshen M, Battat E, Lavie G, Sergienko R et al (2022) Nirmatrelvir use and severe Covid-19 outcomes during the omicron surge. *N Engl J Med* 387:790–798. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204919>
21. Wong CKH, Au ICH, Lau KTK, Lau EHY, Cowling BJ, Leung GM (2022) Real-world effectiveness of molnupiravir and nirmatrelvir plus ritonavir against mortality, hospitalisation, and in-hospital outcomes among community-dwelling, ambulatory patients with confirmed SARS-CoV-2 infection during the omicron wave in Hong Kong: an observational study. *Lancet* 400:1213–1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01586-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01586-0)
22. Wong CKH, Au ICH, Lau KTK, Lau EHY, Cowling BJ, Leung GM (2022) Real-world effectiveness of early molnupiravir or nirmatrelvir-ritonavir in hospitalised patients with COVID-19 without supplemental oxygen requirement on admission during Hong Kong's omicron BA.2 wave: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 22:1681–1693. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00507-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00507-2)
23. Lemaitre F, Budde K, Van Gelder T, Bergan S, Lawson R, Noceti O et al (2022) Therapeutic drug monitoring and dosage adjustments of immunosuppressive drugs when combined with nirmatrelvir/ritonavir in patients with COVID-19. *Ther Drug Monit*. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000001014>
24. Tacke F, Cornberg M, Sterneck M, Trebicka J, Settmacher U, Bechstein WO et al (2022) S1-Leitlinie zur Versorgung von Lebertransplantierten während der COVID-19-Pandemie – AWMF-Registernummer: 021-031 – Stand 15. Juni 2022. *Z Gastroenterol* 60:1678–1698. <https://doi.org/10.1055/a-1934-1989>
25. Kabinger F, Stiller C, Schmitzová J, Dienemann C, Kocic G, Hillen HS et al (2021) Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nat Struct Mol Biol* 28:740–746. <https://doi.org/10.1038/s41594-021-00651-0>
26. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos RV et al (2022) Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in non-hospitalized patients. *N Engl J Med* 386:509–520. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116044>
27. Rosenke K, Okumura A, Lewis MC, Feldmann F, Meade-White K, Bohler WF et al (2022) Molnupiravir (MK-4482) is efficacious against Omicron and other SARS-CoV-2 variants in the Syrian hamster COVID-19 model. *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.02.22.481491>
28. Butler CC, Hobbs FDR, Gbinigie OA, Rahman NM, Hayward G, Richards DB et al (2023) Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with COVID-19 at increased risk of adverse outcomes (PANORAMIC): an open-label, platform-adaptive randomised controlled trial. *Lancet* 401:281–293. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02597-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02597-1)
29. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R et al (2021) REGEN-COV antibody combination and outcomes in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 385:e81. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108163>
30. Dougan M, Nirula A, Azizad M, Mocherla B, Gottlieb RL, Chen P et al (2021) Bamlanivimab plus etesevimab in mild or moderate Covid-19. *N Engl J Med* 385:1382–1392. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102685>
31. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Casal MC, Moya J, Falci DR et al (2021) Early treatment for Covid-19 with SARS-coV-2 neutralizing antibody sotrovimab. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107934>
32. Al Jurdi A, Morena L, Cote M, Bethea E, Azzi J, Riella LV (2022) Tixagevimab/cilgavimab pre-exposure prophylaxis is associated with lower breakthrough infection risk in vaccinated solid organ transplant recipients during the omicron wave. *Am J Transplant* 22:3130–3136. <https://doi.org/10.1111/ajt.17128>
33. Benotmane I, Velay A, Gautier-Vargas G, Olagne J, Obrecht A, Cognard N et al (2022) Breakthrough COVID-19 cases despite prophylaxis with 150 mg of tixagevimab and 150 mg of cilgavimab in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 22:2675–2681. <https://doi.org/10.1111/ajt.17121>
34. Bruel T, Hadjadj J, Maes P, Planas D, Seve A, Staropoli I et al (2022) Serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron sublineages BA.1 and BA.2 in patients receiving monoclonal antibodies. *Nat Med*. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01792-5>
35. Takashita E, Yamayoshi S, Simon V, van Bakel H, Sordillo EM, Pekosz A et al (2022) Efficacy of antibodies and antiviral drugs against Omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 subvariants. *N Engl J Med* 387:468–470. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2207519>
36. Iketani S, Liu L, Guo Y, Liu L, Chan JF-W, Huang Y et al (2022) Antibody evasion properties of SARS-CoV-2 Omicron sublineages. *Nature* 604:553–556. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04594-4>
37. Woo MS, Brehm TT, Fischer M, Heyer A, Wichmann D, Jordan S et al (2022) Sotrovimab in hospitalized patients with SARS-coV-2 Omicron variant infection: a propensity score-matched retrospective cohort study. *Microbiol Spectr*. <https://doi.org/10.1128/spectrum.04103-22>
38. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL et al (2021) Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 384:693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
39. Wagner C, Griesel M, Mikolajewska A, Mueller A, Nothacker M, Kley K et al (2021) Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014963>
40. Yip TC-F, Gill M, Wong GL-H, Liu K (2022) Management of hepatitis B virus reactivation due to treatment of COVID-19. *Hepatol Int*. <https://doi.org/10.1007/s12072-022-10306-x>
41. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomaszek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V et al (2021) Baricitinib plus Remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med* 384:795–807. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031994>
42. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R et al (2021) Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 9:1407–1418. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00331-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00331-3)
43. Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, de Bono S, Liao R, Piruzeli MLB et al (2022) Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00006-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00006-6)
44. Pérez-Alba E, Nuzzolo-Shihadeh L, Aguirre-García GM, Espinosa-Mora J, Lecona-García JD,

- Flores-Pérez RO et al (2021) Baricitinib plus dexamethasone compared to dexamethasone for the treatment of severe COVID-19 pneumonia: A retrospective analysis. *J Microbiol Immunol Infect* 54:787–793. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2021.05.009>
45. Gatti M, Turrini E, Raschi E, Sestili P, Fimognari C (2021) Janus kinase inhibitors and Coronavirus disease (COVID)-19: rationale, clinical evidence and safety issues. *Pharmaceuticals* 14:738. <https://doi.org/10.3390/ph14080738>
46. Harigai M, Winthrop K, Takeuchi T, Hsieh T-Y, Chen Y-M, Smolen JS et al (2020) Evaluation of hepatitis B virus in clinical trials of baricitinib in rheumatoid arthritis. *RMD Open* 6:e1095. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001095>
47. Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, Maia LN, Saraiva JF, Antunes MO et al (2021) Tofacitinib in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med* 385:406–415. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101643>
48. Florescu DF, Kalil AC (2021) Janus Kinase inhibitors for the treatment of hospitalized patients with COVID-19. *Curr Opin Crit Care* 27:493–496. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000869>
49. RECOVERY Collaborative Group. (2021) Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 397:1637–1645. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00676-0)
50. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, Fisher D, Higgins JPT et al (2021) Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a meta-analysis. *JAMA* 326:499–518. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.11330>
51. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF (2011) Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther* 13:R141. <https://doi.org/10.1186/ar3455>
52. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T et al (2011) Postmarketing surveillance of tocilizumab for rheumatoid arthritis in Japan: interim analysis of 3881 patients. *Ann Rheum Dis* 70:2148–2151. <https://doi.org/10.1136/ard.2011.151092>
53. Gao Q, Yin X, Tan B, Wang J, Chen J, Zhao B et al (2022) Drug-induced liver injury following the use of tocilizumab or sarilumab in patients with coronavirus disease 2019. *BMC Infect Dis* 22:929. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07896-0>
54. Chen L-F, Mo Y-Q, Jing J, Ma J-D, Zheng D-H, Dai L (2017) Short-course tocilizumab increases risk of hepatitis B virus reactivation in patients with rheumatoid arthritis: a prospective clinical observation. *Int J Rheum Dis* 20:859–869. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13010>
55. Campbell C, Andersson MI, Ansari MA, Moswela O, Misbah SA, Klenerman P et al (2021) Risk of reactivation of hepatitis B virus (HBV) and tuberculosis (TB) and complications of hepatitis C virus (HCV) following tocilizumab therapy: a systematic review to inform risk assessment in the COVID-19 era. *Front Med* 8:706482. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.706482>
56. Marino A, Munafò A, Augello E, Bellanca CM, Bonomo C, Ceccarelli M et al (2022) Sarilumab administration in COVID-19 patients: literature review and considerations. *Infect Dis Rep* 14:360–371. <https://doi.org/10.3390/idr14030040>
57. ATTACC Investigators, ACTIV-4a Investigators, REMAP-CAP Investigators, Lawler PR, Goligher EC, Berger JS et al (2021) Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med* 385:790–802. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105911>
58. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Ainle FN et al (2021) Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ* 375:n2400. <https://doi.org/10.1136/bmj.n2400>
59. Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP et al (2021) Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet* 397:2253–2263. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01203-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01203-4)
60. Connors JM, Brooks MM, Sciruba FC, Krishnan JA, Bledsoe JR, Kindzelski A et al (2021) Effect of antithrombotic therapy on clinical outcomes in outpatients with clinically stable symptomatic COVID-19: the ACTIV-4B randomized clinical trial. *JAMA* 326:1703–1712. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.17272>
61. Ananworanich J, Mogg R, Dunne MW, Bassyouni M, David CV, Gonzalez E et al (2021) Randomized study of rivaroxaban vs. placebo on disease progression and symptoms resolution in high-risk adults with mild COVID-19. *Clin Infect Dis*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab813>
62. REMAP-CAP Investigators, ACTIV-4a Investigators, ATTACC Investigators, Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ et al (2021) Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med* 385:777–789. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103417>
63. INSPIRATION Investigators, Sadeghipour P, Talasz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beig-mohammadi MT et al (2021) Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: the INSPIRATION randomized clinical trial. *JAMA* 325:1620–1630. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4152>
64. Chow JH, Rahnavard A, Gombert-Maitland M, Chatterjee R, Patodi P, Yamane DP et al (2022) Association of early aspirin use with in-hospital mortality in patients with moderate COVID-19. *JAMA Netw Open* 5:e223890. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.3890>
65. Abdi M, Hosseini Z, Shirjan F, Mohammadi L, Abadi SSD, Massoudi N et al (2022) Effect of Aspirin on the prevention of pro-thrombotic states in hospitalized COVID-19 patients: systematic review. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. <https://doi.org/10.2174/187152572066220401102728>
66. RECOVERY Collaborative Group (2022) Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 399:143–151. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01825-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01825-0)
67. Søgaard KK, Horváth-Puhó E, Grønbaek H, Jepsen P, Vilstrup H, Sørensen HT (2009) Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 104:96–101. <https://doi.org/10.1038/ajg.2008.34>
68. Loffredo L, Pastori D, Farcomeni A, Violi F (2017) Effects of anticoagulants in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 153:480–487.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.042>
69. Iavarone M, D'Ambrosio R, Soria A, Triolo M, Pugliese N, Del Poggio P et al (2020) High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19. *J Hepatol* 73:1063–1071. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.001>
70. Barbieri A, Robinson N, Palma G, Maurea N, Desiderio V, Botti G (2020) Can beta-2-adrenergic pathway be a new target to combat SARS-coV-2 hyperinflammatory syndrome?—lessons learned from cancer. *Front Immunol* 11:588724. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.588724>
71. Kang SH, Cho D-H, Choi J, Baik SK, Gwon JG, Kim MY (2021) Association between chronic hepatitis B infection and COVID-19 outcomes: a Korean nationwide cohort study. *PLoS ONE* 16:e258229. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258229>
72. Hsu C-K, Chen C-Y, Chen W-C, Lai C-C, Hung S-H, Lin W-T (2022) The effect of sofosbuvir-based treatment on the clinical outcomes of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Antimicrob Agents*. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2022.106545>
73. Kow CS, Javed A, Ramachandram D, Hasan SS (2021) Clinical outcomes of sofosbuvir-based antivirals in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Expert Rev Anti Infect Ther*. <https://doi.org/10.1080/14787210.2022.2000861>
74. Colmenero J, Rodríguez-Perálvarez M, Salcedo M, Arias-Milla A, Muñoz-Serrano A, Gaus J et al (2021) Epidemiological pattern, incidence, and outcomes of COVID-19 in liver transplant patients. *J Hepatol* 74:148–155. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.07.040>
75. Timmermann L, Globke B, Lurje G, Schmelzle M, Schöning W, Öllinger R et al (2021) Humoral Immune Response following SARS-CoV-2 Vaccination in Liver Transplant Recipients. *Vaccines* 9:1422. <https://doi.org/10.3390/vaccines9121422>
76. Toniutto P, Falletti E, Cmet S, Cussigh A, Veneto L, Bitetto D et al (2022) Past COVID-19 and immunosuppressive regimens affect the long-term response to anti-SARS-CoV-2 vaccination in liver transplant recipients. *J Hepatol*. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.02.015>
77. Schrezenmeier E, Rincon-Arevalo H, Jens A, Stefanski A-L, Hammett C, Osmanodja B et al (2022) Temporary antimetabolite treatment hold boosts SARS-CoV-2 vaccination-specific humoral and cellular immunity in kidney transplant recipients. *JCI Insight*. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.157836>
78. de Wilde AH, Zevenhoven-Dobbe JC, van der Meer Y, Thiel V, Narayanan K, Makino S et al (2011) Cyclosporin A inhibits the replication of diverse coronaviruses. *J Gen Virol* 92:2542–2548. <https://doi.org/10.1099/vir.0.034983-0>
79. Kawazoe M, Kihara M, Nanki T (2021) Antirheumatic drugs against COVID-19 from the perspective of rheumatologists. *Pharmaceuticals* 14:1256. <https://doi.org/10.3390/ph14121256>
80. Gálvez-Romero JL, Palmeros-Rojas O, Real-Ramírez FA, Sánchez-Romero S, Tome-Maxil R, Ramírez-Sandoval MP et al (2021) Cyclosporine A plus low-dose steroid treatment in COVID-19 improves clinical outcomes in patients with moderate to severe disease: a pilot study. *J Intern Med* 289:906–920. <https://doi.org/10.1111/joim.13223>

81. Belli LS, Fondevila C, Cortesi PA, Conti S, Karam V, Adam R et al (2021) Protective role of tacrolimus, deleterious role of age and comorbidities in liver transplant recipients with Covid-19: results from the ELITA/ELTR multi-center European study. *Gastroenterology* 160:1151–1163.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.11.045>
82. Solanich X, Antolí A, Rocamora-Blanch G, Padullés N, Fanlo-Maresma M, Iriarte A et al (2021) Methylprednisolone pulses plus Tacrolimus in addition to standard of care vs. standard of care alone in patients with severe COVID-19. A randomized controlled trial. *Front Medt* 8:691712. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.691712>
83. Netti GS, Infante B, Troise D, Mercuri S, Panico M, Spadaccino F et al (2022) mTOR inhibitors improve both humoral and cellular response to SARS-CoV-2 messenger RNA BNT16b2 vaccine in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. <https://doi.org/10.1111/ajt.16958>
84. Hayashi T, Konishi I (2022) Cancer therapy with decreased SARS-CoV-2 infection rates in cancer patients. *Br J Cancer* 126:521–522. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01685-3>

Treatment of COVID-19 with special consideration of liver diseases

Patients with chronic liver disease (CLD), especially cirrhosis, and immunosuppressed post-liver transplant patients generally appear to be at increased risk of infection, resulting in increased mortality. This is also evident in severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2) infection, where patients with cirrhosis in particular are at high risk for coronavirus disease 2019 (COVID-19). Prevention and treatment of SARS-CoV-2 infection are therefore important measures to protect this vulnerable group of patients from the consequences of COVID-19. The recent SARS-CoV-2 pandemic has led to exceptionally rapid development of vaccines, prophylactic and therapeutic antibodies, as well as testing of new drugs and drugs already approved for other indications. In this article, we summarize therapeutic approaches with special consideration of patients with chronic liver disease and patients after liver transplantation.

Keywords

SARS-CoV-2 · End stage liver disease · Liver cirrhosis · Liver transplantation · Immunosuppression therapy



Reichen Sie Ihr Manuskript für die Rubrik „Bild und Fall“ ein!

Liebe Autorinnen, liebe Autoren,

Möchten Sie die Zeitschrift *Die Gastroenterologie* aktiv mitgestalten? Dann schreiben Sie uns!

Zeigen Sie anhand von kurzen eindrucksvollen Fallbeispielen Besonderheiten der ärztlichen Praxis, Fallstricke in der Diagnostik und ungewöhnliche Krankheitsverläufe auf und geben Sie wertvolle Hinweise zum diagnostischen und therapeutischen Vorgehen. Im Mittelpunkt des Beitrags steht Ihr Bildmaterial, anhand dessen die Leser*innen eine Diagnose stellen sollen. Unsere Rubrikherausgeber*innen Frau Prof. Andrea Riphaus (Frankfurt am Main), Herr Prof. Bernd Kohler (Hirschberg) und Herr Prof. Alexander Dechêne (Nürnberg) begutachten alle eingereichten Arbeiten und garantieren so die erforderliche Qualität. Wir freuen uns auf Ihre Fallberichte!



Mit der folgenden Checkliste möchten wir Ihnen bei der Manuskripterstellung behilflich sein:

- Gesamtumfang: max. 10.000 Zeichen inkl. Leerzeichen
- Text bitte immer als Datei einreichen (.doc/.docx)
- Komplette Korrespondenzadresse mit E-Mail-Adresse, Telefonnummer und einem Portraitfoto
- Kurzer, prägnanter Beitragstitel (deutsch und englisch), ggf. erläuternder Untertitel
- Gliederung: Anamnese, klinischer Befund und Diagnostik, Nennung der Diagnose, Verlauf und Therapie, Hintergrundinformationen, kurzes Fazit für die Praxis
- Prägnante und kurze Zwischenüberschriften
- Max. 5 Abbildungen mit kurzen Legenden (in Erstpublikation)
- Max. 5 Literaturstellen

Bitte senden Sie Ihren Beitrag an:

Dr. Viktoria Klippenstein
Redaktion *Die Gastroenterologie*
E-Mail: viktoria.klippenstein@springer.com
Tel.: +49 (0)6221 / 487-9885