

14. November 2020

Prolongierte Virausscheidung („Shedding“) von SARS-CoV-2 bei Patienten mit Krebserkrankungen: Implikationen für Hygienemanagement, Diagnostik und Therapie

Nicola Giesen, Oliver A. Cornely, Bernhard Wörmann, Marie von Lilienfeld-Toal für das AGIHO Leitlinien-Komitee zu COVID-19; Andreas Groll und Thomas Lehrnbecher für die Arbeitsgemeinschaft „Infektionen bei krebserkrankten Kindern“ der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Zusammenfassung

Mit der aufgrund der noch unvollständigen Datenlage gebotenen Vorsicht ist zu erwarten, dass eine prolongierte Ausscheidung von SARS-CoV-2 bei immunsupprimierten Patienten, vor allem bei B-Zell-Dysfunktion, wiederholt zu beobachten sein wird. Ein entsprechendes Monitoring dieser Patienten scheint sinnvoll. Bei Nachweis von SARS-CoV-2 RNA sollte eine Infektiosität dieser Patienten angenommen werden und entsprechende Hygienemaßnahmen konsequent fortgeführt werden. Eine generelle Indikation zu spezifischen therapeutischen Maßnahmen bei prolongierter Ausscheidung von SARS-CoV-2 lässt sich aus den aktuell verfügbaren Daten nicht ableiten.

Stand des Wissens

Eine Infektion mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2 wird typischerweise durch Detektion viraler RNA per RT-PCR in respiratorischen Materialien festgestellt. Die Viruslast, entsprechend der Menge der messbaren viralen RNA, ist im Regelfall um und kurz nach dem Symptombeginn am höchsten und nimmt in Folge graduell ab, mit einem Ende der Detektierbarkeit in den meisten Fällen um Tag 21.¹⁻³ Für bekannte respiratorische Viren wie Influenza oder saisonale Coronaviren ist für Krebspatienten eine Verlängerung dieser Detektierbarkeit (im Folgenden „Shedding“) gut bekannt und beschrieben. Als Risikogruppe für ein prolongiertes Shedding wurden unter anderem Patienten nach allogener Blutstammzelltransplantation identifiziert.⁴⁻⁶

Ein prolongiertes Shedding bis >100 Tage nach Diagnose wurde mittlerweile auch für SARS-CoV-2-RNA wiederholt beschrieben.⁷⁻¹¹ Hierbei kristallisiert sich heraus, dass neben Patienten mit einem schweren Erkrankungsverlauf sowie immunsupprimierten Patienten vor allem diejenigen mit einem B-Zell-Mangel betroffen sind.^{7,10-13}

Obwohl der Nachweis von viraler RNA in aller Regel mit dem Vorliegen infektiöser Viruspartikel gleichzusetzen ist, muss dies nicht immer klinisch relevante Infektiosität bedeuten. Diagnostisch wird standardmäßig von Infektiosität ausgegangen, wenn Viren anzüchtbar sind. Zwei Faktoren beeinflussen die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Virusanzucht wesentlich: die Dauer der Infektion und die

14. November 2020

angenommene Viruslast, reflektiert durch den *cycle threshold* (Ct)-Wert.¹ Je höher der Ct-Wert, desto geringer die Last der nachgewiesenen Viren und parallel desto geringer die Wahrscheinlichkeit der erfolgreichen Virusanzucht. Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass aktuell verfügbare Daten keine Festlegung eines Grenzwertes der Ct-Werte erlauben, ab dem eine Virusanzucht ausgeschlossen ist.^{14,15} Da die Virusanzucht ein aufwendiges und langwieriges Verfahren ist, etabliert sich aktuell als weitere Möglichkeit, aktiv replizierende Viren nachzuweisen, der Nachweis sogenannter subgenomischer RNA.¹

In einem kürzlich veröffentlichten Fallbericht einer immunsupprimierten Patientin mit B-Zell-Dysfunktion und asymptomatischer SARS-CoV-2-Infektion konnte bis 70 Tage nach Infektion SARS-CoV-2 aus respiratorischen Materialien angezüchtet werden und sogar bis 105 Tage nach Erstdiagnose subgenomische RNA nachgewiesen werden.¹⁰ Es muss hier also von einer prolongierten Infektiosität dieser Patientin über mehrere Monate ausgegangen werden. Ein weiterer kürzlich publizierter Fall mit einem über mindestens 140 Tage protrahierten Krankheitsverlauf bei einem immunsupprimierten, iatrogen B-Zell-depletierten Patienten legt nahe, dass eine B-Zell-Depletion bzw. -Dysfunktion eine Prädisposition für ein prolongiertes Shedding darstellen könnte.¹¹ Das Phänomen der zwischenzeitlich negativen Befunde wie im zweiten Fall beschrieben (intermittierend 6/20 PCR unterhalb der Nachweisgrenze) ist in solchen Fällen am ehesten ein Sampling Error.

Mit der aufgrund der noch unvollständigen Datenlage gebotenen Vorsicht, jedoch in Zusammenschau mit dem bekannten Wissen und Erfahrungen von anderen respiratorischen Viren, lässt sich somit zusammenfassen, dass eine prolongierte Ausscheidung von SARS-CoV-2 bei immunsupprimierten Patienten, vor allem bei B-Zell-Dysfunktion, wiederholt zu beobachten sein wird. Ein entsprechendes Monitoring dieser Patienten per RT-PCR scheint somit sinnvoll. Insbesondere sind damit wiederholte Testungen mittels RT-PCR nach klinischer Notwendigkeit wie z.B. vor Therapien, vor stationären Aufnahmen oder bei Symptompersistenz, um nur einige zu nennen, gemeint. Bei Nachweis von SARS-CoV-2 RNA sollte eine Infektiosität dieser Patienten angenommen werden und entsprechende Hygienemaßnahmen konsequent fortgeführt werden. Dies ist sicherlich eine logistische Herausforderung, die erneut unterstreicht, dass ausreichende Ressourcen in der Pandemie das wichtigste Gut für ein optimales Management sind. Sollte im Einzelfall für das therapeutische Management dieser Patienten eine weitergehende Abklärung der Infektiosität essentiell sein, kann der Versuch einer Virusanzucht sowie eine Analyse auf subgenomische RNA weitere Hilfestellung bieten. Eine generelle Indikation zu spezifischen therapeutischen Maßnahmen bei prolongierter Ausscheidung von SARS-CoV-2, beispielsweise die Applikation von Rekonvaleszenten-Plasma, lässt sich aus den aktuell verfügbaren Daten nicht ableiten.

Perspektiven

Aktuell gibt es innerhalb der zuständigen Fachgesellschaften in Deutschland viele Arbeits- und Studiengruppen, die sich um weiteren Erkenntnisgewinn sowohl für die Verbesserung der Diagnostik (infektiös versus nicht-infektiös) als auch für die Verbesserung der therapeutischen Optionen bemühen. Da diese Anstrengungen koordiniert und multizentrisch ablaufen, erwarten wir, dass in absehbarer Zeit uns weitere relevante Erkenntnisse diesbezüglich vorliegen werden.

14. November 2020

Literatur

1. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;**581**(7809):465-469.
2. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020;**26**(5):672-675.
3. Leuzinger K, Gosert R, Søgaard KK, Naegele K, Bielicki J, Roloff T, et al. Epidemiology and precision of SARS-CoV-2 detection following lockdown and relaxation measures. www.medrxiv.org. 2020.
4. Rachow T, Lamik T, Kalkreuth J, Kurze S, Wagner K, Stier P, et al. Detection of community-acquired respiratory viruses in allogeneic stem-cell transplant recipients and controls-A prospective cohort study. *Transpl Infect Dis*. 2020:e13415.
5. Lehnert N, Tabatabai J, Prifert C, Wedde M, Puthenparambil J, Weissbrich B, et al. Long-Term Shedding of Influenza Virus, Parainfluenza Virus, Respiratory Syncytial Virus and Nosocomial Epidemiology in Patients with Hematological Disorders. *PLoS One*. 2016;**11**(2):e0148258.
6. Lehnert N, Schnitzler P, Geis S, Puthenparambil J, Benz MA, Alber B, et al. Risk factors and containment of respiratory syncytial virus outbreak in a hematology and transplant unit. *Bone Marrow Transplant*. 2013;**48**(12):1548-1553.
7. Hao S, Lian J, Lu Y, Jia H, Hu J, Yu G, et al. Decreased B cells on admission was associated with prolonged viral RNA shedding from respiratory tract in Coronavirus Disease 2019: a case control study. *J Infect Dis*. 2020.
8. Li J, Zhang L, Liu B, Song D. Case Report: Viral Shedding for 60 Days in a Woman with COVID-19. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;**102**(6):1210-1213.
9. Liu WD, Chang SY, Wang JT, Tsai MJ, Hung CC, Hsu CL, et al. Prolonged virus shedding even after seroconversion in a patient with COVID-19. *J Infect*. 2020;**81**(2):318-356.
10. Avanzato VA, Matson MJ, Seifert SN, Pryce R, Williamson BN, Anzick SL, et al. Prolonged infectious SARS-CoV-2 shedding from an asymptomatic immunocompromised cancer patient. *Cell*. 2020.
11. Choi B, Choudhary MC, Regan J, Sparks JA, Padera RF, Qiu X, et al. Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host. *N Engl J Med*. 2020.
12. Xu K, Chen Y, Yuan J, Yi P, Ding C, Wu W, et al. Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020.
13. Italiano J, Bush R, Acharya R, Upadhyay K. Persistent viral shedding despite seroconversion in a kidney transplant recipient with severe extrapulmonary COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2020;**13**(11).
14. Gniadzowski V, Morris CP, Wohl S, Mehoke T, Ramakrishnan S, Thielen P, et al. Repeat COVID-19 Molecular Testing: Correlation of SARS-CoV-2 Culture with Molecular Assays and Cycle Thresholds. *Clin Infect Dis*. 2020.
15. Singanayagam A, Patel M, Charlett A, Lopez Bernal J, Saliba V, Ellis J, et al. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. *Euro Surveill*. 2020;**25**(32).