

## Fragen und Antworten aus dem Webinar 07.12.2021

JAK-Inhibitoren, Tocilizumab und monoklonale Antikörper

**Wie soll man den Begriff „sequentielle Therapie“ bzgl. JAKi und Tocilizumab verstehen? Darf man nach dem Absetzen von Olumiant und einmaliger Gabe von Tocilizumab weiter am nächsten Tag mit Olumiant fortsetzen?**

Über Wirksamkeit und Sicherheit einer sequenziellen Behandlung liegen bisher keine Erkenntnisse aus randomisiert kontrollierten Studien vor. Die unmittelbare Gabe von JAK-Inhibitoren würde man nach Tocilizumab-Gabe nach aktuellem Stand nicht anstreben.

**Man könnte aber theoretisch in die Gelegenheit kommen, Tocilizumab nach JAK-Inhibitor zu geben. Würde man es machen?**

Dazu kann keine evidenzbasierte Empfehlung gegeben werden. Im nächsten Block geht es zu den JAK-Inhibitoren.

**Gibt es eine Empfehlung über welchen Zeitraum die Infusion mit Tocilizumab laufen soll?**

Das Medikament ist relativ unkritisch bei der Gabe, aber Kurzinfusion für 30 min ist immer gut.

**Patient unter vorbestehender JAKi Therapie (bei rheumatol. Grunderkrankung) erkrankt an COVID. JAKi pausieren oder weitergeben?**

Die JAK Inhibitoren haben in der Dauertherapie bei Rheuma viele infektiologische NW, daher setzen wir ab und gehen auf Dexa. Aber kann man sicher diskutieren.

**Wie hoch sehen Sie das Risiko für einen bakteriellen Infekt nach Tocilizumab Gabe?**

Das ist ein sehr wichtiger Punkt. Es gab in der Metaanalyse bei der LL keine Hinweise auf mehr unerwünschte Ereignisse oder mehr schwere unerwünschte Ereignisse. Eine Tocilizumab-Gabe ist nicht empfohlen, wenn eine behandlungsbedürftige bakterielle/fungale Infektion besteht. Man muss das weiter beobachten, ob durch die Immunmodulation mehr bakt. Sekundärinfektionen gesehen werden.

**Tocilizumab erst ab CRP >75mg/l oder auch schon früher?**

Mir persönlich CRP als alleiniger Inflammationsparameter zu wenig. Wir bestimmen IL6, Ferritin, Triglyzeride, D-Dimer, Fibrinogen und nutzen auch die Lymphopenie als Red Flags für Hyperinflammation, um wirklich nur ausgewählte Patienten zu behandeln.

**Sollen wir bei COVID Patienten gezielt nach HLH suchen (klassische HLH) Kriterien? Und welche Therapie, wenn HLH Kriterien erfüllt? JAKi plus Etoposid?**

Bei schwerer Covid-19 ist die HLH/MAS-HLH extrem selten (siehe die Arbeit der Kollegen in München, Prof. Schmaderer). Ich empfehle jedoch, Ferritin, Triglyzeride und bei hochinflammatorischen Patienten auch sIL2-R zu bestimmen. Bei Ferritin > 1000 und sIL2R > 4000 ist Zytokin-gerichtete Immunmodulation aus meiner Sicht ein Muss, wobei prospektive Daten fehlen.

**Wie sind die Januskinaseinhibitoren finanziert beim off-label Einsatz?**

Da sie eben nicht finanziert sind, müssen die Patienten ausgewählt werden: Hochinflammatorische, Kontraindikationen für Steroide, KI für Tocilizumab. Die Verkürzung der Intensivstationsbedürftigkeit und die flexible, nicht-toxische Dosierung sparen jedoch indirekt Kosten.

**Auch wenn es bisher keine/unzureichende Daten zu der konsekutiven Gabe von 1. JAK Inhibitoren und 2. Tocilizumab gibt, wie wird dieser Fall aktuell in anderen Häusern gehandhabt, i.e. Patient hatte vom Zuweiser z.B. in Anfangsstadium COVID-19 JAK-Inhibitoren erhalten, wird nun**

**progredient respiratorisch eingeschränkt → Aufnahme Intensiv → NIV und absehbar/zu befürchten ITN → Tocilizumab versuchen ja/nein?**

Wir haben das nur in ganz einzelnen Fällen gemacht, aber nie im Frühstadium ohne Hyperinflammation mit Jaki behandelt. Der Charme von Tocilizumab ist die Applikation i.v. bei kritischen Kranken und die sichere Applikation. Das kann in Einzelfällen aus meiner Sicht ein Argument sein. Ansonsten, wenn ausreichende (!! ) Dosierung und eindeutig refraktäre Inflammation nach Jaki dokumentiert ist, sehe ich keinen Nutzen von sequenzieller Tocilizumab-Therapie.

**Sind mAB bei low flow Sauerstoffgabe off-label? Die Sauerstoffgabe ist nicht in der Fachinfo unter den Anwendungsgebieten erwähnt.**

Die Zulassungen für Ronapreve und für Regkirona erfolgten (mit etwas unterschiedlicher Formulierung) für Patient:innen, die keine Sauerstoffs substitution benötigen.

**Wenn mit monoklonalen Antikörpern therapiert wurde, kann aber trotzdem im weiteren Verlauf (oder auch in enger zeitlicher Abfolge) Tocilizumab oder JAKI angewandt werden, wenn die Indikationen dafür nach Leitlinie erfüllt sind, oder?**

Ich sehe keine Kontraindikation, wenn wir die Therapie mit monoklonalen Antikörpern als zielgerichtete Immuntherapie mit nicht-überlappenden Wirkprinzipien sehen. Zu Nebenwirkungen kenne ich keine Daten.

**Gibt es Daten bzw. Empfehlungen zur Kombinationstherapie von IL-6r und IL-1r?**

Dazu kann bisher keine evidenzbasierte Empfehlung gegeben werden.

Vor kurzem ist die COV-AID-Studie mit ersten Daten zur Kombination publiziert worden: IL-1 blockade versus no IL-1 blockade and IL-6 blockade versus no IL-6 blockade. Declercq J, et al Effect of anti-interleukin drugs in patients with COVID-19 and signs of cytokine release syndrome (COV-AID): a factorial, randomised, controlled trial. Lancet Respir Med. 2021 Dec;9(12):1427-1438. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00377-5. Epub 2021 Oct 29. PMID: 34756178; PMCID: PMC8555973.

Gerinnung

**Wie ist denn schwere Blutung definiert?**

Definition nach "major bleedings" gemäß ISTH: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x>

**Antikoagulation bei Einsatz von JAK Inhibitoren (roter Handbrief zu JAK Inhibitoren schon vorhanden), ändert sich damit was bzgl. Antikoagulation?**

Nein.

**Bei erhöhten D-Dimeren unter Innohep 4.500, aber klinisch sowie laborchemisch kein Anhalt für eine Thrombose, soll dann eine bildgebende Diagnostik zum Ausschluss TVT/LAE erfolgen bzw. kann die Anpassung der Antikoagulation auch ohne Bildgebung bei fehlendem klinischem Verdacht erfolgen?**

Prinzipiell hier sicherlich sehr individuell vorgehen...engmaschige klinische Untersuchung....bettseitige Bildgebung Echo / Doppler / Angiologische sonographische Bildgebung...besteht ein hoher klinischer Verdacht weiterführende Bildgebung.

**Gibt es einen Cut-off für die D-Dimere, ab wann ein Hilus-CT mit DD Lungenembolie Sinn macht?**  
Ab 0.5.

**Eine Pat. in der Psychiatrie hat leichte Symptome, keine Entzündungsparameter und kann sich im Zimmer frei bewegen. Sie hat eine Bewegungsanregung zur Thromboseprophylaxe an der Hand.**

**Braucht sie auf jeden Fall ein Heparin?**

Nein, nicht zwingend. Hier gelten die allgemeinen Empfehlungen der prophylaktischen Antikoagulation.

**Wie sollte die Antikoagulation bei ICU Patienten gehandhabt werden, die in Eigenmedikation z. B. bei Vorhofflimmern NOAK haben? Umstellen auf therapeutische Dosis NMH? NOAK belassen und keine prophylaktische Dosis NMH? NOAK absetzen und prophylaktische Dosis NMH?**

Ich würde auf jeden Fall umstellen auf NMH oder UFH. Nach Indikation - meist prophylaktisch außer 'high risk' ohne LE oder eben bei den klassischen Indikationen.

**Angesichts des bevorzugten Ansatzes der NMH in der Therapie der Covid Patient:innen, dürfen aus Ihrer Sicht NOAK bei einer bestätigten Lungenarterienembolie üblicherweise eingesetzt werden (z.B. Lixiana 60 mg 1-0-0 nach 5 Tage NMH)?**

In der Spätphase oder bei Entlassung ja, würde aber möglichst zu NMH tendieren.

**Gibt es massive Unterschiede zwischen dem Einsatz Innohep versus Enoxaparin als Antikoagulanz?**

Wissen wir nicht, halte ich aber für unkritisch.

**Wenn ASS in der Vortherapie, weitergeben - neu ansetzen aber nicht?**

Es gibt keine sinnvollen Daten, ASS neu anzusetzen. Aber die Indikation, die es initial hatte, besteht ja weiter, daher i.d.R. weitergeben.

## Dexamethason

**Laut COVID-Steroid-2 zeigt sich bei einer Dosierung von 12 statt 6mg eine 5% geringere Mortalität - leider war der p-Wert nur 0,09. Jedoch zeigt sich ja in den Subgruppen, dass bei Patienten, die kein Baricitinib oder Tocilizumab erhalten hatten, dass 6mg suboptimal waren und eher 12 empfohlen sind. Im CODEX Trail wurde sogar 20mg Dexa (genau wie im DEXA-ARDS Trail) genommen und bei Patienten mit sehr hohen Inflammationsparametern zeigt sich, dass die Ventilator-freien Tage deutlich erhöht wurden. Nebenwirkungen waren in allen Dosierungen vergleichbar. Heißt für mich, dass ich eher 12mg Dexa nehmen würde bei Patienten, die kein Baricitinib oder Tocilizumab erhalten / erhalten haben. Was sagen sie dazu?**

Es gibt eine Bayessche Analyse zu den 2x6 mg. Ich denke man darf es im Klinikalltag geben - Wir machen das dann, wenn wir den Eindruck haben, dass eine ausgeprägte Inflammation besteht (hohes Ferritin, LDH, etc.). Wir machen 6mg als Standard was ok ist. Kumulativ hohe Steroiddosen haben auch ein paar NW..., aber wie gesagt bei starker Inflammation durchaus zu rechtfertigen als Einzelfall-Entscheidung!

- ➔ Antwort Teilnehmer: Hier würde ich widersprechen...DEXA hat aber noch deutlich höhere Nebenwirkungsraten bzgl. Infektionen auf Dauer...wir sehen dies bei JAK 1 Inhibitoren eher deutlich unkritischer (Zoster bei Lymphopenie...). umgekehrt gibt es Daten bzgl. Glukokortikoide > 10mg/d mit einem deutlichen erhöhten Infektionsrisiko.
- ➔ Antwort Referent: Das stimmt, aber Dexa ist ja für max. 10 Tagen drin (bei COVID). Die Frage ist insgesamt schwierig - finde ich. Wir fahren ja mit dem Dexa bei COVID nicht so schlecht und die JAK Inhibitoren haben bei den schwereren Verläufen klonisch nicht die gleiche Wirkung wie das Tocilizumab wo man klinische Effekte manchmal wirklich kurzfristig sieht.
- ➔ Beitrag weiterer Referent: Das ist ein schwieriger Vergleich. Die Jak-Inhibitoren haben in den NIV/High-Flow Patienten numerisch das beste Potential Mortalität zu reduzieren bzw. die

Ordinal-Skala zu verbessern. Problem der Studien ist die Kohorten-Größe der schwer Erkrankten. EBM bildet diese Aussage nicht robust ab.

**Ein bisschen naive Frage: Was halten Sie von einer antibiotischer Abdeckung beim V.a. eine bakterielle Superinfektion? Auf meiner Abteilung sind wir liberal mit Antibiotika bei positivem Procalcitonin-Spiegel, wenn wir Baricitinib und Dexa verabreichen.**

Bakterielle Co-Infektionen sind in der Initialphase der Erkrankung selten, eine Antibiotikagabe bei gesicherter Infektion mit SARS-CoV-2 wird daher generell nicht empfohlen. Bei Verdacht auf eine bakteriell bedingte Pneumonie oder eine Co-Infektion mit extrapulmonalem Fokus sollen frühzeitig eine leitliniengerechte Diagnostik initiiert und eine leitliniengerechte empirische Antibiotikatherapie eingeleitet werden

Bauchlagerung, Sonstiges

**Wie viele Zyklen Bauchlagerung (16/4h) führen Sie durch? Das wird ja sehr unterschiedlich gehandhabt. Bauchlagerung 180° oder reichen auch 135°?**

Wir (in Leipzig) machen eher 12/12.... zu Beginn in der Regel 3-4 Zyklen, danach in Abhängigkeit von Gasaustausch und Hautzustand.

Für invasiv beatmete Patienten 180°, für die wachen Patienten gibt es keine Daten für die Differenzierung, also individuell an die Möglichkeiten / Präferenzen des Patienten anpassen.

**Wissen wir, wie lange die Wach- Bauchlage sein sollte, um den Effekt der vermeidbaren Intubation zu gewinnen. Leider, wie ja auch beschrieben, freuen wir uns in der Praxis über jede halbe Stunde, die der Patient mit HFNC oder CPAP wach auf dem Bauch schafft :-). So meine Erfahrung.**

Solange es die Patienten tolerieren, mehr wird nicht gehen....

**Ist Awake Proning auch ambulant ein gutes Mittel zu supportiven Therapie? Bzw. gibt es da Daten zu?**

Daten gibt es keine. Wer aber COVID-19 erkrankt noch zu Hause "aushält", sollte eigentlich selber noch mobil genug sein, sodass ich keine relevanten Effekte für die ambulante Patientengruppe erwarten würde.

**Bis zu welchem Flow (Nasenbrille, Maske?) gilt Sauerstoffsupplementation als "low flow"?**

Zwischen 6l/min und 15l/min.... der eigentliche Unterschied ist der Wechsel des Devices zu HFNC/HFO oder NIV.

**Sind High Flow O2 Therapie und CPAP Therapie wirklich gleichwertig?**

Individuelle, patientenzentrierte Entscheidung

**Warum PEEP nach ARDS-Network-Tabelle? In der Frühphase des COVID-ARDS gibt es oft gar nichts zu rekrutieren.**

Stimmt da gebe ich Ihnen Recht ... aber dann auch immer im weiteren Verlauf.

**Hinsichtlich des Horowitz-Index als Intubationskriterium beim HFNC vs. invasiv beatmeten Patienten haben wir beim kooperativen, nicht deliranten (meist jungen) Patienten auch mit Werten um 60mmHg bei Aufnahme und folgender konsequenter Lagerungstherapie gute Verläufe (ohne Intubation) festgestellt ... wie sehen hier Ihre Erfahrungen aus?**

Im Einzelfall sicherlich möglich, allerdings ist die Gefahr einer akuten relevanten Hypoxie gegeben ... individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung ... sicherlich falsch ist eine permissive Hypoxie.

**Getrennte Isolierung Delta und kommende Omikron-Variante auf Intensivstation?**

Keine klare Empfehlung.

**Gibt es eine Empfehlung/Erfahrungen bzgl. Cytosorbtherapie bei COVID-Patienten?**

Cytokine adsorption and ECMO in patients with COVID-19 Published: July 06,

2021 DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00285-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00285-X)