

# S1 Leitlinie zur Versorgung von Lebertransplantierten während der COVID-19 Pandemie

**AWMF-Register Nr. 021-031**

Stand: 15.06.2022

Frank Tacke<sup>1</sup>, Markus Cornberg<sup>2</sup>, Martina Sterneck<sup>3</sup>, Jonel Trebicka<sup>4</sup>, Utz  
Settmacher<sup>5</sup>, Wolf Otto Bechstein<sup>6</sup>, Thomas Berg<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Charité - Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik m.S. Hepatologie und Gastroenterologie, Campus Charité Mitte / Campus Virchow-Klinikum, 13353 Berlin

<sup>2</sup>Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, 30625 Hannover; Centre for individualised infection Medicine (CiIM), Hannover; Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

<sup>3</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, 20246 Hamburg

<sup>4</sup>Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik B, 48149 Münster

<sup>5</sup>Universitätsklinikum Jena, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, 07747 Jena

<sup>6</sup>Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, 60590 Frankfurt

<sup>7</sup>Universitätsklinikum Leipzig AöR, Bereich Hepatologie, Klinik und Poliklinik für Onkologie, Gastroenterologie, Hepatologie, Pneumologie und Infektiologie, 04103 Leipzig

## **Federführende Fachgesellschaft:**

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch Frank Tacke, Markus Cornberg, Martina Sterneck, Jonel Trebicka, Thomas Berg

## **Unter Mitwirkung von**

Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV), vertreten durch Wolf Bechstein

Deutsche Transplantationsgesellschaft (DTG), vertreten durch Utz Settmacher

Die Leitlinie wird von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) unterstützt.

## **Lebertransplantationsprogramme und Lebertransplantation**

### **1. Sind Anpassungen für die Durchführung von Organentnahmen und Lebertransplantationen während der COVID-19 Pandemie notwendig?**

#### **Empfehlungen:**

- Während der COVID-19 Pandemie sollen Organentnahmen und Lebertransplantationen grundsätzlich weiterhin vorgenommen werden.
- In Abhängigkeit von der Pandemie-Entwicklung und regionalen bzw. lokalen Ressourcen können an den Zentren Anpassungen in den Lebertransplantationsprogrammen notwendig werden.

#### **Kommentar:**

Die Lebertransplantation ist eine lebensrettende Option für Patienten mit Leberzirrhose, hepatozellulärem Karzinom, genetischen, metabolischen oder cholestatischen Erkrankungen sowie akutem Leberversagen<sup>1,2</sup>. Daher besteht international Konsens darüber, dass Organentnahmen und Lebertransplantationen während der COVID-19 Pandemie grundsätzlich weiterhin erfolgen sollen<sup>3</sup>. Die COVID-19 Pandemie erschwert die Versorgung vieler Patienten, darunter auch besonders solche mit fortgeschrittenen Lebererkrankungen. Eine Einschränkung der Transplantationsaktivitäten würde zu einer zusätzlichen Benachteiligung dieser vulnerablen Patientengruppe führen<sup>4</sup>. Eine gemeinsame globale Erhebung wichtiger internationaler Leber- und Lebertransplantationsgesellschaften (EASL, ESOT, ELITA, ILTS) zeigte, dass in Abhängigkeit von der SARS-CoV-2 Prävalenz teils starke Beeinträchtigungen der Lebertransplantationsprogramme während der ersten Phase der Pandemie aufgetreten sind<sup>5</sup>. Durch regionale und nationale Anpassungen konnte die Versorgung mittels Lebertransplantation aber aufrechterhalten werden, so dass die Gesamtzahl der Transplantationen in Europa annähernd stabil blieb, bei allerdings höherer Wartelisten-Sterblichkeit<sup>5</sup>.

Die vorliegende aktualisierte Fassung der deutschen S1 Leitlinie zur Versorgung von Lebertransplantierten während der COVID-19 Pandemie behält daher die grundsätzliche Empfehlung zur Fortsetzung von Lebertransplantationsprogrammen während der Pandemie bei. Allerdings beansprucht die Durchführung einer Lebertransplantation und die Aufrechterhaltung eines Transplantationsprogramms (Evaluation, Wartelistenführung, Nachsorge) viele Ressourcen im Gesundheitssystem wie hochqualifiziertes medizinisches Personal und intensivmedizinische Kapazitäten. Daher kann es sinnvoll sein, Anpassungen im Lebertransplantationsprogramm am Zentrum in Abhängigkeit der Pandemie-Entwicklung und den lokalen (regionalen) Ressourcen vorzunehmen. Dies ist für beispielsweise die Nierentransplantation von Lebendspendern sehr früh in der Pandemie umgesetzt worden, weil sich diese Eingriffe mit niedrigem Risiko für Empfänger (und Spender) verschieben lassen<sup>6</sup>. In den Handlungsempfehlungen verschiedener Transplantations-Fachgesellschaften wurden Optionen aufgezeigt, wie in Abhängigkeit von der Pandemie-Lage priorisiert werden kann<sup>7</sup>. Dies beinhaltet im Wesentlichen das transiente Aussetzen von Leberlebendspende-Programmen für erwachsene Empfänger und das Aussetzen „nicht dringlicher“ Transplantationen (welche zumeist lokal anhand einer individuellen Durchsicht der Warteliste definiert wurden)<sup>3</sup>. Mit diesem abgestuften Vorgehen ist anhand aktueller Auswertungen zu verzeichnen, dass die Transplantationszahlen zwar international moderat zurückgegangen sind, aber eine Versorgung mit dringlichen Lebertransplantationen aufrechterhalten werden konnte<sup>8,9</sup>. Patienten mit ungünstiger Kurzzeitprognose, z.B. bei akutem Leberversagen, akut-auf-chronischem Leberversagen oder mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) an der Grenze

der Mailand-Kriterien, sollten allerdings nicht aus Pandemie-bedingten Gründen aufgeschoben werden<sup>9</sup>. Sollten durch die Pandemie die Kapazitäten so eingeschränkt sein, dass Transplantationen am Zentrum nicht mehr durchgeführt werden können, so sollen rechtzeitig Kooperationsstrategien mit Transplantationszentren, die ihr Transplantationsprogramm aufgrund einer geringeren Belastung durch das Pandemiegeschehen aufrechterhalten können, etabliert werden.

## 2. Welche Diagnostik bezüglich einer SARS-CoV-2 Infektion sollte beim Empfänger vor Lebertransplantation durchgeführt werden?

### Empfehlungen:

- Während der COVID-19 Pandemie sollen alle potentiellen Organempfänger unmittelbar vor Lebertransplantation auf das Vorliegen einer SARS-CoV-2 Infektion getestet werden.
- Bei SARS-CoV-2 positiven Empfängern ohne pulmonale Symptomatik kann eine Lebertransplantation durchgeführt werden.
- Wenn bei SARS-CoV-2 positiven Empfängern eine Lebertransplantation durchgeführt wird, sollte auf das Vorliegen von SARS-CoV-2-Antikörpern getestet und eine simultane Therapie gegen SARS-CoV-2 geprüft werden.

### Kommentar:

Bei steigender und/oder hoher Prävalenz von SARS-CoV-2-Infektionen in der Allgemeinbevölkerung werden derzeit alle Patienten vor Notfall- oder elektiven chirurgischen Eingriffen einer Routinetestung auf SARS-CoV-2 mittels Antigen- und/oder PCR-Test unterzogen. Gemäß den aktuellen Empfehlungen des Robert-Koch-Institutes (RKI) soll Untersuchungsmaterial aus den oberen Atemwegen (Rachen- und Nasenabstrich) und, wenn möglich und klinisch geboten, aus den tiefen Atemwegen gewonnen werden ([https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Vorl\\_Testung\\_nCoV.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html)).

Vor dem Hintergrund der weit verfügbaren, hocheffektiven Impfungen gegen SARS-CoV-2 muss der bisherige Reflex, asymptomatische SARS-CoV-2 positiv getestete Patienten nicht zu transplantieren, überdacht werden. Zwar ist die Impfantwort bei Patienten mit fortgeschrittenen Lebererkrankungen schlechter als bei Leber-gesunden Probanden<sup>10, 11</sup> doch zumindest nach erfolgreicher Booster-Impfung treten bei Patienten mit Leberzirrhose oder auch nach Lebertransplantation nur sehr selten schwere Verläufe einer COVID-19 Erkrankung auf<sup>12</sup>. Zwar sollte man bei Nachweis einer SARS-CoV-2 Infektion den potentiellen Empfänger in den meisten Fällen als "nicht transplantabel" melden (aufgrund der Notwendigkeit der Isolation und des potentiellen Risikos für eine später manifeste COVID-19 Erkrankung, siehe auch [Empfehlung 6](#)), doch unter Beachtung der individuellen Faktoren, d.h. derzeit vorherrschende SARS-CoV-2 Variante, Impfstatus des Empfängers, potentielle Risikofaktoren für einen schweren Verlauf (z.B. Adipositas, begleitende Lungenerkrankung) und Dringlichkeit der Transplantation (z.B. akutes Leberversagen) kann unter strenger Risiko-Nutzen-Abwägung bei einem asymptomatischen Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion eine Lebertransplantation erfolgen<sup>13</sup>. Vor der Transplantation kann in solchen Einzelfällen eine Computertomographie des Thorax zur Beurteilung des Vorliegens möglicher Infiltrate erfolgen. Die Möglichkeit einer Therapie sollte bei Nachweis einer SARS-CoV-2 Infektion bedacht werden (siehe [Empfehlungen 6 – 7](#)).

### 3. Können Organe eines SARS-CoV-2 infizierten Spenders für eine Lebertransplantation akzeptiert werden?

#### Empfehlungen:

- Die Transplantation einer Leber von einem Spender mit SARS-CoV-2 Infektion kann unter Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.
- Bei unklarem oder fehlendem Immunschutz des Empfängers sollte bei Transplantation einer Leber eines SARS-CoV-2 positiven Spenders die Gabe eines neutralisierenden monoklonalen Antikörpers gegen das Spike-Protein erfolgen.
- Die passive Immunisierung mit einem neutralisierenden monoklonalen Antikörper gegen das Spike-Protein kann auch unabhängig vom Immunschutz des Empfängers bei Transplantation einer Leber eines SARS-CoV-2 positiven Spenders erfolgen.

#### Kommentar:

In Deutschland werden alle Organspender auf SARS-CoV-2 mittels PCR aus Rachen- und/oder endotrachealem Abstrich getestet. Bis vor kurzem wurden nur SARS-CoV-2 negative Organspender durch die Deutsche Stiftung Organtransplantation akzeptiert. Aktuell ist dies jedoch in Änderung, und es werden jetzt in ausgewählten Fällen auch Organe von SARS-CoV-2 positiven Spendern angeboten werden (<https://dso.de/organspende/news-veranstaltungen/news/Organspende%20und%20SARS%20COV-2/COVID-19/19>).

Prinzipiell ist die Übertragung einer SARS-CoV-2 Infektion durch einen infizierten Spender denkbar, da in der Leber verstorbener Patienten SARS-CoV-2 nachgewiesen werden konnte<sup>14</sup>. Bisher ist jedoch kein Fall einer gesicherten Übertragung des Coronavirus auf einen Lebertransplantatempfänger bekannt. Lagana et al<sup>15</sup> vermuteten zwar, dass es zu einer Übertragung durch eine infizierte Mutter auf ihr Kind im Rahmen einer Lebendspende gekommen sein könnte. Die Lebenspenderin wurde erstmals 2 Tage postoperativ positiv auf das SARS-CoV-2 getestet. Das Kind entwickelte am 4. postoperativen Tag Fieber, Dyspnoe, Diarrhoe sowie eine ausgeprägte Hepatitis und hatte eine positive SARS-CoV-2 PCR. Somit ist eine perioperative Übertragung bei engem Kontakt zwischen Mutter und Kind nicht auszuschließen.

Inzwischen wurden einige kleine Fallserien<sup>16, 17, 18, 19</sup> und einzelne Fälle<sup>20, 21, 22, 23, 24</sup> beschrieben, bei denen Lebertransplante von SARS-CoV-2 positiven Spendern mit oder ohne positive SARS-CoV-2 PCR zum Zeitpunkt der Transplantation auf Empfänger mit durchgemachter SARS-CoV-2 Infektion transplantiert wurden. Bei einigen der Empfänger konnte zum Zeitpunkt der Transplantation noch SARS-CoV-2 mittels PCR im Nasenrachenraum nachgewiesen werden. Bisher kam es in keinem der Empfänger zu einer COVID-19 Erkrankung mit klinisch relevanter Symptomatik.

In zwei Fällen<sup>25</sup> wurden im Rahmen einer Leberlebendspende die Organe von SARS-CoV-2 positiven Spendern mit niedrigen Viruskonzentrationen auf ungeimpfte Empfänger ohne vorherige SARS-CoV-2 Infektion transplantiert. Keiner der Empfänger entwickelten eine SARS-CoV-2 Infektion<sup>25</sup>. Weiterhin kam es durch einen Lebendspender, der 2 Tage nach Spende mit SARS-CoV-2 diagnostiziert wurde, nicht zu einer Transmission auf den ungeimpften Empfänger ohne bisherige SARS-CoV-2 Infektion<sup>26</sup>.

Hierauf basierend kann die Transplantation einer Leber eines SARS-CoV-2 positiven Spenders unter Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen, insbesondere bei Empfängern mit durchgemachter oder auch noch aktiver SARS-CoV-2 Infektion. In Italien wird dies seit November 2020 durchgeführt<sup>17</sup>. Aber auch die Transplantation der Leber eines SARS-CoV-2 positiven Spenders auf einen Empfänger ohne Nachweis einer durchgemachten SARS-CoV-2 Infektion erscheint, insbesondere vor dem Hintergrund der inzwischen verfügbaren

antiviralen Behandlungsoptionen, gerechtfertigt, wenngleich dazu noch keine Erfahrungen vorliegen. Bei unklarem oder fehlendem Immunschutz des Empfängers sollte dann perioperativ eine prophylaktische antivirale Therapie erfolgen. Diese kann auch bei Empfängern mit vorangegangener Impfung in Erwägung gezogen werden. Als Prophylaxe kann eine passive Immunisierung mit vorzugsweise intravenös zu applizierenden neutralisierenden monoklonalen Antikörpern gegen das Spike-Protein erfolgen, wobei darauf zu achten ist, dass diese eine Effektivität gegenüber der beim Spender vorliegenden Virusvariante aufweisen. Die aktuell zur intravenösen Gabe zur Verfügung stehenden Antikörper Casirivimab plus Imdevimab zeigten in In-vitro-Studien keine Wirksamkeit gegenüber der SARS-CoV-2 Variante Omikron (Voc: variant of concern), die Wirkung des intravenös zu verabreichenden Sotrovimab gegen VoC-Omikron BA.2 ist unklar (ggf. könnte eine doppelte Dosis notwendig sein), während Tixagevimab plus Cilgavimab mit gewisser *in-vitro* Aktivität gegenüber VoC-Omikron bisher nur in intramuskulärer Applikation vorliegen (siehe auch Empfehlung 7). Alternativ kann eine antivirale Therapie mit intravenös zu verabreichendem Remdesivir oder oral zu verabreichendem Molnupiravir erwogen werden, während aufgrund relevanter Medikamenteninteraktion mit den Calcineurininhibitoren das mit Ritonavir geboosterte Nirmatrelvir nicht gegeben werden sollte.

Für die Entscheidungsfindung zur Akzeptanz eines Lebertransplantats von einem SARS-CoV-2 positiven Spenders sollte neben der Dringlichkeit der Transplantation und dem Serostatus des Empfängers auch der Verlauf der SARS-CoV-2 Infektion des Spenders mit einbezogen werden, insbesondere hinsichtlich der Dauer der Infektion, Schwere der COVID-19 Erkrankung, Höhe der SARS-CoV-2 Konzentration im nasopharyngealen und endotrachealem Abstrich, Vorliegen von Antikörpern und ggf. auch Kenntnis des Variantentyps. In jedem Fall muss eine ausführliche Aufklärung des Empfängers erfolgen und dessen Einverständnis vorliegen.

## **Prä-Lebertransplantation**

### **4. Was sollte bei der Evaluation für eine Lebertransplantation vor dem Hintergrund der COVID-19 Pandemie berücksichtigt werden?**

#### **Empfehlungen:**

- Die Auswahl der Patienten für die Evaluation für eine Lebertransplantation während der COVID-19 Pandemie ändert sich grundsätzlich nicht.
- Patienten mit einer ungünstigen Kurzzeitprognose sollten auch während der Pandemie für eine zeitnahe Evaluation priorisiert werden.
- In Abhängigkeit von der lokalen Pandemiesituation können Abweichungen vom standardisierten Evaluationsprogramm (z.B. Untersuchungsmodalität und/oder Untersuchungsort) vorgenommen werden.
- Der Impfstatus bezüglich SARS-CoV-2 soll bei der Evaluation erhoben werden.
- Der Antikörpertiter gegen SARS-CoV-2 sollte bestimmt werden, um die Immunantwort nach Impfung bzw. vorausgegangener Infektion zu überprüfen.

#### **Kommentar:**

Für Lebertransplantationsprogramme stellt COVID-19 eine besondere Herausforderung dar. Während der Pandemie wurden bereits früh große Einschränkungen in der Evaluation für eine Lebertransplantation in verschiedenen Ländern berichtet<sup>27, 28, 29</sup>. In einigen stark betroffenen Regionen wurden in bis zu 30% der Lebertransplantationsprogramme die Evaluationen reduziert und in mehr als 5% der Zentren sogar gestoppt. Dies waren dramatische Auswirkungen der Pandemie: Patienten, die eine Lebertransplantation benötigen, sind vital gefährdet durch Komplikationen, welche eine ähnliche oder mittlerweile höhere Mortalität

aufweisen wie die COVID-19-Erkrankung<sup>30</sup>. Diese Patienten benötigen dringlich die Evaluation und Listung für eine Lebertransplantation, und deshalb sollten die Evaluationen zeitnah erfolgen, was auch von den europäischen Fachgesellschaften EASL-ESCMID empfohlen wird<sup>9</sup>. Hierzu gehören Patienten mit einer dekompensierten Leberzirrhose (insbesondere refraktärer Aszites, rezidivierende Episoden der hepatischen Enzephalopathie, hepatorenales Syndrom etc.), lab-MELD-Scores  $\geq 20$  (entsprechend einer 3-Monatsmortalität  $>10\%$ ), Patienten mit einem akuten Leberversagen oder akut-auf-chronischem Leberversagen (ACLF), sowie Patienten, die sich für einen match-MELD qualifizieren und damit zeitsensitiv in die Warteliste aufgenommen werden sollten<sup>1,31,32</sup>. Die Untersuchungen, die für die Aufnahme in der Liste für die Lebertransplantation notwendig sind, sind in der Tabelle 1 aufgeführt. Hierbei wurden in Anlehnung an die DGVS S2k-Leitlinie Lebertransplantation (abgeschlossenes Delphiverfahren) sowohl die obligaten Untersuchungen gekennzeichnet als auch zwischen Untersuchungen unterschieden, die heimatnah und im Zentrum durchgeführt werden können, je nach der Pandemie- und lokalen Situation des einzelnen Patienten und Zentrums (**siehe Tabelle 1**). Gegebenenfalls kann bei diesen Patienten ohne unmittelbar dringende Transplantationsnotwendigkeit nur eine inaktive Listung erfolgen („NT-Status“), und nicht dringliche Untersuchungen/Maßnahmen (z.B. Zahnsanierungen) vor der Transplantation können auf einem späteren Zeitpunkt verschoben werden (**siehe Tabelle 1**).

**Tabelle 1: Optionen zur Anpassung der Evaluationsuntersuchungen zur Lebertransplantation bei Pandemie-bedingten eingeschränkten Kapazitäten bzw. erhöhtem SARS-CoV-2 Infektionsrisiko im Transplantationszentrum entsprechend der Empfehlung der LTX-Leitlinie der DGVS zum Vorgehen bei Patienten mit akutem Leberversagen bzw. ACLF.**

<b>Untersuchungen</b>	<b>Obligat</b>	<b>Zentrum</b>	<b>Heimatnah</b>	<b>Nach Listung</b>
Blut- und Urinuntersuchungen	X	X		
Körperlicher Untersuchungsstatus	X	X		
Endoskopie (Gastroskopie, Koloskopie)			X	
Lungenfunktion			X	
Schnittbildgebung (CT, MRT)	X	(X) <sup>1</sup>	X	
EKG	X		X	
Transthorakale Echokardiographie (TTE)	X		X	
Kardiale Ischämiediagnostik (sofern indiziert, z.B. Stress-TTE, Kardio-CT/-MRT, Herzkatheter)	X	X		
CT Nasennebenhöhlen			X	
Osteodensitometrie				X
<b>Konsile</b>	<b>Obligat</b>	<b>Zentrum</b>	<b>Heimatnah</b>	<b>Nach Listung</b>
Transplantationschirurgie (Aufklärung)	X	X		
Prämedikationsambulanz (Aufklärung)	X	X		
Psychosomatische oder psychiatrische Vorstellung	X	X		
Konsil Urologie oder Gynäkologie			X	
Konsil HNO			X	
Dermatologie (Hautkrebsscreening)			X	
Zahnstatus				X

Auffällige Befunde sollten ggfs. am Zentrum durch spezialisierte Untersuchungen weiter abgeklärt werden.

<sup>1</sup>Wenn die Schnittbildgebung für Standard Exception (SE)-Kriterien benötigt wird, ist eine Durchführung und Befundung am Zentrum anzustreben.

## 5. Was sollte bei der Wartelistenführung vor dem Hintergrund der COVID-19 Pandemie berücksichtigt werden?

### Empfehlungen:

- Grundsätzlich soll die engmaschige medizinische Betreuung auf der Warteliste fortgeführt werden. Allerdings kann diese – sofern es das Krankheitsstadium und die Untersuchungsmodalität erlauben – in Kooperation mit dem Transplantationszentrum wohnortnah oder auch unter Nutzung von Video- oder Telefonsprechstunden erfolgen.
- Die Empfehlungen zur primären und sekundären Prophylaxe von Zirrhose-Komplikationen (z.B. spontan bakterielle Peritonitis, hepatische Enzephalopathie, Varizenblutung) sollen beachtet werden, um das Risiko unnötige stationäre Aufenthalte zu reduzieren.
- Das Screening auf ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) sollte bei entsprechender Risikokonstellation möglichst nicht verschoben werden.
- Eine Impfung gegen SARS-CoV-2<sup>33</sup>, *Streptokokkus pneumoniae* und Influenzaviren soll erfolgen.
- Der Antikörpertiter gegen SARS-CoV-2 kann ggf. im Verlauf erneut bestimmt werden, um die SARS-CoV-2 -Immunantwort zu überprüfen.
- Eine prophylaktische passive Immunisierung (Präexpositionsprophylaxe) mit SARS-CoV-2 spezifischen monoklonalen Antikörpern, die eine Effektivität gegen die aktuellen Virusvarianten aufweisen, kann bei Patienten ohne humorale Immunantwort nach SARS-CoV-2 Impfungen erfolgen.
- Eine prophylaktische passive Immunisierung nach Kontakt zu SARS-CoV2 infizierten Personen (=Postexpositionsprophylaxe) mit SARS-CoV-2 spezifischen monoklonalen Antikörpern, die eine Effektivität gegen die aktuellen Virusvarianten aufweisen, kann in Einzelfällen erfolgen.
- Eine Testung auf SARS-CoV-2 soll bei typischer Symptomatik unmittelbar durchgeführt werden, um frühzeitig die Indikation zu einer Therapie prüfen zu können.

### Kommentar:

Patienten auf der Lebertransplantationswarteliste sind ein für die COVID-19-Erkrankung sehr vulnerables Kollektiv. In der ersten Phase der Pandemie wurde daher empfohlen, dass Wartelistenpatienten möglichst Personenkontakte reduzieren und die Intervalle der regelmäßig notwendigen Wartelistenuntersuchungen ggf. verlängert werden<sup>34, 35</sup>. Neben der zwangsläufigen Reduktion der Patientenkontakte in den schwer getroffenen Pandemieregionen in der ersten Welle, kamen auch die Ängste der Patienten selbst hinzu<sup>35</sup>. Beide Gründe führten zu einer relevanten Reduktion von bis zu 50% der Patientenkontakte in verschiedenen Leberzentren<sup>27, 28, 29</sup>. Das ist jedoch mit relevanten Problemen in der Behandlung und dem Therapiemonitoring der Patienten assoziiert. Daher lautet die derzeitige Konsensus-Empfehlung, die Patientenkontakte so weit wie möglich zu erhalten<sup>9</sup>. Hierbei sollten telemedizinische Konzepte implementiert werden, um die spezialisierte Betreuung der Patienten auf der Warteliste zu gewährleisten.

Bei Patienten mit stabilem Krankheitsverlauf auf der Warteliste können Rezertifizierungsuntersuchungen (z. B. des matchMELDs), je nach Pandemiegeschehen, dezentral und/oder heimatnah durchgeführt oder in Einzelfällen auch verschoben werden. Dabei soll jedoch immer der Kontakt mit dem Zentrum aufrechterhalten werden, zum Beispiel durch Video-/Telefonsprechstunden und heimatnah betreuenden Ärzte. Die für die

Feststellung der Dringlichkeit der Organallokation und Erfüllung der Standard Exception (SE)-Kriterien relevanten Untersuchungen sollen, wenn immer möglich, eingehalten werden. Wenn möglich sollten Optionen der nicht-invasiven Diagnostik der invasiven vorgezogen werden (z.B. Leber-Elastographie und Thrombozytenzahl vs. Ösopho-Gastroskopie zur Varizenkontrolle)<sup>35, 36</sup>.

Zudem sollen für Patienten auf der Warteliste die Leitlinien zur Prophylaxe von Komplikationen konsequent beachtet werden<sup>9</sup>, um mögliche Dekompensationen zu vermeiden. Dies beinhaltet beispielsweise bei Patienten mit Leberzirrhose die Gabe von nicht-selektiven Betablockern in der primären und sekundären Prophylaxe der Varizenblutung, die Antibiotikagabe zur Primär- und Sekundärprophylaxe der spontan-bakteriellen Peritonitis, die Sekundärprophylaxe der hepatischen Enzephalopathie (Laktulose, Rifaximin, L-Ornithin-L-Aspartat) und die Humanalbumingabe bei Parazentesen<sup>32</sup>. Es sollte auf eine Impfung der Patienten auf der Warteliste entsprechend der STIKO Empfehlungen geachtet werden, inklusive der Impfungen gegen *Streptokokkus pneumoniae* und Influenzaviren. Bei jeder klinischen Verschlechterung eines zirrhotischen Patienten soll eine COVID-19 Erkrankung ausgeschlossen werden, auch bei Patienten ohne respiratorische Symptome<sup>9</sup>. Die dekompensierte Leberzirrhose ist ein Risikofaktor für schwere Verläufe der COVID-19-Erkrankung<sup>9, 30, 37, 38</sup>. Darüber hinaus sollte bei Patienten auf der Warteliste, die eine bakterielle Infektion erleiden, eine frühzeitige (vorzugsweise innerhalb der ersten Stunde) und breit angelegte empirische Antibiotikatherapie (mit Wirksamkeit gegen multiresistente Erreger entsprechend der lokalen Resistenzlage) begonnen werden, da dies die Wahrscheinlichkeit eines akut-auf-chronischen Leberversagens (ACLF) und auch die Sterblichkeit deutlich reduziert<sup>29</sup>.

Eine Impfung gegen SARS-CoV-2 wird für Patienten mit Leberzirrhose sowohl von der STIKO<sup>39</sup> als auch den Leitlinien der europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften empfohlen<sup>40, 33</sup>. Inzwischen liegen auch Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei diesen Patienten vor, die belegen, dass vergleichbar zu anderen Impfungen, das Impfansprechen<sup>10, 40, 41, 42, 43, 44, 45</sup> bei Leberzirrhose eingeschränkt ist. Da in bis zu 30% der Fälle keine Antikörper gegen SARS-CoV-2 nachgewiesen werden können<sup>11</sup>, erscheint eine Antikörper-Titer-Testung im Verlauf nach erfolgter Impfung gerechtfertigt. Entsprechend der Empfehlungen bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen wäre bei niedrigen Titern (allgemein gültige Titer-Grenzwerte sind aktuell aber nicht definiert und variieren möglicherweise zwischen Test-Systemen), eine erneute Auffrischungsimpfung zu erwägen<sup>46</sup>. Unabhängige Risikofaktoren für ein fehlendes Impfansprechen sind insbesondere männliches Geschlecht, höheres Alter, Niereninsuffizienz und Immunsuppression<sup>10, 40, 41, 42, 43, 44, 45</sup>.

Der klinische Vorteil einer vierten Boosterimpfung bei Patienten ohne adäquate Antikörpertiterantwort ist noch unbewiesen. Gesichert ist jedoch, dass eine vollständige Impfung auch bei fehlender Antikörperresponse einen Schutz vor schweren Verläufen liefert, wahrscheinlich aufgrund der T-Zellimmunität, die unabhängig von der Antikörperresponse durch die Impfung induziert wird.

Einige Patienten auf der Warteliste haben keine schützende Immunität, weil sie aus verschiedenen Gründen z. B. Allergie) nicht geimpft werden konnten oder auf die Impfung nicht adäquat angesprochen haben. Die Phase-3-Studie PROVENT<sup>47</sup> untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit der prophylaktischen monoklonalen Antikörperkombination Tixagevimab plus Cilgavimab (i.m.) im Vergleich zu Placebo zur Vorbeugung einer symptomatischen COVID-19-Erkrankung bei 5.197 ungeimpften Erwachsenen mit negativem Point-of-Care-SARS-CoV-2-Serologietest. Tixagevimab plus Cilgavimab verringerte das Risiko, eine symptomatische COVID-19 Erkrankung zu entwickeln, im Vergleich zu Placebo um 77 %. Die Behandlung wurde ohne Sicherheitsbedenken gut vertragen. Mehr als 75 % der Teilnehmer wiesen zu Beginn der Studie Komorbiditäten auf, zu denen Erkrankungen gehören, die sowohl mit einer verminderten Immunreaktion auf Impfungen assoziiert sind als

auch mit einem erhöhten Risiko für schwere COVID-19 Verläufe<sup>48,49</sup>. Die Tixagevimab und Cilgavimab Kombination wird entsprechend ihrer relativ langen Halbwertszeit in Abständen von sechs Monaten empfohlen.

Eine SARS-CoV-2-Postexpositionprophylaxe nach Kontakt mit infizierten Personen ist inzwischen ebenfalls etabliert. Mit der monoklonalen Antikörperkombination Casirivimab plus Imdevimab konnte in In-vitro-Studien keine relevante Wirksamkeit gegenüber der SARS-CoV-2 Omikron-Variante nachgewiesen werden.<sup>50</sup> Die Kombination aus Tixagevimab plus Cilgavimab zeigte jedoch auch gegen die Omikron BA.2 Subvariante ähnlich gute neutralisierende Aktivität wie gegenüber dem Wildtypvirus.<sup>51</sup>

Aufgrund der verfügbaren effektiven Behandlungsoptionen einschließlich präventiver und , prophylaktischer Maßnahmen soll eine Testung auf SARS-CoV-2 stets niederschwellig durchgeführt werden, um dann die Indikation zu einer frühzeitigen präventiven Behandlung mit Antikörpern oder antiviralen Medikamenten in der Frühphase der Infektion (in der Regel innerhalb von 5 – 7 Tagen) stellen zu können, die das Fortschreiten zu einer schweren COVID-19-Erkrankung verhindern kann (siehe auch Empfehlungen 6 und 7).

## 6. Wie ist bei einem Nachweis einer SARS-CoV-2 Infektion bei Patienten auf der Warteliste zu verfahren?

### Empfehlungen:

- Eine SARS-CoV-2 Infektion bzw. COVID-19 Erkrankung im WHO-Stadium  $\leq 4$  sollte nicht grundsätzlich zur Meldung als „nicht transplantabel“ führen. Im interdisziplinären Team soll nach Risiko-Nutzen-Abwägung über die Transplantabilität von SARS-CoV-2 infizierten Patienten entschieden werden.
- Patienten auf der Warteliste mit COVID-19 Erkrankung und pulmonaler Symptomatik (WHO-Stadium  $>4$ ) sollen als nicht-transplantabel gemeldet werden.
- Bei COVID-19 Erkrankung und pulmonaler Symptomatik (WHO-Stadium  $>4$ ) sollten Patienten erst nach Würdigung der thorakalen Bildgebung als transplantabel gemeldet werden.
- Für Patienten mit positivem SARS-CoV-2 Nachweis soll frühzeitig die Notwendigkeit einer Therapie geprüft werden.

### Kommentar:

Es gibt bislang nur wenige Daten zu Lebertransplantationen von Patienten mit einer SARS-CoV-2-Infektion. Es wurden mehrere Fälle berichtet in denen die infizierten Patienten entweder Lebern von SARS-CoV-2-positiven Patienten erhielten, oder aber erst einige Tage nach der Lebertransplantation als infiziert auffielen<sup>15,17,21,23,22,52,53,54</sup>. In einigen Fällen sind Komplikationen im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Infektion nach Transplantation aufgetreten, keiner der Patienten ist verstorben. Dennoch ist die Datenlage zur Lebertransplantation bei nachgewiesener SARS-CoV-2 Infektion derzeit unzureichend, so dass eine sorgfältige individualisierte Risiko-Nutzen-Abwägung notwendig ist.

Die Stadieneinteilung der COVID-19-Erkrankung umfasst drei Stufen mit insgesamt 10 Stadien gemäß der WHO (siehe Tabelle 2)<sup>55</sup>. Patienten auf der Warteliste mit symptomatischer COVID-19-Erkrankung sollten frühzeitig stationär behandelt werden, da SARS-CoV-2 ein ACLF auslösen kann<sup>9</sup> (siehe Empfehlung 7). Mehrere Studien legen nahe, dass eine COVID-19-Erkrankung insbesondere bei dekompensierter Zirrhose auch bei niedrigem MELD-Score ein ACLF auslösen kann und letzteres mit einer hohen Sterblichkeit assoziiert ist<sup>9,30,37,38</sup>. Insbesondere das Vorliegen einer dekompensierten Zirrhose und eines HCC, der

Alkoholabusus und COPD wurden als Risikofaktoren für eine erhöhte Sterblichkeit bei COVID-19 Erkrankung ermittelt<sup>38</sup>.

Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion ohne pulmonale Symptomatik (WHO-Stadium  $\leq 4$ ) sollten nicht grundsätzlich als „nicht-transplantabel“ eingestuft werden, sondern können bei hoher Transplantationsdringlichkeit als Einzelfallentscheidung von der interdisziplinären Transplantationskonferenz für eine Lebertransplantation berücksichtigt werden. Dies gilt insbesondere für die Notfallsituation des akuten Leberversagens und bei ACLF, bei dem eine Verzögerung der Transplantation (auch nur um wenige Tage) mit einer hohen Kurzzeitletalität assoziiert ist.

Patienten auf der Warteliste mit asymptomatischem Verlauf der SARS-CoV-2 Infektion bzw. nicht schwerer COVID-19 Erkrankung, die in häusliche Betreuung entlassen werden können, sollen ihre Quarantäne nach den aktuellen Empfehlungen des RKI fortsetzen<sup>9</sup>. Hierbei soll auch berücksichtigt werden, dass auch andere Körperflüssigkeiten, z. B. Aszites, positiv sein können<sup>56</sup>.

**Tabelle 2: Stadieneinteilung von Patienten mit COVID-19 Erkrankung entsprechend der WHO-Empfehlung<sup>55</sup>.**

Status	Charakteristika	Stadium
Nicht infiziert	Nicht-infiziert; keine virale RNA nachweisbar	0
Milde ambulante Erkrankung	Asymptomatisch, virale RNA nachweisbar	1
	Symptomatisch, selbstversorgend	2
	Symptomatisch, nicht selbstversorgend	3
Hospitalisiert milde Erkrankung	Hospitalisiert, keine Sauerstofftherapie notwendig	4
	Hospitalisiert, Sauerstofftherapie über Maske/Brille	5
Hospitalisiert schwere Erkrankung	Hospitalisiert, Sauerstofftherapie über NIV oder high flow	6
	Intubiert und mechanische Ventilation ( $pO_2/FiO_2 \geq 150$ oder $SpO_2/FiO_2 \geq 200$ )	7
	Mechanische Ventilation $pO_2/FiO_2 < 150$ ( $SpO_2/FiO_2 < 200$ ) oder Vasokonstriktoren	8
	Mechanische Ventilation $pO_2/FiO_2 < 150$ und Vasokonstriktoren, Dialyse oder ECMO	9
Tod	Tod	10

ECMO, extracorporeal membrane oxygenation,  $FiO_2$ , Fraktion des Sauerstoffs in der Atemluft; NIV, nicht-invasive Ventilation;  $pO_2$ , Sauerstoffpartialdruck;  $SpO_2$ , Sauerstoffsättigung

## 7. Wie ist die SARS-CoV-2 Infektion und die COVID-19 Erkrankung von Patienten auf der Lebertransplantationswarteliste zu behandeln?

### Empfehlungen:

- Patienten auf der Lebertransplantationswarteliste mit SARS-CoV-2 Infektion und/oder COVID-19-Erkrankung sollten Kontakt mit dem Transplantationszentrum aufnehmen, um die Indikation zur frühzeitigen Antikörpergabe oder medikamentösen Therapie zu prüfen.
- Bei SARS-CoV-2-positiven Patienten auf der Transplantationswarteliste sollte unmittelbar auf Spike-Antikörper getestet werden (sofern der aktuelle Antikörper-Status nicht bekannt ist).
- SARS-CoV-2 IgG-seronegative Patienten (ungeimpft oder Impfstoff-Nonresponse) auf der Lebertransplantationswarteliste mit SARS-CoV-2 Infektion sollten frühzeitig mit monoklonalen Antikörpern behandelt werden, die gegen die aktuell pandemisch vorherrschende SARS-CoV-2-Variante wirksam sind.
- Bei unklarem SARS-CoV-2 Serostatus können Wartelistenpatienten mit einer frühen SARS-CoV-2-Infektion präemptiv antiviral mit Remdesivir, Nirmatrelvir/r und Molnupirvir, alternativ auch mit SARS-CoV-2-spezifischen monoklonalen Antikörpern, behandelt werden [*Details zur Anwendung siehe Kommentar*].
- Eine prophylaktische Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin (NMH) sollte bei hospitalisierten Patienten auf der Lebertransplantationswarteliste mit COVID-19-Erkrankung adaptiert an Leber- und Nierenfunktion erfolgen. Als Alternative zu NMH kann Fondaparinux verwendet werden.
- Patienten auf der Lebertransplantationswarteliste mit COVID-19-Erkrankung und Notwendigkeit zur supportiven Sauerstoffgabe sollten mit Dexamethason behandelt werden. Baricitinib kann bei Patienten mit niedrigem Sauerstoffbedarf (WHO-Stadium 5) zusätzlich zu Dexamethason gegeben werden. Baricitinib oder Tocilizumab kann bei kritisch kranken Patienten (WHO-Stadien 6-9) zusätzlich zu Dexamethason in Betracht gezogen werden. Baricitinib soll nicht mit Tocilizumab kombiniert werden.

### Kommentar:

Patienten auf der Lebertransplantationswarteliste gehören zu den Personen mit einem hohen Risiko für einen schweren COVID-19 Verlauf<sup>9</sup>. Mit zunehmendem Schweregrad der Zirrhose steigt das Letalitätsrisiko. In dem internationalen EASL COVID-Hep/SECURE-Cirrhosis Register hatten Patienten mit Zirrhose in den Stadien CTP-A (odds ratio [OR] 1,90), CTP-B (OR 4,14) und CTP-C (OR 9,32) ein erhöhtes Sterberisiko im Vergleich zu COVID-19 Patienten mit chronischer Lebererkrankung ohne Zirrhose<sup>57</sup>. Andere Kohortenstudien bestätigen diese Ergebnisse<sup>30,37</sup>.

Bei einer symptomatischen SARS-CoV-2 Infektion besteht außerdem das Risiko der akuten hepatischen Dekompensation. Diese trat im EASL COVID-Hep/SECURE-Cirrhosis bei 47% der Patienten mit Zirrhose und COVID-19 Erkrankung auf<sup>57</sup>. Die hepatische Dekompensation kann in ca. 25 % der Fälle der erste und einzige Hinweis auf eine SARS-CoV-2-Infektion bei Patienten mit Zirrhose sein<sup>57</sup>.

Im Fall einer hepatischen Dekompensation oder eines akut-auf-chronischen Leberversagens (ACLF) soll die Behandlung analog der aktuellen nationalen<sup>32</sup> und internationalen<sup>58</sup> Leitlinien erfolgen.

## Antikoagulation

Es ist zusätzlich zu berücksichtigen, dass möglicherweise venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) zum Pathomechanismus der schweren COVID-19 Erkrankung beitragen<sup>59,60</sup>. Aufgrund des oft mit der dekompensierten Zirrhose assoziierten hyperkoagulablen Zustands<sup>61</sup>, besteht dann ein besonderes Risiko für VTE. Sowohl die nationalen<sup>62</sup> als auch die Leitlinien der *International Society on Thrombosis and Haemostasis*<sup>63</sup> empfehlen eine universelle Thromboseprophylaxe mit niedrigmolekularem Heparin (NMH) in Standarddosis für alle hospitalisierten Patienten mit COVID-19. Die Empfehlungen basieren auf zahlreichen Studien, die gezeigt haben, dass eine prophylaktische Antikoagulation das Ergebnis bei Patienten mit COVID-19 verbessert<sup>64</sup>.

Obwohl die Definition von "Hochrisiko" nicht explizit Patienten mit Lebererkrankungen berücksichtigt, kann eine Zirrhose in mehreren gut validierten VTE-Risikoscores als erworbene Thrombophilie interpretiert werden<sup>65,66</sup>. In der Tat hat die Antikoagulation bei Zirrhose nachweislich antifibrotische Eigenschaften, reduziert den Portaldruck und kann einen Überlebensvorteil bieten<sup>67</sup>. Während es in der Vergangenheit Vorbehalte gegen den Einsatz von Antikoagulanzen bei Patienten mit Zirrhose und portaler Hypertension gab, konnte in einem systematischen Review kein erhöhtes Risiko an Blutungsereignissen bei Patienten mit Zirrhose und Pfortaderthrombose unter Antikoagulation nachgewiesen werden<sup>68</sup>. In einer multizentrischen Studie konnten bei 40 Patienten mit Zirrhose und COVID-19 bei der prophylaktischen Therapie mit NMH kein gesteigertes Blutungsrisiko beobachtet werden. Es gab nur 2 milde hämorrhagische Ereignisse (Epistaxis und Hämaturie)<sup>37</sup>. Da Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose in den publizierten und aktiven Studien, die die optimale Thromboseprophylaxe bei COVID-19 untersuchen, meist ausgeschlossen wurden, bleibt die Evidenz zur optimalen prophylaktischen Strategie gering<sup>69,70</sup>. Die Gabe einer therapeutischen Antikoagulation bei nicht-intensivpflichtigen Patienten mit COVID-19 und fortgeschrittener Leberzirrhose und portaler Hypertension sollte individuell entschieden werden.

Die Ergebnisse der Multiplattform-Studie für COVID-19-Patienten (allerdings ohne Lebererkrankung / Leberzirrhose), die intensivmedizinisch behandelt wurden und eine therapeutische Antikoagulation erhielten, zeigten keinen Vorteil im Vergleich zur prophylaktischen Antikoagulation, während das Blutungsrisiko signifikant erhöht war (3,8 % vs. 2,3 %)<sup>71</sup>. Im Gegensatz dazu zeigte die therapeutische Antikoagulation bei COVID-19-Patienten, die nicht auf der Intensivstation behandelt wurden, einen Vorteil gegenüber der Prophylaxe. Als Erklärung werden potentiell entzündungshemmende und antivirale Eigenschaften der Heparine diskutiert. Blutungskomplikationen traten jedoch in der Gruppe mit therapeutischer Antikoagulation häufiger auf (1,9 % gegenüber 0,9 % in der Prophylaxe-Gruppe)<sup>72</sup>.

Die RAPID-Studie bei mäßig kranken hospitalisierten Patienten mit COVID-19 und erhöhten D-Dimer-Werten zeigte, dass Heparin in therapeutischer Dosierung nicht signifikant mit einer Verringerung des primären kombinierten Endpunktes (Tod, invasiver mechanischer Beatmung, nicht-invasiver mechanischer Beatmung oder Einweisung in eine Intensivstation) verbunden war, aber die Wahrscheinlichkeit nach 28 Tagen zu versterben verringerte. Das Risiko schwerer Blutungen war in dieser Studie insgesamt gering<sup>73</sup>.

Basierend auf diesen Daten kann eine therapeutische Antikoagulation mit NMH bei nicht intensivmedizinisch behandlungsbedürftigen Patienten mit COVID-19 und erhöhtem Risiko (z. B. D-Dimere  $\geq 2$  mg/l) erwogen werden, wenn das Blutungsrisiko gering ist.

In der ACTION-Studie wurde kein signifikanter Unterschied hinsichtlich klinischer Endpunkte (Zeit bis zum Tod, Dauer des Krankenhausaufenthalts oder Dauer der zusätzlichen Sauerstoffzufuhr bis Tag 30) zwischen der prophylaktischen und der therapeutischen Antikoagulation mit direkten oralen Antikoagulantien (DOAK, Rivaroxaban) bei Patienten, die nicht auf der Intensivstation behandelt wurden, beobachtet<sup>74</sup>.

Die INSPIRATION-Studie zeigte keinen Vorteil hinsichtlich des kombinierten klinischen Endpunkts (Kombination aus venöser oder arterieller Thrombose, Behandlung mit extrakorporaler Membranoxygenierung oder Sterblichkeit innerhalb von 30 Tagen) einer intensivierten prophylaktischen Antikoagulation gegenüber einer prophylaktischen Antikoagulation bei Patienten, die auf der Intensivstation aufgenommen wurden<sup>75</sup>.

Als eine Alternative zur Therapie mit NMH kann nach der Empfehlung der deutschen S3-Leitlinie Fondaparinux eingesetzt werden<sup>62,76</sup>.

Weitere Therapiekonzepte für COVID-19 beinhalten antivirale Ansätze in der frühen ersten Krankheitsphase und die immunmodulierende Therapie des Zytokinsturms in der zweiten Krankheitsphase ([Tabelle 3](#)).

### **Antivirale Therapien**

**Monoklonale Antikörper:** Mehrere monoklonale Antikörper (mAbs) sind zur passiven Immunisierung von SARS-CoV-2 infizierten Patienten mit erhöhtem Risiko eines schweren Krankheitsverlaufs und fehlender oder unvollständiger Immunisierung zugelassen. In randomisierten, plazebokontrollierten Studien bei nicht hospitalisierten Patienten mit leichten bis mäßigen COVID-19-Symptomen und bestimmten Risikofaktoren für ein Fortschreiten der Erkrankung verringerte die Anwendung von Anti-SARS-CoV-2-MAb (z. B. Casirivimab plus Imdevimab<sup>77</sup>, Regdanvimab, Bamlanivimab plus Etesevimab<sup>78</sup> oder Sotrovimab<sup>79</sup>) das Risiko von Krankenhausaufenthalt und Tod. Allerdings ist die Sicherheit der Evidenz für alle nicht hospitalisierten Personen gering und für hospitalisierte Personen sehr gering bis mäßig<sup>80</sup>.

Die Evidenz ist wahrscheinlich auch deshalb schwach, da in mehreren Studien der SARS-CoV-2-Antikörperstatus nicht berücksichtigt wurde. Bemerkenswert ist, dass in der RECOVERY-Plattformstudie, an der 9785 Patienten teilnahmen, die nach dem Zufallsprinzip Casirivimab und Imdevimab im Vergleich zu Plazebo erhielten, die Zuteilung der mAbs nicht mit signifikanten Unterschieden bei den klinischen Ergebnissen verbunden war, wenn alle Patienten zusammen betrachtet wurden (einschließlich derer mit unbekanntem Antikörperstatus). Allerdings zeigte die Studie eine niedrigere 28-Tage-Sterblichkeit mit mAbs bei Patienten, die bei Studienbeginn seronegativ waren<sup>81</sup>.

Wichtig ist, dass Zellkulturstudien zeigen, dass mehrere der therapeutischen Antikörper gegenüber der SARS-CoV-2-Variante Omicron wenig neutralisierende Wirksamkeit zeigen<sup>82</sup>. Auch Sotrovimab scheint *in vitro* bei guter Wirksamkeit gegenüber der Omicron-Variante BA.1 gegenüber der Omicron-Sublinie BA.2 wahrscheinlich weniger effektiv zu sein<sup>51</sup>. Ob sich diese *in vitro* Ergebnisse auf die *in-vivo* Situation übertragen lassen, ist bisher unklar. Aktuell wird daher diskutiert, die Dosis bei Vorliegen von Omicron BA.2 auf 1000 mg zu verdoppeln. Tixagevimab plus Cilgavimab zeigten *in vitro* eine Aktivität gegenüber der Omikoronvaritante BA.2<sup>51</sup> und diese Antikörperkombination ist bisher (Mai 2022) nur für den prophylaktischen Einsatz auf der Grundlage der PROVENT-Studie<sup>48</sup> zugelassen (siehe prophylaktischer Einsatz von mAbs).

In der TACKLE-Studie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit der therapeutischen Applikation von Tixagevimab plus Cilgavimab im Vergleich zu Placebo bei 903 ambulanten Patienten mit COVID-19 (symptomatisch seit  $\leq 7$  Tagen) evaluiert und zeigte eine Risikoreduzierung von 50% für die Entwicklung einer schweren COVID-19 Erkrankung oder Tod<sup>83</sup>.

Einschränkungen bei der Verwendung monoklonaler Antikörper sind die parenterale Verabreichung, die erforderliche klinische Überwachung während der Infusion und für  $\geq 1$  Stunde nach der Infusion, mögliche Überempfindlichkeitsreaktionen sowie die Unsicherheit über deren Wirksamkeit gegenüber neu auftretenden SARS-CoV-2-Varianten. Darüber hinaus konnte bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem, die mit dem monoklonalen Antikörper Bamlanivimab behandelt wurden, das Auftreten von SARS-CoV-2 Viren mit Mutationen im Spike-Protein (z. B. E484K) nachgewiesen werden. Obwohl Bamlanivimab als Monotherapie nicht empfohlen wird und die EMA das Zulassungsverfahren für Bamlanivimab plus Etesevimab auf Antrag des Unternehmens gestoppt hat, legen die Daten nahe, dass bei der Verwendung monoklonaler Antikörper bei SARS-CoV-2-infizierten immungeschwächten Patienten das Risiko der Selektion von resistenten Virusvarianten besteht, insbesondere wenn unter der Antikörpertherapie die Virämie für längere Zeit persistiert<sup>84</sup>.

**Remdesivir:** Das Adenosin-Analogon Remdesivir ist ein Inhibitor der RNA-abhängigen RNA-Polymerase (RdRp). Remdesivir (200 mg i.v. an Tag 1, 100mg i.v. Tag 2-5) zeigte in der randomisierten, Placebo-kontrollierten ACTT1-Studie eine statistisch signifikante Verkürzung der COVID-19 Krankheitsphase von 15 auf 11 Tage,  $p < 0,001$ . Die Gesamtmortalität war unter Remdesivir mit 8,0% versus 11,6% unter Placebo nicht signifikant unterschiedlich ( $P = 0,59$ )<sup>85</sup>. Auch in der SOLIDARITY-Studie war die Behandlung mit Remdesivir nicht mit einem verbesserten Überleben assoziiert<sup>86</sup>. Die offene, randomisierte DisCoVeRy-Studie zeigte zudem keinen klinischen Nutzen von Remdesivir bei hospitalisierten COVID-19 Patienten, die länger als sieben Tage symptomatisch waren und Sauerstoffunterstützung benötigten<sup>87</sup>.

Der Einsatz von Remdesivir kann jedoch in der frühen Infektionsphase (in den ersten 5-7 Tagen nach Symptombeginn) sinnvoll sein. Bei 562 nicht hospitalisierten Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung, war eine dreitägige Remdesivir-Behandlung mit einem akzeptablen Sicherheitsprofil assoziiert und reduzierte das Risiko einer Hospitalisierung oder eines Todes um 87 % im Vergleich zu Placebo (PINETREE-Studie)<sup>88</sup>. Die Notwendigkeit der intravenösen Applikation schränkt jedoch die breite Anwendung von Remdesivir im ambulanten Bereich ein.

Trotz präklinischer Untersuchungen, die reversible Transaminasen-Erhöhungen zeigten, hat die Anwendung von Remdesivir in kontrollierten Studien im Vergleich zu Placebo keine signifikante Hepatoxizität gezeigt (Transaminasenerhöhung in 4 % vs. 5,9 %). Relevante Arzneimittelwechselwirkungen existieren nicht, die Nierenfunktion sollte unter Therapie kontrolliert werden.

**Spezifische Empfehlungen für Remdesivir:** Remdesivir i.v. sollte nicht bei symptomatischen Patienten mit invasiver Beatmung angewendet werden. Bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19-Pneumonie, die eine Low-Flow-/High-Flow-Sauerstofftherapie oder eine nicht-invasive Beatmung benötigen, kann keine Empfehlung für oder gegen eine Therapie mit Remdesivir gegeben werden. Eine Behandlung kann in dieser Situation je nach Erfahrung und verfügbaren alternativen Optionen in Betracht gezogen werden. Remdesivir i.v. kann in der Frühphase der SARS-COV2-Infektion (innerhalb von 5 Tagen nach Auftreten der Symptome), wenn ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf besteht.

**Nirmatrelvir** ist ein Inhibitor der viralen 3CL-Protease. Die Kombination mit Ritonavir (/r), einem starken Inhibitor von Cytochrom P450 (CYP), insbesondere 3A4, und P-Glykoprotein, ermöglicht die orale Anwendung von Nirmatrelvir mit Erreichen ausreichend hoher Wirkspiegel. Nirmatrelvir/r reduzierte nach den vorliegenden Studienergebnissen bei nicht hospitalisierten Patienten mit leichten oder mittelschweren COVID-19-Symptomen (ohne Bedarf an zusätzlichem Sauerstoff) und mindestens einem Risikofaktor für einen schweren Verlauf die Hospitalisierungs- und/oder Sterblichkeit im Vergleich zu Placebo signifikant (6,5 % vs. 0,7 % [relative Risikoreduktion 89 % bei Beginn innerhalb von 3 Tagen nach Symptombeginn, absolute Risikoreduktion 5,8 %, Number needed to treat ca. 17]). Die Behandlung wurde in dieser Studie so früh wie möglich eingeleitet, spätestens jedoch innerhalb von 5 Tagen nach Auftreten der Symptome<sup>89</sup>.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen, die während der Behandlung und bis zu 34 Tage nach der letzten Nirmatrelvir-Dosis gemeldet wurden, waren Dysgeusie (5%), Durchfall (4%) und Erbrechen (1%). Bei Nirmatrelvir/r müssen aufgrund der Ritonavir-Komponente zahlreiche klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen geprüft werden. Websites zur Überprüfung der Wechselwirkungen sind verfügbar. Dies ist insbesondere für Transplantatempfänger wichtig, da Ritonavir zu Veränderungen der Wirkstoffspiegel von Immunsuppressiva führen kann. Ergebnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit Leberzirrhose oder Transplantatempfängern existieren bisher nicht, ebenso fehlend Daten zum Nachweis der Effizienz der Nirmatrelvir/r-Therapie bei Infektion mit SARS-CoV-2-Omicronvarianten. Die Wirksamkeit sollte aufgrund von in vitro Daten aber nicht eingeschränkt sein<sup>90,91</sup>.

**Spezifische Empfehlungen für Nirmatrelvir/r:** Nirmatrelvir/r kann (innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn) bei Erwachsenen mit COVID-19 appliziert werden, die ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf, aufweisen. Aufgrund der Erfahrungen mit Proteaseinhibitoren bei der Behandlung von chronischer Hepatitis C sollte Nirmatrelvir/r nicht bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose (Child-Pugh C) und nur mit Vorsicht bei Patienten mit Child-Pugh B-Zirrhose verabreicht werden, wenn keine anderen Optionen bestehen.

Das Nukleosidanalogon **Molnupiravir** reduzierte die Hospitalisierungs- und/oder Sterberate im Vergleich zu Placebo bei nicht hospitalisierten Patienten mit leichten oder mäßigen COVID-19-Symptomen (ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf) und mindestens einem Risikofaktor für einen schweren Verlauf signifikant (9,7 % unter Placebo vs. 6,8 % unter Molnupiravir [relative Risikoreduktion 30 %, absolute Risikoreduktion 3 %, Number needed to treat ca. 33])<sup>92</sup>.

Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Ergebnisse der Behandlung waren Durchfall (3%), Übelkeit (2%), Schwindel (1%) und Kopfschmerzen (1%). Besondere Aufmerksamkeit sollte dem mutagenen und wahrscheinlich teratogenen Potenzial von Molnupiravir gewidmet werden, weshalb seine Anwendung während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert ist. Bislang gibt es keine Daten für Patienten, die mit der SARS-CoV-2 Variante Omicron infiziert sind, ebenso existieren, keine Daten für Patienten mit Leberzirrhose oder nach Transplantation. Da Molnupiravir ein Polymerase-Inhibitor ist, sollte eine Mutation im Spike-Protein (z. B. Omikron) keinen Einfluss auf seine Wirksamkeit haben<sup>93</sup>.

Molnupiravir wird renal eliminiert, so dass die Gabe auch bei Patienten mit Zirrhose unbedenklich sein sollte. Signifikante Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten (DDI) sind bisher nicht bekannt. Aufgrund der möglichen Auswirkungen von Molnupiravir auf die SARS-CoV-2-Mutationsrate forderte die FDA den Hersteller auf, Verfahren zur Überwachung

hinsichtlich des Auftretens von SARS-CoV-2-Varianten (genomische Datenbanken) einzuführen.

**Spezifische Empfehlungen für Molnupiravir:** Molnupiravir kann an nicht schwangere Erwachsene mit COVID-19 verabreicht werden, die ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf, einschließlich Krankenhausaufenthalt, haben. Die Behandlung soll so früh wie möglich eingeleitet werden, spätestens innerhalb von 5 Tagen nach Auftreten der Symptome. Eine 5-tägige Behandlung scheint sicher zu sein und hat keine offensichtlichen kurzfristigen Nebenwirkungen. Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, einschließlich Zirrhose (Child A-C), Transplantatempfänger und Patienten mit hepatozellulärem Karzinom können behandelt werden.

### **Immunmodulierende Therapie**

**Dexamethason:** Daten aus einer großen prospektiven randomisierten kontrollierten Studie haben gezeigt, dass eine kurze Dexamethason-Behandlung (6 mg einmal täglich über einen Zeitraum von bis zu 10 Tagen) die Überlebenschancen von Patienten mit schwerer COVID-19-Erkrankung, die Sauerstoff benötigen oder mechanisch beatmet werden (zweite Phase der Erkrankung), verbessern kann<sup>94</sup>. In einer Metaanalyse klinischer Studien mit kritisch kranken Patienten mit COVID-19 war die Verabreichung systemischer Kortikosteroide im Vergleich zur üblichen Behandlung oder zu Placebo mit einer niedrigeren 28-Tages-Sterblichkeit assoziiert<sup>95</sup>. Die empfohlene Dosis Dexamethason entspricht 40 mg Prednison pro Tag. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass bereits unabhängig von der Dexamethason-Behandlung das Risiko von sekundären Infektionen bei schwerer COVID-19-Erkrankung erhöht ist<sup>96</sup> und dieses bei Patienten mit Leberzirrhose aufgrund der Zirrhose-assoziierten Immundysfunktion nicht erhöht werden kann<sup>97</sup>. Der Nutzen der Anwendung von Dexamethason bei Patienten mit Leberzirrhose mit COVID-19 ist daher nicht gesichert. Insgesamt könnten jedoch die Vorteile der Therapie bei kritisch kranken Patienten überwiegen. Bei Risikokonstellation (Aszites) kann eine antimikrobielle Prophylaxe erwogen werden. Das Risiko einer Hepatitis B Reaktivierung ist bei kurzzeitiger Therapie mit Dexamethason als gering einzuschätzen, aber auch nicht ausgeschlossen. Ein Screening auf HBsAg/anti-HBc kann erfolgen.

**Janus-Kinase 1/2-Inhibitor Baricitinib:** Baricitinib ist ein oral verabreichter selektiver Janus-Kinase-1/2 JAK-Inhibitor mit bekannten entzündungshemmenden Eigenschaften. In der ACTT-2-Studie mit 1033 Patienten war Baricitinib plus Remdesivir der alleinigen Remdesivir-Behandlung bei Patienten mit COVID-19 überlegen, insbesondere bei denjenigen, die high-flow Sauerstoff oder eine nicht-invasive Beatmung erhielten (10 versus 18 Tage Erholungszeit). Die 28-Tage-Mortalität betrug 5,1 % in der Kombinationsgruppe und 7,8 % in der Kontrollgruppe<sup>98</sup>.

Die COV-BARRIER-Studie mit 1525 Teilnehmern zeigte, dass die Behandlung mit Baricitinib zusätzlich zur Standardbehandlung (einschließlich Dexamethason) ein ähnliches Sicherheitsprofil wie die alleinige Standardbehandlung aufwies und mit einer geringeren Sterblichkeit (10 % gegenüber 15 %) bei hospitalisierten Erwachsenen mit COVID-19 verbunden war<sup>99</sup>.

Selbst bei schwerkranken Patienten mit COVID-19, die invasiv mechanisch beatmet oder mit extrakorporaler Membranoxygenierung versorgt werden, scheint die Behandlung mit Baricitinib im Vergleich zu Placebo immer noch eine positive Wirkung zu haben. Dies wurde jedoch in einer explorativen randomisierten Studie mit nur 101 Patienten nachgewiesen, in der die Sterblichkeit bis Tag 28 in der Baricitinib-Gruppe 39 % gegenüber 58 % in der Placebo-Gruppe betrug. Die meisten Patienten (84 – 88 %) erhielten auch Dexamethason<sup>100</sup>.

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, signifikant niedriger war als bei der Dexamethason-Monotherapie (20,3 % gegenüber 40,5 %), was dafür spricht, dass Dexamethason nach Möglichkeit zusätzlich eingesetzt werden sollte<sup>101</sup>. Andere JAK-Inhibitoren wie Ruxolitinib und Tofacitinib zeigten eine vergleichbare Wirksamkeit<sup>102, 103</sup>. Daten zum Einsatz von JAK-Inhibitoren bei Patienten mit Leberzirrhose sind nicht bekannt.

Ein Anstieg der Transaminasenwerte wurde in klinischen Studien mit JAK-Inhibitoren allerdings 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 metabolisiert. Bisher wurden auch nur vorübergehende und in der Regel leichte Erhöhungen der Leberparameter, aber keine klinisch bedeutsamen akuten Leberschäden im Zusammenhang mit der Behandlung mit COVID-19 berichtet<sup>104</sup>.

Hepatitis-B-Reaktivierungen können unter der Therapie mit JAK-Inhibitoren selbst bei HBsAg-negativen/anti-HBc-positiven Patienten auftreten. Daher sollte ein HBsAg/anti-HBc Screening erfolgen, und HBsAg-positive Personen sollten prophylaktisch mit Nukleos(t)idanaloga behandelt werden. HBsAg-negative/Anti-HBc-positive Personen können mit Nukleos(t)idanaloga behandelt werden oder sollten mittels HBV DNA-Testungen monitoriert und spätestens dann behandelt werden, wenn die HBV-DNA im Serum nachweisbar ist<sup>105</sup>.

**Tocilizumab** ist ein 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, wodurch die IL-6-Signalübertragung blockiert und Entzündungen reduziert werden. In der randomisierten, kontrollierten, offenen RECOVERY-Studie verbesserte Tocilizumab das Überleben und andere klinische Ergebnisse bei hospitalisierten COVID-19-Patienten mit Hypoxie und systemischer Entzündung. Diese Vorteile wurden unabhängig vom Umfang der Beatmungsunterstützung beobachtet und waren zusätzlich zu den Vorteilen systemischer Kortikosteroide zu beobachten<sup>106</sup>.

Eine Metaanalyse von 27 Studien mit 10.930 Patienten bestätigte die Wirksamkeit von Tocilizumab und Sarilumab. Im Vergleich zur Standardtherapie betragen die Odds-ratios (ORs) für die Sterblichkeit 0,77 bzw. 0,92. Auch die ORs für die Progression zu invasiver mechanischer Beatmung oder Tod im Vergleich zur üblichen Behandlung oder Placebo betragen 0,77 für alle IL-6-Antagonisten, 0,74 für Tocilizumab und 1,00 für Sarilumab. Sekundärinfektionen traten nach 28 Tagen bei 21,9 % der mit IL-6-Antagonisten behandelten Patienten gegenüber 17,6 % der mit der üblichen Behandlung oder Placebo behandelten Patienten auf<sup>107</sup>.

HBsAg-positive Patienten, die mit monoklonalen Anti-IL6-Rezeptor-Antikörpern behandelt werden, haben ein moderates Risiko einer Reaktivierung von Hepatitis B. Bei HBsAg-negativen / Anti-HBc-positiven Personen ist das Risiko einer Reaktivierung jedoch gering<sup>108, 109, 110</sup>. Da die Therapiedauer bei COVID-19 kurz ist, fällt das Risiko einer HBV-Reaktivierung vermutlich insgesamt gering aus. Dennoch empfehlen wir, dass auf das Vorhandensein von HBsAg und Anti-HBc vor einer Tocilizumab-Therapie getestet wird. HBsAg-positive Personen können eine prophylaktische NA-Behandlung erhalten, und HBsAg-negativ/anti-HBc-positive Personen sollten hinsichtlich einer HBV-Reaktivierung monitoriert werden.

Die gleichzeitige Verabreichung von JAK-Inhibitoren mit IL6-Inhibitoren sollte vermieden werden, um das Risiko einer additiven Immunsuppression und des nachfolgenden Auftretens schwerer (bakterieller) Infektionen zu vermeiden.

### Weitere Therapieansätze

Zahlreiche weitere Therapieansätze sind getestet worden. Lopinavir/Ritonavir, Azithromycin, Colchizin, Hydroxychloroquin und Ivermectin sollen nicht zur Therapie einer SARS-CoV-2 Infektion eingesetzt werden. Für den Einsatz von Nitatoxamid, Famotidin, Budesonid, Interferon beta, Anakinra wird kein Einsatz außerhalb klinischer Studien empfohlen.

Rekonvaleszenzplasma sollte bei Patienten mit SARS-CoV-2 Infektion nicht verwendet werden<sup>111</sup>.

Fluvoxamin, ein selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer und  $\sigma$ -1-Rezeptor (S1R)-Agonist, kann angesichts der dokumentierten Wirkung (s.u.), des Nebenwirkungsprofils, der einfachen Anwendung, der geringen Kosten und der breiten Verfügbarkeit bei Hochrisikosituationen erwogen werden, wenn keine anderen Medikamente zur Vorbeugung schwerer COVID-19 Erkrankung zur Verfügung stehen. Die TOGETHER-Studie zeigte in einer Population von fast 1500 Patienten mit einem Risiko für schwere COVID-19 und Symptomen, die innerhalb von 7 Tagen nach dem Screening die Therapie mit Fluvoxamin (100 mg zweimal täglich über 10 Tage) begonnen hatten im Vergleich zu Plazebo eine reduzierte Notwendigkeit einer Krankenhauseinweisung (absolute Risikoreduktion um 5% und 32% relative Risikoreduktion).

**Tabelle 3: Besondere Hinweise bei Arzneimitteln, die für eine SARS-CoV-2-Behandlung bei Patienten vor und nach Lebertransplantation eingesetzt werden können.**

Medikamente	Besonderheiten bei Patienten vor oder nach Lebertransplantation
Niedermolekulares Heparin (s.c.) Alternative Fondaparinux (s.c.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Blutungsrisiko und Beachtung der Nierenfunktion bei intensivierter Therapie (zur Dosierung und Dauer siehe Kommentar)</li> </ul>
Monoklonale Antikörper Sotrovimab 500 mg (i.v.)  Tixagevimab / Cilgavimab 150 mg / 150 mg (i.m) - <i>doppelte Dosis bei Omicron-BA1 Dominanz</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>SARS-CoV-2 Varianten berücksichtigen</li> <li>Bei seronegativen Personen innerhalb von 72 Stunden, aber nicht länger als 7 Tage nach Auftreten der Symptome</li> <li>Überwachung auf Überempfindlichkeitsreaktionen</li> </ul>
Remdesivir 200mg Tag 1, 100mg an Tag 2-5 (i.v.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monitoring Transaminasen und eGFR</li> <li>Akkumulation des Medikamententrägers Cyclodextrin bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen</li> </ul>
Nirmatrelvir/Ritonavir 300 mg (2 Tabletten) / 100 mg (1 Tablette) zweimal täglich für 5 Tage (p.o.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>starke CYP3A4-Interaktion</li> <li>Besondere Vorsicht bei Patienten nach LTX</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht empfohlen bei dekompensierter Zirrhose</li> </ul>
Molnupiravir 800 mg (4 Tabletten) zweimal täglich für 5 Tage (p.o.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In der Schwangerschaft kontraindiziert, es werden keine signifikanten Medikamenteninteraktionen erwartet</li> <li>• Überwachung Transaminasen, eGFR</li> </ul>
Dexamethason 6 mg einmal täglich für bis zu 10 Tage (i.v. oder p.o.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moderate CYP3A4-Interaktion</li> <li>• Potenzial für eine zusätzliche Immunsuppression und ein erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen.</li> <li>• Ggfs. HBsAg/anti-HBc Test, ggfs. HBV-DNA Monitoring</li> </ul>
Baricitinib 4 mg pro Tag für 14 Tage (p.o.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HBsAg/anti-HBc Test, ggfs. HBV Reaktivierungsprophylaxe</li> <li>• Nicht mit anti-IL 6 kombinieren</li> </ul>
Tocilizumab 8 mg/kg (<65 kg = 400 mg, bis zu 90 kg = 600 mg, >90 kg = 800 mg) als Einzeldosis (i.v.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HBsAg/anti-HBc Test, ggfs. HBV Reaktivierungsprophylaxe</li> <li>• Nicht mit JAKI kombinieren</li> </ul>

### Post-Lebertransplantation

#### 8. Gelten besondere Empfehlungen für Patienten nach Lebertransplantation zur Vermeidung einer SARS-CoV-2-Infektion?

##### Empfehlungen:

- Patienten nach Lebertransplantation sollen die vom Robert-Koch-Institut und der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung für speziell gefährdete Personen beschriebenen und regelmäßig aktualisierten Verhaltens- und Hygienemaßnahmen beachten.
- Es sollen alle Impfungen gegen respiratorische Infekte entsprechend den Empfehlungen der STIKO erfolgen, insbesondere eine Impfung gegen *Streptokokkus pneumoniae* und Influenzaviren.
- Es soll eine Immunisierung gegen SARS-CoV-2, am besten mit mRNA Impfstoffen, in zeitlichen Abständen entsprechend der Empfehlung der STIKO erfolgen.
- Eine Antikörperbestimmung gegen SARS-CoV-2 kann nach Impfung erfolgen, um die Indikation zur (erneuten) aktiven oder passiven Immunisierung zu prüfen.
- Eine prophylaktische passive Immunisierung mit einem SARS-CoV-2 spezifischen Antikörper, der eine Effektivität gegen die aktuellen Virusvarianten aufweist, kann bei Patienten ohne humorale Immunantwort nach Impfung erfolgen.
- Die immunsuppressive Erhaltungstherapie sollte zur Vermeidung einer COVID-19 Erkrankung nicht verändert werden.

## Kommentar:

Daten zum Infektionsrisiko und Verlauf der SARS-CoV-2 Infektion nach Lebertransplantation liegen hauptsächlich aus den ersten zwei Jahren der Pandemie vor und reflektieren somit das Risiko einer Infektion mit dem Wildtypvirus bzw. der Delta Variante, bevor die Mehrheit der Patienten Impfungen erhalten hatte. Nach den vorliegenden Daten weisen Patienten nach Lebertransplantation im Vergleich zur Normalbevölkerung kein grundsätzlich bzw. nur ein gering erhöhtes Risiko auf, sich mit SARS-CoV-2 zu infizieren<sup>112, 113, 114</sup>. So fand sich entsprechend des „European Liver Transplant Registry“ (ELTR) Registers im Mittel eine geschätzte Inzidenz einer SARS-CoV-2 Infektion von 0,34% bei lebertransplantierten Patienten, im Vergleich zu im Mittel 0,33% in den einschließenden europäischen Ländern<sup>114</sup>. Einschränkend sollte jedoch berücksichtigt werden, dass sich wahrscheinlich die Patienten nach Lebertransplantation mehrheitlich an alle Verhaltens- und Hygienemaßnahmen hielten und häufig eigenständig eine selbstaufgelegte Quarantäne einhielten. Allerdings zeigt eine sehr sorgfältig durchgeführte epidemiologische Untersuchung aus Spanien zur Zeit des ersten COVID-19 Ausbruchs von Ende Februar bis Mai 2020 eine höhere Inzidenz einer SARS-CoV-2-Infektion bei lebertransplantierten Patienten als in der Allgemeinbevölkerung (kumulative Inzidenz 8,37 Fälle/1000 Lebertransplantations-Patienten versus Allgemeinbevölkerung 3,12 Fälle/1000 Menschen)<sup>115</sup>. Auch nach Adjustierung für Alter und Geschlecht war die Zahl der beobachteten SARS-CoV-2-Infektion bei Patienten nach Lebertransplantation deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung (standardisiertes Inzidenz Verhältnis: 191,22). Die meisten Fälle wurden bei Patienten im Langzeitverlauf nach Transplantation beobachtet (mediane Zeit nach Lebertransplantation 105 Monate), bei nur 13,5% lag die Transplantation kürzer als 1 Jahr zurück. Eine gegenüber der Normalbevölkerung knapp verdoppelte Inzidenz bei Patienten nach Organ- und Lebertransplantation wurde auch in einer weiteren Untersuchung beschrieben, die den Zeitraum bis Mitte Juli 2020 umfasste<sup>6</sup>. Dabei traten 13% der Fälle bei nach Transplantation nosokomial auf. Insgesamt reflektieren die variierenden Zahlen sicherlich die unterschiedliche regionale Aktivität der Pandemie innerhalb Europas sowie auch die unvollständige Dokumentation aller Infektionsfälle bei Patienten nach Lebertransplantation.

Die Lebertransplantation per se stellt offenbar keinen unabhängigen Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf oder höhere Sterblichkeit dar. Die Schwere des Krankheitsverlaufs wird vielmehr durch Faktoren bzw. Komorbiditäten bestimmt wie sie auch in der Normalbevölkerung beschrieben wurden<sup>112, 114, 115, 116, 117, 118</sup>. Entsprechend einer Auswertung des von der EASL unterstützten Registers wurden in dieser multizentrischen internationalen Kohortenstudie<sup>119</sup> Patienten nach Lebertransplantation signifikant häufiger auf eine Intensivstation aufgenommen (28 % versus 8 %,  $p < 0,0001$ ) und benötigten deutlich häufiger eine invasive Beatmung (20 % versus 5 %,  $p < 0,0001$ ). Die Sterblichkeit unterschied sich jedoch nicht signifikant im Vergleich zur Normalbevölkerung (19 % versus 27 %,  $p = 0,046$ , nach Adjustierung für Alter und Risikofaktoren nicht mehr signifikant). In der statistischen Auswertung war die Lebertransplantation per se kein signifikanter Risikofaktor für das Versterben an bzw. mit COVID-19 Erkrankung, dagegen waren Alter (OR 1,06 pro Jahr), die Kreatinin-Konzentration (OR 1,57 pro 1 mg/dl Anstieg) und das Vorliegen eines HCC mit der Letalität assoziiert. Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen auch die Auswertungen des europäischen Lebertransplantations-Registers (ELTR)<sup>114</sup> sowie einer großen spanischen Kohortenstudie<sup>115</sup>. Letztere zeigte auch nach Adjustierung für Alter und Geschlecht kein erhöhtes Letalitätsrisiko bei den Patienten nach Lebertransplantation im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (standardisiertes Letalitätsverhältnis 95,55)<sup>115</sup>. Ein schwerer Krankheitsverlauf, den 31,5% der Patienten nach Lebertransplantation entwickelten, war dabei zusätzlich zu den aus der Allgemeinbevölkerung bekannten Risikofaktoren mit der Einnahme

von Mycophenolat-Mofetil (MMF) zum Zeitpunkt der Aufnahme assoziiert, insbesondere bei einer Dosis von über 1 g pro Tag. Dagegen erhöhte die Einnahme von Calcineurininhibitoren, Everolimus und/oder Steroidtherapie unabhängig von der Dosis nicht das Risiko für einen schweren COVID-19 Verlauf. Diese Daten sowie andere Studien<sup>118</sup> unterstützen die Empfehlung, Mycophenolat Mofetil insbesondere bei durch eine COVID-19 Erkrankung besonders gefährdeten Patienten in der Pandemiezeit zu pausieren und stattdessen ggfs. Calcineurininhibitoren, mTOR-Inhibitoren bzw. Steroide zu erhöhen. Dieses Vorgehen sollte vor dem Hintergrund potentieller Nachteile durch die mit der Umstellung der immunsuppressiven Therapie notwendigen vermehrten Laborkontrollen und Effekten auf die Nierenfunktion bei Steigerung der Calcineurininhibitor-Dosis individuell abgewogen werden. In jedem Fall sollte eine Umstellung der immunsuppressiven Therapie nur in Absprache mit dem Transplantationszentrum erfolgen.

Eine SARS-CoV-2 Grundimmunisierung und Auffrischungen sind lebertransplantierten Patienten dringend zu empfehlen, auch wenn Patienten nach Organtransplantation nicht in die großen klinischen Zulassungsstudien zur Covid-19 Vakzinierung nicht eingeschlossen wurden und somit Daten zur Effektivität und Nebenwirkung der Impfung aus retrospektiven, oft monozentrischen Untersuchungen abgeleitet werden müssen.

Die Effektivität einer Grundimmunisierung mit Reduktion des Risikos einer SARS-CoV-2 Infektion, einer symptomatischen COVID-19 Erkrankung sowie der COVID-19 bedingten Letalität konnte sowohl bei organtransplantierten<sup>120,121</sup> wie auch lebertransplantierten Patienten<sup>12,122</sup> gezeigt werden. So sank in einer amerikanischen Kohorte von 1924 lebertransplantierten Patienten (n=1133 mit Impfung, n=791 Kontrolle) innerhalb einer Verlaufsbeobachtung von 210 Tagen nach einer zweifachen Impfung mit einem mRNA Impfstoff (mRNA BNT1622b2 Pfizer oder mRNA-1273 Moderna) das Risiko sich mit SARS-CoV-2 zu infizieren um 64 %, das Risiko einer symptomatischen COVID-19 Erkrankung um 58 % und das Risiko hieran zu versterben um 87 %<sup>122</sup>. Somit kann eine gute Protektion durch die Grundimmunisierung erzielt werden, wenngleich diese geringer erscheint als in der gesunden Bevölkerung. In einer US-amerikanischen Studie wurde bei 18215 Patienten nach Organtransplantation mit Grundimmunisierung das Risiko für Durchbruchinfektionen und deren Verlauf untersucht. Im Vergleich zur Normalbevölkerung fand sich in dieser Studie ein noch 82-fach erhöhtes Risiko für eine SARS-CoV-2 Infektion, und ein 485-fach erhöhtes Risiko für Hospitalisierung und Tod aufgrund einer COVID-19 Erkrankung bei Zustand nach den Organtransplantation<sup>123</sup>.

Die geringere Protektion durch die Grundimmunisierung bei Patienten nach Organtransplantation reflektiert sich auch in Untersuchungen, die die humorale und zelluläre Immunantwort nach Impfung analysiert haben. Nach zwei Impfdosen eines mRNA Impfstoffes bzw. einer Impfung mit mRNA und Vektorimpfstoff konnte eine Serokonversion nur bei 47,5 % bis 79 % der lebertransplantierten Patienten erzielt werden, während gesunden Probanden in 94-100% der Fälle eine Serokonversion erreichten<sup>11,124,125,126,127,128,129,130,131</sup>. Zusätzlich waren die Antikörpertiter der Patienten nach Lebertransplantation signifikant niedriger als in der Normalbevölkerung und oftmals nicht sicher als protektiv einzuordnen. Als Risikofaktoren für ein reduziertes Ansprechen auf die Impfung wurden folgende Faktoren identifiziert: Alter über 65 Jahre, niedrige GFR, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, Impfung im ersten Jahr nach Transplantation, vorbestehende ethyltoxische Zirrhose, sowie eine intensivere immunsuppressive Therapie mit hoch-dosierten Steroiden, mit hohen Tacrolimus Talspiegeln, mit Antimetaboliten, insbesondere Mycophenolat Mofetil, wobei hier eine hohe Dosis besonders ungünstig schien<sup>11,125,127,129,130,131</sup>. Weiterhin schien in einigen Studien eine Impfung mit einem heterologen Impfschema mit einem Vektor und mRNA Impfstoff einem homologen Schema mit ausschließlich mRNA Impfstoff überlegen<sup>11</sup>. In wenigen Studien wurde

neben der humoralen zusätzlich auch die zelluläre Immunantwort untersucht<sup>11, 128</sup>. Hierbei fand sich ebenfalls ein geringeres Ansprechen im Vergleich zur Normalbevölkerung. Insgesamt war die messbare spike-spezifische zelluläre Antwort im Interferon-Gamma-release Assay (IGRA) geringer als die Antikörperantwort. Nur ein geringer Anteil der Patienten ohne Serokonversion hatten einen nachweisbaren zellulären Immunschutz<sup>11</sup>. Dieses kann jedoch an der fehlenden Sensitivität der angewandten Methodik mittels IGRA liegen.

Studien zur Effektivität der ersten Auffrischungsimpfung (Booster) nach Organtransplantation liegen bisher nur in sehr begrenztem Umfang vor<sup>132, 133</sup>. Bei der geringen Zahl an Patienten, die nach Lebertransplantation untersucht wurden, kam es bei ca. 45% ohne Ansprechen nach Zweitimpfung zu einer Serokonversion<sup>133</sup>. Bei Patienten mit bereits vorliegenden Antikörpertitern stiegen diese zwar deutlich an, blieben aber weiterhin niedriger als aus der Normalbevölkerung bekannt. Auch die T-Zellantwort ließ sich nach der Booster-Impfung weiter stimulieren, wobei auch ca. 45% der Patienten ohne Antikörperantwort gegen die Rezeptor-Bindungs-Domäne eine CD4-T-Zellantwort aufwiesen<sup>132</sup>.

Eine vierte Impfung (zweite Boosterung) nach Organtransplantation steigert sowohl humorale und als auch zelluläre Immunantwort weiter und kann daher grundsätzlich empfohlen werden. So kam es noch bei knapp der Hälfte der Patienten ohne vorangegangenes Impfansprechen zu einer Serokonversion und bei den übrigen Patienten stiegen die Spike-spezifischen Antikörpertiter deutlich an<sup>134, 135, 136</sup>.

Bisher liegen keine Daten vor, mit welchem Antikörpertiter Menschen vor einer SARS-CoV-2-Infektion bzw. einem symptomatischen und schwerem COVID-19-Verlauf geschützt sind. Erschwerend kommt hinzu, dass für verschiedene Virusvarianten unterschiedliche Antikörperkonzentrationen protektiv sind, und die derzeitigen, in der Routine eingesetzten Assays keine variantenspezifischen Antikörper messen. So konnte *in vitro* gezeigt werden, dass deutlich höhere Antikörperkonzentrationen zum Schutz vor Infektionen mit der Variante Omikron nötig sind<sup>137</sup>. Außerdem zeigen klinische Untersuchungen, dass die 3. Impfung vor einer Infektion mit Omikron schützt<sup>138</sup>. Insgesamt sind höhere Antikörpertiter mit einer besseren Infektionsprotektion und geringerer Krankheitschwere verbunden<sup>139</sup>. Vor diesem Hintergrund, ebenso wie aufgrund des aus der Normalbevölkerung bekannten Abfalls der Antikörpertiter im zeitlichen Verlauf nach Impfung sowie der Protektion durch die 4. Impfung bei alten und immungeschwächten Menschen vor schweren COVID-19-Verläufen, empfiehlt sich aktuell, wie von der STIKO empfohlen, eine 2. Boosterimpfung für alle Patienten nach Lebertransplantation ab dem 3. Monat nach Drittimpfung durchzuführen. Eine vorzeitige zweite Boosterimpfung ab 4 Wochen nach Drittimpfung kann erwogen werden, wenn bisher keine Serokonversion vorliegt. Daten, ob eine vorzeitige zweite Boosterimpfung auch für Patienten mit niedrigen Antikörpertitern sinnvoll ist, gibt es derzeit nicht.

Gegenüber einem potentiell erhöhten Immunschutz durch wiederholte Boosterimpfungen müssen die Nebenwirkungen der Impfung abgewogen werden. Bisher gibt es nur begrenzte Daten zur Verträglichkeit der Grundimmunisierung und der Drittimpfung bei Zustand nach Organtransplantation<sup>11, 129</sup>. Generell zeigte sich eine vergleichbare Verträglichkeit der mRNA- und Vektorimpfstoffe wie in der Normalbevölkerung. Abstoßungsreaktionen, die durch Stimulation des Immunsystems bei Vakzinierung potentiell induziert werden könnten, wurden nur in einzelnen Fällen berichtet<sup>140, 141</sup>. Diese traten innerhalb von 7–19 Tagen nach der ersten oder zweiten Dosis eines mRNA-Impfstoffes auf und sprachen in den meisten Fällen auf eine Therapie mit einem Steroidbolus gut an. In einem Fall war eine Therapie mit Anti-Thymozytenglobulin notwendig<sup>141</sup>. Ferner wird in der Literatur von einem lebertransplantierten Patienten berichtet, der 12 Tage nach SARS-CoV-2-Impfung mit dem BNT162b2 mRNA-Impfstoff ein selbstlimitierendes hepatitisch-cholestatiches Bild entwickelte<sup>142</sup>.

Für Patienten, bei denen eine vollständige aktive Impfung gegen COVID-19 aufgrund von Impfnebenwirkungen nicht möglich ist oder die keinen Immunschutz nach Impfungen und Boosterungen erzielt haben, kann eine Präexpositionsprophylaxe (PrEP) mit neutralisierenden monoklonalen Antikörpern gegen das Spike Protein erfolgen<sup>50, 49, 89</sup>. Hierbei sollte die Wirksamkeit gegenüber den epidemiologisch aktuell am häufigsten vorkommenden Virusvarianten Berücksichtigung finden. Aktuell stehen für die PrEP Casirivimab 600 mg / Imdevimab 600 mg zur s.c. Applikation, allerdings ohne Wirksamkeit gegenüber der VoC-Omikron sowie Tixagevimab und Cilgavimab in der intramuskulären Applikation mit guter Wirksamkeit auch gegenüber der Omikron Virusvarianten zur Verfügung (siehe Empfehlung 7).

Trotz der Möglichkeit einer aktiven und passiven Immunisierung sowie therapeutischer Optionen (siehe Empfehlung 10) bei Auftreten einer SARS-CoV-2 Infektion kann es in Einzelfällen in Abhängigkeit der Pandemiesituation und dem Risikoprofil der Patienten indiziert sein, ein Attest auszustellen, dass eine Home-Office-Tätigkeit zur Kontaktminimierung am Arbeitsplatz medizinisch zu empfehlen ist. Da insbesondere Patienten nach Organtransplantation mit COVID-19 Erkrankung durch Koinfektionen (z.B. bakterielle Pneumonie) gefährdet sein könnten<sup>143</sup>, soll auf eine vollständige Einhaltung aller Impfeempfehlungen der STIKO und des Robert Koch Instituts geachtet werden.

## **9. Sind Anpassungen von geplanten, regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen nach Lebertransplantation vor dem Hintergrund der COVID-19 Pandemie notwendig?**

### **Empfehlungen:**

- Medizinisch notwendige Untersuchungen sollen aufgrund der COVID-19 Pandemie grundsätzlich nicht abgesagt werden.
- Bezüglich einer persönlichen Vorstellung der Patienten nach Lebertransplantation beim Hausarzt bzw. im Transplantationszentrum soll eine individuelle Nutzen-Risikoabschätzung erfolgen, die Parameter wie Dringlichkeit von Untersuchungen, Länge und Art des Anfahrtsweges, regionale Pandemiesituation, Infektionsrisiko vor Ort sowie Risikoprofil des Patienten beinhaltet.
- Ein regelmäßiger Kontakt zum Arzt sollte zur Sicherstellung der Adhärenz der Patienten und Erkennung von Angst- und Depressionsstörungen erfolgen. Sofern ein persönlicher Kontakt nicht möglich ist, kann dieser per Videosprechstunde oder alternativ Telefon erfolgen.

### **Kommentar:**

Komplikationen nach Lebertransplantation verlaufen in vielen Fällen asymptomatisch und werden mittels Kontrolluntersuchungen, insbesondere Laboruntersuchungen und Sonographie, diagnostiziert. Für den Organerhalt ist insbesondere in der Frühphase nach Transplantation die Beibehaltung der regelmäßigen Kontrolluntersuchungen von hoher Relevanz und sollte in medizinischen Einrichtungen erfolgen, in denen ein SARS-CoV-2 Hygienekonzept umgesetzt wird. Auch soll die medizinische Notwendigkeit einer Vorstellung im Transplantationszentrum gegenüber dem Risiko einer Ansteckung mit SARS-CoV-2 in Abhängigkeit von der Art und Länge des Anfahrtsweges des Patienten sowie der regionalen Pandemielage abgewogen werden. Des Weiteren sollen Patienten vorab darüber informiert werden, dass sie im Falle von Krankheitssymptomen oder Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion telefonisch oder per E-Mail-Kontakt zu ihrem Transplantationszentrum aufnehmen

und sich nicht ohne Voranmeldung direkt in der Transplantationsambulanz oder beim niedergelassenen Arzt vorstellen.

Sollte die Pandemiesituation eine Reduktion der persönlichen Vorstellungen im Transplantationszentrum notwendig werden lassen, so sollten alternative Wege der Patientenkontaktaufnahme, wie Telefon- oder Videosprechstunden genutzt werden, um die Behandlung zu besprechen sowie eine ausreichende Therapieadhärenz sicher zu stellen und auf Ängste der Patienten und deren Angehörigen reagieren zu können. Eine Untersuchung in zwei deutschen Transplantationszentren bei 365 Patienten (95% nach Lebertransplantation) ergab, dass 65% der Patienten große Angst vor einer Infektion mit SARS-CoV-2 hatten und versuchten sich stärker vor eine Infektion zu schützen als ihre Haushaltsmitglieder<sup>144</sup>, und ein Drittel war der Meinung, dass die immunsuppressive Therapie eine COVID-19-Erkrankung verschlimmern könnte. In einem anderen Zentrum wurde die psychosoziale Situation sowie Therapieadhärenz von 98 jungen Erwachsenen nach Lebertransplantation untersucht. Aufgrund der bestehenden Angst vor einer Covid-19 Infektion und des Ansteckungsrisikos in einer medizinischen Einrichtung hatten 40% der Patienten reguläre Nachsorgeuntersuchungen beim Hausarzt oder im Transplantationszentrum nicht mehr wahrgenommen. Die angebotene Videosprechstunde wurde auch nur von 12% der Patienten wahrgenommen<sup>145</sup>.

## 10. Wie ist die SARS-CoV-2 Infektion und die COVID-19 Erkrankung von Patienten nach Lebertransplantation zu behandeln?

### Empfehlungen:

- Bei Nachweis einer SARS-CoV-2 Infektion bei einem Lebertransplantat-Empfänger soll unmittelbar mit dem Lebertransplantationszentrum Kontakt aufgenommen werden, um die Notwendigkeit einer ggfs. frühzeitigen Therapie zu prüfen.
- Patienten nach Lebertransplantation mit asymptomatischer SARS-CoV-2 Infektion sollten bei Risikokonstellation mit Antikörpern behandelt werden, wenn der Patient negativ für SARS-CoV-2-Antikörper ist. Eine antivirale Therapie kann bei asymptomatischer SARS-CoV-2 Infektion und Risikokonstellation durchgeführt werden.
- Bei COVID-19 Erkrankung kann die immunsuppressive Therapie individuell in Abhängigkeit der Risikofaktoren angepasst werden. Eine Reduktion oder Aussetzen bzw. Umstellung der Mycophenolat-Mofetil-Therapie sollte in Betracht gezogen werden. Calcineurin-Inhibitoren, mTOR-Inhibitoren und Steroide sollten primär nicht reduziert oder abgesetzt werden. Die Anpassung der immunsuppressiven Therapie soll nur nach Rücksprache mit einem Spezialisten erfolgen.
- Die Therapie von Patienten mit COVID-19-Erkrankung nach Lebertransplantation unterscheidet sich nicht grundsätzlich von der Therapie nicht-transplantierte Patienten (siehe Empfehlung 7). Medikamenteninteraktionen und Komorbiditäten sollen berücksichtigt werden. Bei der Therapie mit immunmodulatorischen Medikamenten (Dexamethason, Baricitinib, Tocilizumab) sollte die Immunsuppression angepasst werden.

### Kommentar:

Berichte von Transplantatempfängern, die zu Beginn der Pandemie mit COVID-19 ins Krankenhaus eingewiesen wurden, deuten auf Sterblichkeitsraten von bis zu 28% hin<sup>114, 118, 146, 147, 148, 149</sup>. Ob die Sterblichkeitsrate allerdings höher ist als bei Patienten ohne Transplantation ist nicht belegt (siehe Empfehlung 8). Die Ergebnisse einer prospektiven europäischen Studie aus 19 Transplantationszentren berichtet, dass die

Gesamtsterblichkeitsrate und die Sterblichkeitsrate im Krankenhaus 12 % bzw. 17 %, betrug, was der erwarteten Sterblichkeitsrate von Patienten mit schwerer COVID-19-Erkrankung entspricht<sup>112</sup>. Daten aus Spanien berichten sogar, dass die Sterblichkeitsrate von hospitalisierten Patienten nach Lebertransplantation mit 18 % niedriger war als in der entsprechenden Allgemeinbevölkerung<sup>115</sup> (siehe Empfehlung 8). Wichtige Einflussfaktoren für das besondere Risiko der Patienten mit Lebertransplantation sind Komorbiditäten (z.B. Hypertonus, Diabetes, Niereninsuffizienz), die häufiger als in der Normalbevölkerung sind, und die Intensität der Immunsuppressiva-Therapie.

Der Einfluss der immunsuppressiven Therapie im Zusammenhang mit COVID-19 ist komplex. Einerseits kann durch die Immunsuppressiva-Therapie-vermittelte Immunsuppression die Suszeptibilität für eine SARS-CoV-2 Infektion möglicherweise erhöhen<sup>115</sup>, andererseits aber auch durch Unterdrückung der inflammatorischen Reaktion den COVID-19 Verlauf in der zweiten Krankheitsphase günstig beeinflussen<sup>150</sup>. Zusätzlich besteht durch die immunsuppressive Therapie eine verminderte Impfantwort (siehe Empfehlung 8).

Aufgrund dieser Komplexität sollten Lebertransplantations-Empfänger, die eine immunsuppressive Therapie erhalten, als Personen mit erhöhtem Risiko für eine komplizierte SARS-CoV-2 Infektion eingestuft werden<sup>151</sup>. Eine frühzeitige Kontaktaufnahme dieser Patienten wird empfohlen, insbesondere um rechtzeitig therapeutische Maßnahmen einleiten zu können.

Der frühzeitige Einsatz eines monoklonalen Antikörpers (präemptive Therapie) kann das Risiko eines schweren COVID-19 Verlaufs bei seronegativen Personen verringern<sup>77, 78, 79</sup> (siehe Empfehlung 7). Es ist jedoch zu beachten, dass monoklonale Antikörper nicht gegen alle SARS-CoV-2-Varianten wirksam sind<sup>51, 93</sup>. Zurzeit sind wirksame Antikörper gegen die Variante Omicron BA.2 (Tixagevimab / Cilgavimab) nur zur Prophylaxe per intramuskulärer Applikation zugelassen.

Die direkten antiviralen Wirkstoffe Nirmatrelvir/r, Remdesivir und Molnupiravir sind alternative Optionen, die gegen alle Varianten wirksam<sup>152</sup> und insbesondere dann vorzuziehen sind, wenn der Antikörperstatus unbekannt ist. Bislang gibt es allerdings relativ wenige veröffentlichte Daten und Evidenz über die Sicherheit und Wirksamkeit bei Organtransplantat-Empfängern. Bei den direkten antiviralen Wirkstoffen (Details zur Dosis siehe Tabelle 3) müssen Nierenfunktion, Medikamenten-Wechselwirkungen und die Leberfunktion berücksichtigt werden.

Es ist insbesondere zu berücksichtigen, dass die Nirmatrelvir plus Ritonavir-Kombination die Calcineurininhibitor- und mTOR-Inhibitor-Spiegel stark beeinflusst und daher Talspiegelkontrollen mit Adjustierung der Dosierung unter Therapie erfolgen müssen. Remdesivir und Molnupiravir sind in dieser Hinsicht weit weniger problematisch.

Die Symptomatik einer SARS-CoV-2 Infektion kann sich bei Patienten, die immunsuppressiv behandelt werden, von immungesunden Personen unterscheiden. Während Fieber seltener auftritt, ist öfter mit gastrointestinalen Symptomen zu rechnen<sup>153, 154, 119</sup>. Aufgrund der oft atypischen Verläufe kann im Einzelfall auch bei symptomatischen Patienten bzw. solchen mit milden Symptomen eine stationäre Aufnahme gerechtfertigt sein.

Ein weiterer Grund für die frühzeitige stationäre Aufnahme oder alternativ eine engmaschige ambulante Kontrolle ist die Feinjustierung der immunsuppressiven Therapie und Anpassung an die aktuelle Situation. Spiegelbestimmungen der entsprechenden Immunsuppressiva sollten zeitnah erfolgen. Die Adjustierung der immunsuppressiven Therapie solle individuell in

Abhängigkeit von Symptomatik und Phase der COVID-19 Erkrankung erfolgen, auch vor dem Hintergrund der potentiellen Substanz- und Erkrankungsphasen-abhängigen Vor- und Nachteile einer immunsuppressiven Therapie.

Ein multizentrisches US-Register für organtransplantierte Patienten ermittelte keinen Zusammenhang zwischen der Intensität der Basisimmunsuppression und dem Verlauf von COVID-19<sup>113</sup>. Eine spanische Kohortenstudie berichtet, dass Mycophenolat-Mofetil (MMF) das Risiko für schwerwiegende COVID-19-Verläufe in einem dosisabhängigen Maße erhöht, während Calcineurin-Inhibitoren (CNI) und mTOR-Inhibitoren keinen Einfluss hatten<sup>115</sup>.

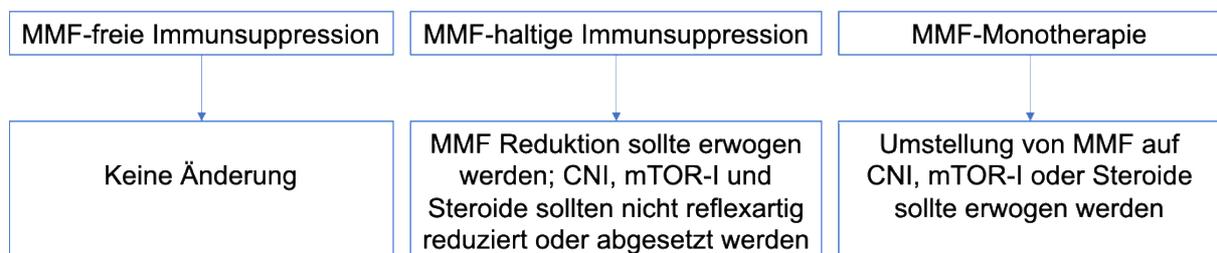
Die Calcineurin-Inhibitoren Cyclosporin A und Tacrolimus scheinen *in-vitro* sogar eine antivirale Wirkung gegen mehrere Coronaviren zu haben, darunter SARS-CoV und MERS-CoV<sup>155, 156</sup>.

Klinische Hinweise auf eine Wirkung von Cyclosporin A bei COVID-19 existieren in Form einer offenen, nicht-randomisierten Studie mit 209 Patienten mit COVID-19-Pneumonie, in welcher Cyclosporin A in Kombination mit Glukokortikoiden mit einem besseren COVID-19 Verlauf assoziiert war als Glukokortikoide allein, insbesondere bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Erkrankung<sup>157</sup>.

Tacrolimus war in einer europäischen Multicenterstudie mit 243 Lebertransplantatempfängern mit COVID-19 mit einer verbesserten Überlebensrate assoziiert<sup>158</sup>.

Calcineurin-Inhibitoren könnten möglicherweise durch Interaktion mit dem "Nuclear Factor of activated T Cells" auch den SARS-CoV-2-induzierten Zytokinsturm reduzieren. Daher sollten Calcineurin- und mTOR-Inhibitoren nicht abgesetzt bzw. ohne Spiegelbestimmungen reduziert werden. Die immunsuppressive Therapie sollte jedoch angepasst werden, falls Dexamethason, Baricitinib oder Tocilizumab zur Behandlung der COVID-19 Pneumonie eingesetzt wird (siehe Empfehlung 7). Bei Patienten, die MMF erhalten, sollte eine MMF-Dosisreduktion bzw. Pausierung erfolgen und Immunsuppression mit Calcineurin-Inhibitoren, mTOR-Inhibitoren oder Steroiden fortgeführt bzw. auf diese Substanzklassen umgestellt werden bis zur Genesung von COVID-19 (Abbildung 1). Eine Adaptation der MMF-Dosis an die Lymphozytenzahl analog zu den Empfehlungen des Johns Hopkins Comprehensive Transplant Center kann erwogen werden: Reduktion der MMF Dosis bei Lymphozytenzahl zwischen 700-1000 Zellen/ $\mu$ l und Absetzen von MMF bei Lymphozytenzahl <700 Zellen/ $\mu$ l<sup>153</sup>.

**Abbildung 1: Algorithmus zur Anpassung der Immunsuppression bei Patienten nach Lebertransplantation und COVID-19 (adaptiert nach<sup>115</sup>). CNI, Calcineurininhibitor; MMF, Mycophenolat Mofetil; mTOR-I, mTOR Inhibitor**



Aufgrund des nach schwerer COVID-19-Erkrankung bestehenden erhöhten Risikos sekundärer Infektionen<sup>96</sup>, sollte eine erhöhte Aufmerksamkeit gegenüber potentiellen bakteriellen, viralen und mykologischen Infektionen bestehen und entsprechende Screening-Untersuchungen auf das Vorliegen solcher Infektionen niedrigschwellig zu Einsatz kommen.

Die Prinzipien der Therapie der COVID-19-Erkrankung unterscheiden sich prinzipiell nicht zwischen Patienten mit bzw. ohne Organtransplantation. Eine Dexamethason-Behandlung (6 mg einmal täglich über einen Zeitraum von bis zu 10 Tagen) erhöht die Überlebenschancen von Patienten mit schwerer COVID-19-Erkrankung, die Sauerstoff benötigen oder mechanisch beatmet werden, verbessern kann<sup>159, 160</sup> (Details [siehe Empfehlung 7, Tabelle 3](#)). Die empfohlene Dosis Dexamethason entspricht 40 mg Prednison pro Tag und ist damit wesentlich höher als eine übliche Steroiderhaltungs-Therapie bei Transplantatempfängern. Die bestehende immunsuppressive Therapie sollte daher angepasst werden, da unabhängig von den verabreichten Behandlungen das Risiko von sekundären Infektionen nach schwerer COVID-19-Erkrankung erhöht ist<sup>96</sup>. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind die Risiken und Vorteile der Anwendung von Dexamethason bei Transplantatempfängern mit COVID-19, die eine immunsuppressive Therapie erhalten, die auch Kortikosteroide einschließt, allerdings nicht bekannt. Daher ist die Empfehlungsstärke geringer als bei nichttransplantierten Patienten.

Als weitere wichtige Maßnahme wird eine prophylaktische Dosis von niedermolekularem Heparin bei hospitalisierten Patienten oder und auch bei ambulanten Patienten mit einer Koagulopathie gemäß den Empfehlungen der *International Society on Thrombosis and Haemostasis* empfohlen, solange keine Kontraindikationen vorliegen<sup>63</sup>. Der Einsatz von prophylaktischem niedermolekularem Heparin bei Patienten mit schwerer COVID-19-Erkrankung ist mit einer niedrigeren Letalität assoziiert<sup>60</sup>. Eine Alternative zur Therapie mit NMH ist Fondaparinux<sup>62</sup> ([siehe Empfehlung 7](#)).

Die zahlreichen offenen Fragen zum natürlichen Verlauf und zum Management von SARS-CoV-2 Infektionen bei Patienten nach Lebertransplantationen sollten im Rahmen eines Registers mit langer Nachbeobachtungszeit beantwortet werden:

- Länge der Infektiosität nach Symptombeginn bzw. Diagnose der Infektion unter Immunsuppression;
- Unterschiede im natürlichen Verlauf verschiedener SARS-CoV-2 Varianten;
- Dauer des Immunschutzes nach durchgemachter Infektion (bei Zirrhose bzw. unter Immunsuppression);
- Inzidenz akuter und chronischer Abstoßungsreaktionen nach COVID-19, insbesondere bei Patienten, deren Immunsuppression während der akuten Erkrankung reduziert wurde;
- Inzidenz von Sekundärinfektionen (Bakterien, Pilze, sonstige Viren), insbesondere bei Patienten, die Dexamethason oder andere immunmodulatorische Therapien erhalten haben;
- Inzidenz von anderen Langzeitfolgen von COVID-19 bei transplantierten Patienten.

## Methodische Hinweise

Die S1 Leitlinie folgt den methodischen Anforderungen der AWMF. Der Vorstand der DGVS beauftragte erneut Herrn Prof. Berg mit der Koordination der Leitlinie. Dieser lud die Mitglieder der Leitliniengruppe, die bereits bei der Erstellung der vorhergehenden Leitlinienversion beteiligt waren, zur Aktualisierung der Leitlinie ein. Die Zusammensetzung der Leitliniengruppe wurde durch den Vorstand der DGVS bestätigt. Die Leitliniengruppe traf sich im Februar, März und April 2022 zu insgesamt 3 Online-Videokonferenzen, in denen zunächst der Aktualisierungsbedarf der Leitlinie identifiziert und in einzelne Teilabschnitte zur Bearbeitung aufgeteilt wurde. Alle Empfehlungen der Leitlinie wurden mitsamt der Hintergrundtexte und auf Basis einer Literaturrecherche überarbeitet, im E-Mail-Umlaufverfahren konsentiert und in den gemeinsamen Videokonferenzen innerhalb der Leitliniengruppe diskutiert und finalisiert. Abschließend wurden die Empfehlungen der COVID-19 Taskforce der AWMF zum externen Review zur Verfügung gestellt und von den Vorständen der DGVS, der DGAV und der DTG freigegeben.

Interessenkonflikterklärungen wurden mit dem Formblatt der AWMF erfasst. Die Bewertung der Interessenkonflikterklärungen und die Festlegung des Interessenskonfliktmanagements fand im Rahmen der Diskussion innerhalb der Leitliniengruppe statt. Die Graduierung der Empfehlung wurde durch soll/soll nicht (starke Empfehlung), sollte/sollte nicht (Empfehlung) und kann erwogen/verzichtet werden vorgenommen.

Die Leitlinie wurde vom 09. Juni 2022 bis 14. Juni 2022 in die AWMF Task Force zur Kommentierung gegeben und implizit bestätigt, da keine Kommentare eingingen.

## Interessenerklärungen

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie <sup>1</sup> , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Berg, Thomas	Abbvie, Alexion, Bayer, Gilead, Eisai, Intercept, Ipsen, Janssen, MSD/Merck, Novartis, Roche, Sequana Medical, and Shionogi	Abbvie, Alexion, Bayer, Gilead, Eisai, Intercept, Ipsen, Janssen, MSD/Merck, Novartis, Roche, Sequana Medical, and Shionogi	Nein	Nein	Abbvie, AstraZeneca, BMS, Gilead, MSD/Merck, Humedics, Intercept, Merz, Novartis, Sequana Medical, Lilly, NovoNordisk, Janssen, Roche DFG, BMBF, EU Horizon 2020	Keine	Mitglied: CO-Editor J Hepatology bis 2019; Vize Secretary EASL 2019-2021; Secretary General EASL seit 2021; Board member of the EASL International Liver Foundation (EILF), Member of the American (AASLD), the European (EASL), and the German (GASL) Association for the Study of the Liver, Member of the European Society for Organ Transplantation (ESOT), Member of the European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA), Member of the German Transplantation Society (DTG), Member of the Working Group Internal Oncology (AiO),	kein Thema (noch nicht bewertet), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie <sup>1</sup> , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							<p>the Working Group Gastroenterological Oncology (AGO), the German Cancer Society (DKG), the German Society of Gastroenterology (DGVS), and the German Society of Internal Medicine (DGIM), Member of Bund Deutscher Internisten (BDI), Representative of the DGVS in the foundation council of the German liver foundation, Wissenschaftliche Tätigkeit: Virushepatitis, Lebetransplantation, Akutes und chronisches Leberversagen, Hepatobiliäre Onkologie, Autoimmune Lebererkrankungen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung:</p>	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrag-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie <sup>1</sup> , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Wissenschaftlicher Leiter GastroUpdate und HepatoUpdate, Persönliche Beziehung: Nein	
Prof. Dr. med. Bechstein, Wolf Otto	Chiesi	Novartis	Astellas GmbH, medupdate GmbH, Terumo, AOK, Charité, Sanofi-Aventis, Interplan, Landesärztekammer Hessen, Hopscotch, Deutsche Krebsgesellschaft /Deutscher Krebskongress, Chiesi,	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGAV, Präsident, Wissenschaftliche Tätigkeit: Lebertransplantation, Wissenschaftliche Tätigkeit: Klinische Lebertransplantation, Behandlung von Patienten, Leberboard, Mitglied der Transplantationskonferenz, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Leiter der Fortbildung "Curriculum Transplantationsbeauftragter" der Akademie für Fort- und Weiterbildung der Landesärztekammer Hessen, Persönliche	kein Thema (noch nicht bewertet), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortragsg- /oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autor*inne n-/oder Coautor*in nenschaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*in nen- interessen (Patent, Urheber*inn en- recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie <sup>1</sup> , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Else- Kröner- Stiftung, Gore Deutschland GmbH, Deutsches Ärzteblatt , Ruhr Universität Bochum , Universitäts klinikum Erlangen, Gesundheit Österreich GmbH, MCN, ESOT European Society of Organ Transplant ation, FALK Foundation , Medac				Beziehung: Vater von Dr.Sarah Bechstein, Gründerin von Formel.skin	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie <sup>1</sup> , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			GmbH, SIRTEX					
Prof. Dr. med. Cornberg, Markus	Nein	Abbvie	Abbvie	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Medizinischer Geschäftsführer Deutsche Leberstiftung, Wissenschaftliche Tätigkeit: Virushepatitis, Wissenschaftliche Tätigkeit: Virushepatitis	kein Thema (noch nicht bewertet), keine
Klug, Lars	keine	keine	Nein	Nein	keine	keine	Mitglied: keine, Wissenschaftliche Tätigkeit: keine, Wissenschaftliche Tätigkeit: keine, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	kein Thema (noch nicht bewertet), keine
Prof. Dr. med. Settmacher, Utz	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (noch nicht bewertet), keine
Prof. Dr.	Chiesi	Novartis	Nein	Nein	Novartis	Nein	Mitglied: DTG	kein Thema (noch

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie <sup>1</sup> , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
med. Sterneck, Martina							Vorsitzende Kommission Leber, Mitglied: DGVS, Wissenschaftliche Tätigkeit: Transplantation Covid Nachsorge Humorale Abstoßung, DSAs Transition kindlicher Empfänger ethyltoxische Zirrhose , Wissenschaftliche Tätigkeit: Lebertransplantation Nachsorge, Indikation, Beteiligung an Fort- /Ausbildung: Thema: Nachsorge nach LTX Transplantation bei alkoholischer Lebererkrankung Alkoholmarker Ort: Ärztekammer, Selbsthilfegruppen, Kliniken,	nicht bewertet), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrag-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie <sup>1</sup> , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							wissenschaftliche Kongresse	
Prof. Dr. Dr. med. Tacke, Frank	Gemeinsamer Bundesausschuss	Allergan, Gilead, Intercept, Inventiva, Alnylam, CSL Behring, Novartis, Pfizer, Novo Nordisk	Falk, Gilead, Abbvie, Merz	Nein	Allergan, BMS, Inventiva, Gilead	Nein	Mitglied: Co-Herausgeber Journal of Hepatology	kein Thema (noch nicht bewertet), keine
Prof. Dr. med. Trebicka, Jonel	Versantis	Grifols, Alexion, CSL Behring	Gore, Falk, Merz, Grifols, CSL Behring	Nein	Nein	Nein	Mitglied: EASL, Mitglied: DGVS, Mitglied: GASL, Mitglied: EFCLIF	kein Thema (noch nicht bewertet), keine

## Literatur

1. (BÄK) B. Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG. Dtsch Arztebl 2019.
2. Tacke F, Kroy DC, Barreiros AP, et al. Liver transplantation in Germany. *Liver Transpl* 2016;22:1136-42.
3. Ritschl PV, Nevermann N, Wiering L, et al. Solid organ transplantation programs facing lack of empiric evidence in the COVID-19 pandemic: A By-proxy Society Recommendation Consensus approach. *Am J Transplant* 2020;20:1826-1836.
4. Tapper EB, Asrani SK. The COVID-19 pandemic will have a long-lasting impact on the quality of cirrhosis care. *J Hepatol* 2020;73:441-445.
5. Russo FP, Izzy M, Rammohan A, et al. Global impact of the first wave of COVID-19 on liver transplant centers: A multi-society survey (EASL-ESOT/ELITA-ILTS). *J Hepatol* 2022;76:364-370.
6. Zaidan M, Legendre C. Solid Organ Transplantation in the Era of COVID-19: Lessons from France. *Transplantation* 2021;105:61-66.
7. Bollipo S, Kapuria D, Rabiee A, et al. One world, one pandemic, many guidelines: management of liver diseases during COVID-19. *Gut* 2020;69:1369-1372.
8. Goff RR, Wilk AR, Toll AE, et al. Navigating the COVID-19 pandemic: Initial impacts and responses of the Organ Procurement and Transplantation Network in the United States. *Am J Transplant* 2021;21:2100-2112.
9. Boettler T, Marjot T, Newsome PN, et al. Impact of COVID-19 on the care of patients with liver disease: EASL-ESCMID position paper after 6 months of the pandemic. *JHEP Rep* 2020;2:100169.
10. Thuluvath PJ, Roberts P, Chauhan M. Analysis of antibody responses after COVID-19 vaccination in liver transplant recipients and those with chronic liver diseases. *J Hepatol* 2021;75:1434-1439.
11. Ruether DF, Schaub GM, Duengelhoefer PM, et al. SARS-CoV2-specific Humoral and T-cell Immune Response After Second Vaccination in Liver Cirrhosis and Transplant Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:162-172 e9.
12. Moon AM, Webb GJ, Garcia-Juarez I, et al. SARS-CoV-2 Infections Among Patients With Liver Disease and Liver Transplantation Who Received COVID-19 Vaccination. *Hepatol Commun* 2022;6:889-897.
13. Rouphael C, D'Amico G, Ricci K, et al. Successful orthotopic liver transplantation in a patient with a positive SARS-CoV2 test and acute liver failure secondary to acetaminophen overdose. *Am J Transplant* 2021;21:1312-1316.
14. Chornenkyy Y, Mejia-Bautista M, Brucal M, et al. Liver Pathology and SARS-CoV-2 Detection in Formalin-Fixed Tissue of Patients With COVID-19. *Am J Clin Pathol* 2021;155:802-814.
15. Lagana SM, De Michele S, Lee MJ, et al. COVID-19 Associated Hepatitis Complicating Recent Living Donor Liver Transplantation. *Arch Pathol Lab Med* 2020.
16. Malleeswaran S, Mohanka R, Yalakanti RB, et al. Living Donor Hepatectomy After Proven SARS-CoV-2 Infection: First Report of 9 Cases From 3 Centers. *Transplantation* 2021;105:e70-e71.
17. Romagnoli R, Gruttadauria S, Tisone G, et al. Liver transplantation from active COVID-19 donors: A lifesaving opportunity worth grasping? *Am J Transplant* 2021;21:3919-3925.
18. Neidlinger NA, Smith JA, D'Alessandro AM, et al. Organ recovery from deceased donors with prior COVID-19: A case series. *Transpl Infect Dis* 2021;23:e13503.
19. Kulkarni AV, Parthasarathy K, Kumar P, et al. Early liver transplantation after COVID-19 infection: The first report. *Am J Transplant* 2021;21:2279-2284.
20. Yetmar ZA, Ranganath N, Huebert RC, et al. Successful Liver Transplantation From a SARS-CoV-2 Positive Donor to a Positive Recipient: Potential Role of Monoclonal Antibodies. *Transplantation* 2022;106:e181-e182.

21. Manzia TM, Gazia C, Lenci I, et al. Liver transplantation performed in a SARS-CoV-2 positive hospitalized recipient using a SARS-CoV-2 infected donor. *Am J Transplant* 2021;21:2600-2604.
22. Wall AE, McKenna GJ, Onaca N, et al. Utilization of a SARS-CoV-2-positive donor for liver transplantation. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2022;35:62-63.
23. Barros N, Ermel A, Mihaylov P, et al. Deceased Donor Liver Transplantation from a SARS-CoV-2-Positive Donor to a SARS-CoV-2-Positive Recipient. *Liver Transpl* 2021;27:1849-1851.
24. de la Villa S, Valerio M, Salcedo M, et al. Heart and liver transplant recipients from donor with positive SARS-CoV-2 RT-PCR at time of transplantation. *Transpl Infect Dis* 2021;23:e13664.
25. La Hoz RM, Mufti AR, Vagefi PA. Short-term liver transplant outcomes from SARS-CoV-2 lower respiratory tract NAT positive donors. *Transpl Infect Dis* 2022;24:e13757.
26. Hong HL, Kim SH, Choi DL, et al. A case of coronavirus disease 2019-infected liver transplant donor. *Am J Transplant* 2020;20:2938-2941.
27. Toyoda H, Huang DQ, Le MH, et al. Liver Care and Surveillance: The Global Impact of the COVID-19 Pandemic. *Hepatol Commun* 2020.
28. Gruttadauria S, Italian Board of Experts in Liver Transplantation Study Group TISoOT. Preliminary Analysis of the Impact of the Coronavirus Disease 2019 Outbreak on Italian Liver Transplant Programs. *Liver Transpl* 2020;26:941-944.
29. Aghemo A, Masarone M, Montagnese S, et al. Assessing the impact of COVID-19 on the management of patients with liver diseases: A national survey by the Italian association for the study of the Liver. *Dig Liver Dis* 2020;52:937-941.
30. Bajaj JS, Garcia-Tsao G, Biggins SW, et al. Comparison of mortality risk in patients with cirrhosis and COVID-19 compared with patients with cirrhosis alone and COVID-19 alone: multicentre matched cohort. *Gut* 2021;70:531-536.
31. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426-37, 1437 e1-9.
32. Gerbes AL, Labenz J, Appenrodt B, et al. [Updated S2k-Guideline "Complications of liver cirrhosis". German Society of Gastroenterology (DGVS)]. *Z Gastroenterol* 2019;57:611-680.
33. Fix OK, Blumberg EA, Chang KM, et al. American Association for the Study of Liver Diseases Expert Panel Consensus Statement: Vaccines to Prevent Coronavirus Disease 2019 Infection in Patients With Liver Disease. *Hepatology* 2021;74:1049-1064.
34. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Rep* 2020;2:100113.
35. Rosenblatt R, Verna EC. COVID 19: Management of Decompensated Cirrhosis and Liver Transplant Recipients. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2020;15:200-203.
36. de Franchis R, Baveno VIF. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743-52.
37. Iavarone M, D'Ambrosio R, Soria A, et al. High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19. *J Hepatol* 2020;73:1063-1071.
38. Kim D, Adeniji N, Latt N, et al. Predictors of Outcomes of COVID-19 in Patients With Chronic Liver Disease: US Multi-center Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:1469-1479 e19.
39. (STIKO) SI. Beschluss der STIKO zur 18. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. *Epid Bull* 2022;3-18.
40. Cornberg M, Buti M, Eberhardt CS, et al. EASL position paper on the use of COVID-19 vaccines in patients with chronic liver diseases, hepatobiliary cancer and liver transplant recipients. *J Hepatol* 2021;74:944-951.
41. Hu X, Sun L, Guo Z, et al. Management of COVID-19 patients with chronic liver diseases and liver transplants. *Ann Hepatol* 2022;27:100653.

42. Willuweit K, Frey A, Passenberg M, et al. Patients with Liver Cirrhosis Show High Immunogenicity upon COVID-19 Vaccination but Develop Premature Deterioration of Antibody Titers. *Vaccines (Basel)* 2022;10.
43. Bakasis AD, Bitzogli K, Mouziouras D, et al. Antibody Responses after SARS-CoV-2 Vaccination in Patients with Liver Diseases. *Viruses* 2022;14.
44. Ai J, Wang J, Liu D, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 Vaccines in Patients With Chronic Liver Diseases (CHESS-NMCID 2101): A Multicenter Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021.
45. Chauhan M, Nzeako I, Li F, et al. Antibody response after a booster dose of SARS-CoV-2 vaccine in liver transplant recipients and those with chronic liver diseases. *Ann Hepatol* 2022;27:100702.
46. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, et al. Protection by 4th dose of BNT162b2 against Omicron in Israel: Cold Spring Harbor Laboratory, 2022.
47. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med* 2022.
48. AZD7442 PROVENT Phase III prophylaxis trial met primary endpoint in preventing COVID-19. Volume 2022, 2021.
49. Tixagevimab and Cilgavimab (Evusheld) for Pre-Exposure Prophylaxis of COVID-19. *JAMA* 2022;327:384-385.
50. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, et al. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. *N Engl J Med* 2021;385:1184-1195.
51. Iketani S, Liu L, Guo Y, et al. Antibody evasion properties of SARS-CoV-2 Omicron sublineages. *Nature* 2022.
52. Martini S, Patrono D, Pittaluga F, et al. Urgent liver transplantation soon after recovery from COVID-19 in a patient with decompensated liver cirrhosis. *Hepatol Commun* 2020.
53. Soin AS, Choudhary NS, Yadav SK, et al. Restructuring Living-Donor Liver Transplantation at a High-Volume Center During the COVID-19 Pandemic. *J Clin Exp Hepatol* 2021;11:418-423.
54. Alconchel F, Cascales-Campos PA, Pons JA, et al. Severe COVID-19 after liver transplantation, surviving the pitfalls of learning on-the-go: Three case reports. *World J Hepatol* 2020;12:870-879.
55. Characterisation WHO GotC, Management of C-i. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis* 2020;20:e192-e197.
56. Passarelli VC, Perosa AH, de Souza Luna LK, et al. Detected SARS-CoV-2 in Ascitic Fluid Followed by Cryptococemia: a Case Report. *SN Compr Clin Med* 2020;2:2414-2418.
57. Marjot T, Moon AM, Cook JA, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. *J Hepatol* 2021;74:567-577.
58. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:406-460.
59. Lazzaroni MG, Piantoni S, Masneri S, et al. Coagulation dysfunction in COVID-19: The interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system. *Blood Rev* 2021;46:100745.
60. Levi M, Thachil J, Iba T, et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol* 2020;7:e438-e440.
61. Sogaard KK, Horvath-Puho E, Gronbaek H, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:96-101.
62. Kluge S, Janssens U, Welte T, et al. German recommendations for critically ill patients with COVID19. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2020;115:111-114.
63. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1023-1026.
64. Flumignan RL, Civile VT, Tinoco JDS, et al. Anticoagulants for people hospitalised with COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;3:CD013739.

65. Spyropoulos AC, Anderson FA, Jr., FitzGerald G, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest* 2011;140:706-714.
66. Nendaz M, Spirk D, Kucher N, et al. Multicentre validation of the Geneva Risk Score for hospitalised medical patients at risk of venous thromboembolism. *Explicit ASsessment of Thromboembolic Risk and Prophylaxis for Medical PATients in SwitzErland (ESTIMATE)*. *Thromb Haemost* 2014;111:531-8.
67. Turco L, de Raucourt E, Valla DC, et al. Anticoagulation in the cirrhotic patient. *JHEP Rep* 2019;1:227-239.
68. Loffredo L, Pastori D, Farcomeni A, et al. Effects of Anticoagulants in Patients With Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2017;153:480-487 e1.
69. Tritschler T, Mathieu ME, Skeith L, et al. Anticoagulant interventions in hospitalized patients with COVID-19: A scoping review of randomized controlled trials and call for international collaboration. *J Thromb Haemost* 2020;18:2958-2967.
70. Lemos ACB, do Espirito Santo DA, Salvetti MC, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). *Thromb Res* 2020;196:359-366.
71. Investigators R-C, Investigators AC-a, Investigators A, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;385:777-789.
72. Investigators A, Investigators AC-a, Investigators R-C, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;385:790-802.
73. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, et al. 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* 2021;375:n2400.
74. Lopes RD, de Barros ESPGM, Furtado RHM, et al. 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* 2021;397:2253-2263.
75. Investigators I, Sadeghipour P, Talasaz AH, et al. 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* 2021;325:1620-1630.
76. Kluge SJ, U.; Welte, T.; Weber-Carstens, S.; Schälte, G.; Spinner, C.D.; Malin, J.J.; Gastmeier, P.; Langer, F.; Bracht, H.; Westhoff, M.; Pfeifer, M.; Rabe, K.F.; Hoffmann, F.; Böttiger, B.W.; Weinmann-Menke, J.; Kersten, A.; Berlit, P.; Krawczyk, M.; Nehls, W.; Haase, R.; Müller, O.J.; Specker, C.; Nothacker, M.; Marx, G.; Karagiannidis, C. S3-Leitlinie"Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 - Living Guideline". <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/113-001LG.html>, 2022.
77. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;385:e81.
78. Dougan M, Nirula A, Azizad M, et al. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2021;385:1382-1392.
79. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med* 2021;385:1941-1950.
80. Kreuzberger N, Hirsch C, Chai KL, et al. SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;9:CD013825.
81. Group RC. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2022;399:665-676.
82. Hoffmann M, Kruger N, Schulz S, et al. The Omicron variant is highly resistant against antibody-mediated neutralization: Implications for control of the COVID-19 pandemic. *Cell* 2022;185:447-456 e11.

83. AZD7442 reduced risk of developing severe COVID-19 or death in TACKLE Phase III outpatient treatment trial. Volume 2022, 2021.
84. Jensen B, Luebke N, Feldt T, et al. Emergence of the E484K mutation in SARS-COV-2-infected immunocompromised patients treated with bamlanivimab in Germany. *Lancet Reg Health Eur* 2021;8:100164.
85. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med* 2020;383:1813-1826.
86. Consortium WHOST, Pan H, Peto R, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med* 2021;384:497-511.
87. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, et al. 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* 2022;22:209-221.
88. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med* 2022;386:305-315.
89. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2022;386:1397-1408.
90. Ullrich S, Ekanayake KB, Otting G, et al. Main protease mutants of SARS-CoV-2 variants remain susceptible to nirmatrelvir. *Bioorg Med Chem Lett* 2022;62:128629.
91. Li P, Wang Y, Lavrijsen M, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant is highly sensitive to molnupiravir, nirmatrelvir, and the combination. *Cell Res* 2022;32:322-324.
92. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med* 2022;386:509-520.
93. Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, et al. Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Covid-19 Omicron Variant. *N Engl J Med* 2022;386:995-998.
94. E.; HPLWSEJMMBJLLSNBCUAE. Dexamethasone for COVID-19: preliminary findings. *Drug Ther Bull* 2020;58:133.
95. Group WHOREAfC-TW, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2020;324:1330-1341.
96. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis* 2020;71:2459-2468.
97. Albillos A, Lario M, Alvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol* 2014;61:1385-96.
98. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:795-807.
99. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al. 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* 2021;9:1407-1418.
100. Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, et al. 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* 2022;10:327-336.
101. Perez-Alba E, Nuzzolo-Shihadeh L, Aguirre-Garcia GM, et al. Baricitinib plus dexamethasone compared to dexamethasone for the treatment of severe COVID-19 pneumonia: A retrospective analysis. *J Microbiol Immunol Infect* 2021;54:787-793.
102. Guimaraes PO, Quirk D, Furtado RH, et al. Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* 2021;385:406-415.
103. Florescu DF, Kalil AC. Janus Kinase inhibitors for the treatment of hospitalized patients with COVID-19. *Curr Opin Crit Care* 2021;27:493-496.
104. Gatti M, Turrini E, Raschi E, et al. Janus Kinase Inhibitors and Coronavirus Disease (COVID)-19: Rationale, Clinical Evidence and Safety Issues. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021;14.

105. Harigai M, Winthrop K, Takeuchi T, et al. Evaluation of hepatitis B virus in clinical trials of baricitinib in rheumatoid arthritis. *RMD Open* 2020;6.
106. Group RC. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;397:1637-1645.
107. Group WHOREAfC-TW, Shankar-Hari M, Vale CL, et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2021;326:499-518.
108. Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Postmarketing surveillance of tocilizumab for rheumatoid arthritis in Japan: interim analysis of 3881 patients. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2148-51.
109. Chen LF, Mo YQ, Jing J, et al. Short-course tocilizumab increases risk of hepatitis B virus reactivation in patients with rheumatoid arthritis: a prospective clinical observation. *Int J Rheum Dis* 2017;20:859-869.
110. Campbell C, Andersson MI, Ansari MA, et al. 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 (Lausanne)* 2021;8:706482.
111. Janiaud P, Axfors C, Schmitt AM, et al. Association of Convalescent Plasma Treatment With Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2021;325:1185-1195.
112. Becchetti C, Zambelli MF, Pasulo L, et al. COVID-19 in an international European liver transplant recipient cohort. *Gut* 2020;69:1832-1840.
113. Donato MF, Invernizzi F, Lampertico P, et al. Health Status of Patients Who Underwent Liver Transplantation During the Coronavirus Outbreak at a Large Center in Milan, Italy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:2131-2133 e1.
114. Belli LS, Duvoux C, Karam V, et al. COVID-19 in liver transplant recipients: preliminary data from the ELITA/ELTR registry. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:724-725.
115. Colmenero J, Rodriguez-Peralvarez M, Salcedo M, et al. Epidemiological pattern, incidence, and outcomes of COVID-19 in liver transplant patients. *J Hepatol* 2021;74:148-155.
116. Rinaldi M, Bartoletti M, Bussini L, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: No difference in survival compared to general population. *Transpl Infect Dis* 2021;23:e13421.
117. Webb GJ, Moon AM, Barnes E, et al. Determining risk factors for mortality in liver transplant patients with COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:643-644.
118. Kates OS, Haydel BM, Florman SS, et al. Coronavirus Disease 2019 in Solid Organ Transplant: A Multicenter Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2021;73:e4090-e4099.
119. Webb GJ, Marjot T, Cook JA, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in liver transplant recipients: an international registry study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:1008-1016.
120. Ravanan R, Mumford L, Ushiro-Lumb I, et al. Two Doses of SARS-CoV-2 Vaccines Reduce Risk of Death Due to COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients: Preliminary Outcomes From a UK Registry Linkage Analysis. *Transplantation* 2021;105:e263-e264.
121. Aslam S, Adler E, Mekeel K, et al. Clinical effectiveness of COVID-19 vaccination in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2021;23:e13705.
122. John BV, Deng Y, Khakoo NS, et al. Coronavirus Disease 2019 Vaccination Is Associated With Reduced Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection and Death in Liver Transplant Recipients. *Gastroenterology* 2022;162:645-647 e2.
123. Qin CX, Moore LW, Anjan S, et al. Risk of Breakthrough SARS-CoV-2 Infections in Adult Transplant Recipients. *Transplantation* 2021;105:e265-e266.
124. Guarino M, Esposito I, Portella G, et al. Humoral Response to 2-dose BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccination in Liver Transplant Recipients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022.
125. Rabinowich L, Grupper A, Baruch R, et al. Low immunogenicity to SARS-CoV-2 vaccination among liver transplant recipients. *J Hepatol* 2021;75:435-438.

126. Strauss AT, Hallett AM, Boyarsky BJ, et al. Antibody Response to Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 Messenger RNA Vaccines in Liver Transplant Recipients. *Liver Transpl* 2021;27:1852-1856.
127. Rashidi-Alavijeh J, Frey A, Passenberg M, et al. Humoral Response to SARS-Cov-2 Vaccination in Liver Transplant Recipients-A Single-Center Experience. *Vaccines (Basel)* 2021;9.
128. D'Offizi G, Agrati C, Visco-Comandini U, et al. Coordinated cellular and humoral immune responses after two-dose SARS-CoV2 mRNA vaccination in liver transplant recipients. *Liver Int* 2022;42:180-186.
129. Davidov Y, Tsaraf K, Cohen-Ezra O, et al. Immunogenicity and Adverse Effects of the 2-Dose BNT162b2 Messenger RNA Vaccine Among Liver Transplantation Recipients. *Liver Transpl* 2022;28:215-223.
130. Timmermann L, Globke B, Lurje G, et al. Humoral Immune Response following SARS-CoV-2 Vaccination in Liver Transplant Recipients. *Vaccines (Basel)* 2021;9.
131. Cholankeril G, Al-Hillan A, Tarlow B, et al. Clinical Factors Associated With Lack of Serological Response to SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccine in Liver Transplantation Recipients. *Liver Transpl* 2022;28:123-126.
132. Hall VG, Ferreira VH, Ku T, et al. Randomized Trial of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients. *N Engl J Med* 2021;385:1244-1246.
133. Del Bello A, Abravanel F, Marion O, et al. Efficiency of a boost with a third dose of anti-SARS-CoV-2 messenger RNA-based vaccines in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2022;22:322-323.
134. Kamar N, Abravanel F, Marion O, et al. Assessment of 4 Doses of SARS-CoV-2 Messenger RNA-Based Vaccine in Recipients of a Solid Organ Transplant. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2136030.
135. Alejo JL, Mitchell J, Chiang TP, et al. Antibody Response to a Fourth Dose of a SARS-CoV-2 Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients: A Case Series. *Transplantation* 2021;105:e280-e281.
136. Benotmane I, Bruel T, Planas D, et al. A fourth dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine improves serum neutralization against the Delta variant in kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2022.
137. Wilhelm AW, M.; Grikscheit, K.; Toptan, T.; Schenk, B.; Pallas, C.; Metzler, M.; Kohmer, N.; Hoehl, S.; Helfritz, F. A.; Wolf, T.; Goetsch, U.; Ciesek, S. Reduced Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Variant by Vaccine Sera and Monoclonal Antibodies. Volume 2022. <https://www.medrxiv.org/>, 2021.
138. Karaba AH, Zhu X, Liang T, et al. A Third Dose of SARS-CoV-2 Vaccine Increases Neutralizing Antibodies Against Variants of Concern in Solid Organ Transplant Recipients. *medRxiv* 2021.
139. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2021;27:1205-1211.
140. Sarwar R, Adeyi OA, Lake J, et al. Acute cellular rejection in liver transplant recipients following vaccination against COVID-19: A case series. *Liver Transpl* 2022.
141. Vyhmeister R, Enestvedt CK, VanSandt M, et al. Steroid-Resistant Acute Cellular Rejection of the Liver After Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 mRNA Vaccination. *Liver Transpl* 2021;27:1339-1342.
142. Dumortier J. Liver injury after mRNA-based SARS-CoV-2 vaccination in a liver transplant recipient. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2022;46:101743.
143. Chen X, Liao B, Cheng L, et al. The microbial coinfection in COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol* 2020;104:7777-7785.
144. Reuken PA, Rauchfuss F, Albers S, et al. Between fear and courage: Attitudes, beliefs, and behavior of liver transplantation recipients and waiting list candidates during the COVID-19 pandemic. *Am J Transplant* 2020;20:3042-3050.
145. Kroncke S, Lund LK, Buchholz A, et al. Psychosocial situation, adherence, and utilization of video consultation in young adult long-term pediatric liver transplant recipients during COVID-19 pandemic. *Pediatr Transplant* 2021;25:e14121.

146. Akalin E, Azzi Y, Bartash R, et al. Covid-19 and Kidney Transplantation. N Engl J Med 2020;382:2475-2477.
147. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. Am J Transplant 2020;20:1800-1808.
148. Montagud-Marrahi E, Cofan F, Torregrosa JV, et al. Preliminary data on outcomes of SARS-CoV-2 infection in a Spanish single center cohort of kidney recipients. Am J Transplant 2020;20:2958-2959.
149. Fernandez-Ruiz M, Andres A, Loinaz C, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: A single-center case series from Spain. Am J Transplant 2020;20:1849-1858.
150. Brennan DC, Aguado JM, Potena L, et al. Effect of maintenance immunosuppressive drugs on virus pathobiology: evidence and potential mechanisms. Rev Med Virol 2013;23:97-125.
151. Fix OK, Hameed B, Fontana RJ, et al. Clinical Best Practice Advice for Hepatology and Liver Transplant Providers During the COVID-19 Pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement. Hepatology 2020;72:287-304.
152. Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, et al. Efficacy of Antiviral Agents against the SARS-CoV-2 Omicron Subvariant BA.2. N Engl J Med 2022;386:1475-1477.
153. Kim MY, Brennan DC, Shah P. General Approach to the Clinical Care of Solid Organ Transplant Recipients with COVID-19 Infection: Management for Transplant Recipients. Curr Transplant Rep 2020;7:366-378.
154. Lee BT, Perumalswami PV, Im GY, et al. COVID-19 in Liver Transplant Recipients: An Initial Experience From the US Epicenter. Gastroenterology 2020;159:1176-1178 e2.
155. de Wilde AH, Zevenhoven-Dobbe JC, van der Meer Y, et al. Cyclosporin A inhibits the replication of diverse coronaviruses. J Gen Virol 2011;92:2542-2548.
156. Kawazoe M, Kihara M, Nanki T. Antirheumatic Drugs against COVID-19 from the Perspective of Rheumatologists. Pharmaceuticals (Basel) 2021;14.
157. Galvez-Romero JL, Palmeros-Rojas O, Real-Ramirez FA, et al. 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 2021;289:906-920.
158. Belli LS, Duvoux C, Cortesi PA, et al. COVID-19 in liver transplant candidates: pretransplant and post-transplant outcomes - an ELITA/ELTR multicentre cohort study. Gut 2021;70:1914-1924.
159. Group RC, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med 2021;384:693-704.
160. Wagner C, Griesel M, Mikolajewska A, et al. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19. Cochrane Database Syst Rev 2021;8:CD014963.

**Versionsnummer:** 2.1

**Erstveröffentlichung:** 01/2021

**Überarbeitung von:** 06/2022

**Nächste Überprüfung geplant:** 06/2023

05.06.2023: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 14.06.2027

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**