

Umgang mit der Entisolation

# Prolongierter Virusnachweis bei SARS-CoV-2-Infektion unter Immunsuppression

Dr. med. Emanuel Steinhauer<sup>a</sup>; Claudio Acevedo<sup>b</sup>, dipl. Arzt; PD Dr. med. Yvonne Achermann<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Rehazentrum Walenstadtberg, Walenstadtberg; <sup>b</sup> Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, Universitätsspital Zürich, Zürich

## Hintergrund

Wenn an COVID-19 Erkrankte hospitalisiert werden müssen, herrscht ein klarer Konsens über die notwendigen stationären Isolationsmassnahmen. Die Frage der Aufhebung der Isolation lässt sich jedoch nicht immer einfach beantworten. Insbesondere bei immunsupprimierten Patientinnen und Patienten ist der Entscheid für oder gegen verlängerte Isolationsmassnahmen besonders schwierig, weil bei ihnen ein prolongiert positiver Virusnachweis via Polymerasekettenreaktion (PCR) aus dem Nasopharynx-Abstrich beschrieben wird. Eine besondere Gruppe stellen Personen unter einer Therapie mit Rituximab dar, die zu einer Immunsuppression führt, die die Antikörperbildung verhindert und damit eine COVID-19-spezifische Antikörperbildung hemmt.

In dieser Fallbeschreibung über einen Patienten unter Immunsuppression mit Rituximab mit einer prolongierten COVID-19-Erkrankung und prolongiert positivem Nasopharynx-Abstrich werden die Schwierigkeiten in der Entscheidungsfindung bezüglich Entisolation und Partizipation am öffentlichen Leben dargelegt.

## Fallbeschreibung

### Anamnese

Anfang 2021 trat der 54-jährige immunsupprimierte Patient zur stationären pulmonalen Rehabilitation nach SARS-CoV-2-Infektion in unser Rehabilitationszentrum ein. Aufgrund einer 2011 diagnostizierten Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) mit Multiorganbefall befand er sich seit 2012 unter immunsuppressiver Therapie mit Rituximab, Methotrexat und niedrig dosiertem Prednison. Beim Patienten wurde erstmalig Ende 2020 bei Fieber, Husten und Dyspnoe eine SARS-CoV-2-Infektion mittels PCR im Nasopharynx-Abstrich nachgewiesen. Nach zweiwöchiger Heimisolation musste er aufgrund von zunehmender Atemnot, persistierend hohem Fie-

ber, Durchfällen und deutlichem Gewichtsverlust erstmalig im Kantonsspital hospitalisiert werden.

### Befunde und Diagnose

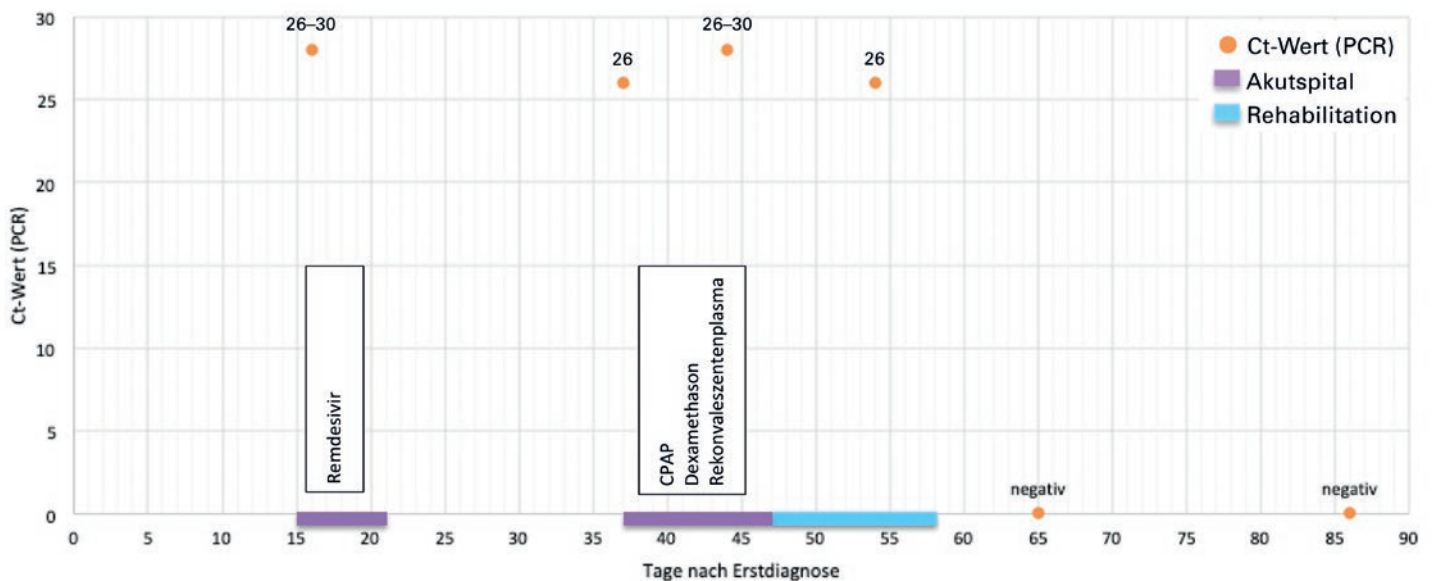
Bei Eintritt zeigten sich computertomographisch fleckförmige, periphere Infiltrate in den Unterlappen beidseits mit konsolidierendem Charakter, vereinbar mit einer COVID-19-Pneumonie. Der Ct- («cycle-threshold»-) Wert der SARS-CoV-2-Real-Time-PCR aus dem Nasopharynx-Abstrich bei Aufnahme lag zwischen 26 und 30 (semiquantitativer Wert).

### Therapie und Verlauf

Während des siebentägigen stationären Aufenthalts erfolgte eine Therapie mit Remdesivir über fünf Tage. Zwei Wochen nach Austritt kam es zur erneuten notfallmässigen Vorstellung und stationären Aufnahme, wobei sich computertomographisch zunehmende Konsolidierungen in den Unterlappen beidseits und in der arteriellen Blutgasanalyse eine respiratorische Partialinsuffizienz mit einem Horowitz-Quotienten von 268 mmHg zeigten, was vereinbar mit einem milden «acute respiratory distress syndrome» (ARDS) bei COVID-19-Pneumonie war. Der Ct-Wert der SARS-CoV-2-PCR aus dem Nasopharynx-Abstrich lag zu Beginn der zweiten stationären Aufnahme unter 26. Es erfolgten eine nicht invasive Beatmung mittels «continuous positive airway pressure» (CPAP) über insgesamt vier Tage und eine Therapie mit Dexamethason. Aufgrund der vorbestehenden Immunsuppression mit Rituximab entschied man sich zusätzlich zur Gabe von Rekonvaleszentenplasma. Hierunter zeigte sich der Patient im kurzfristigen Verlauf kardiopulmonal stabil und konnte nach insgesamt elf Tagen in die Rehabilitation entlassen werden. Vor der Verlegung lag der Ct-Wert aus der Verlaufs-PCR (Nasopharynx-Abstrich) weiterhin zwischen 26 und 30 (Abb. 1). Somit musste, mittlerweile gut sechs Wochen nach erstmaligem Virusnachweis, weiterhin von einer potentiellen Infektiosität ausgegangen werden, und der Patient wurde unter Isolationsmassnahmen in die Rehabilitation geschickt.



Emanuel Steinhauer



**Abbildung 1:** COVID-19-Verlauf ab Erstdiagnose mit stationären Aufenthalten, Therapien und Ct-Werten.  
Ct: «cycle threshold»; CPAP: «continuous positive airway pressure».

### Rehabilitation

Im Rehazentrum wurde eine Isolationsstation für an COVID-19 Erkrankte betrieben, deren Erstdiagnose meist weniger als 14 Tage zurücklag und die somit als potentiell noch infektiös galten. Die Trainingseinheiten erfolgten alle mit den geltenden Schutzmassnahmen, insbesondere wurde Wert darauf gelegt, dass die Patientinnen und Patienten eine Mund-Nasen-Maske zum Schutz des Personals trugen, da im Rahmen der körperlichen Aktivierung von vermehrter Aerosolbildung ausgegangen wurde. Nach Tagen der Isolation von den Mitmenschen kamen die Trainingseinheiten in Kleingruppen und die Möglichkeit, sich selbstständig im Gang und auf dem 30 Meter langen Balkon bewegen und treffen zu dürfen, gut an (s. Abb. S1 im Online-Appendix des Artikels). Auch waren Fahrradergometer, Therabänder, einige Gewichte sowie eine 17-stufige Treppe vorhanden. Der Unterschied zu den restlichen Abteilungen im Rehazentrum bestand lediglich darin, dass ein Üben an den schweren Krafttrainingsgeräten nicht möglich war.

### Befunde im Verlauf

Auf Empfehlung des Zuweiserspitals erfolgte eine Verlaufs-PCR mittels Nasopharynx-Abstrich sieben Tage nach Übertritt in das Rehazentrum, wobei sich eine persistierend hohe COVID-19-Viruslast mit einem Ct-Wert von 26 zeigte. Serologisch liessen sich keine Antikörper gegen SARS-CoV-2 nachweisen. Zu diesem Zeitpunkt war der Patient jedoch afebril und es bestanden keine respiratorischen Symptome im Sinne von Husten oder Auswurf. Bei Austritt nach knapp zweiwö-

chigem Rehabilitationsaufenthalt entschied man sich zusammen mit konsiliarisch kontaktierten Infektiologen beim asymptomatischen Patienten zur Aufhebung der Isolation – 60 Tage nach Erstmanifestation der SARS-CoV-2-Infektion.

Im Rahmen des Rehabilitationsaufenthaltes war bis dahin ein Ausbau der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehstest von 450 auf 560 Meter erfolgt. Es persistierte jedoch weiterhin eine deutliche Erschöpfbarkeit.

### Ambulante Therapie

Aufgrund der Arbeitstätigkeit des Patienten in einem Medizinalberuf mit Patientenkontakt sowie hinsichtlich der weiteren ambulanten Physiotherapie und medizinischen Trainingstherapie bestanden dennoch gewisse Unsicherheiten bezüglich einer fortdauernd bestehenden Infektiosität, weswegen nach Austritt die Zuweisung zu einem Facharzt für Infektiologie zur weiteren Beurteilung erfolgte. Insbesondere belastend war für den Patienten, dass ihm nur pragmatische Ratschläge hinsichtlich der Kontaktnähe zu seiner Lebenspartnerin und seiner Mutter gegeben werden konnten.

### Weitere Befunde und Verlauf

In der Post-COVID-19-Sprechstunde der Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene am Universitätsspital Zürich erfolgte sieben Tage nach Austritt aus der stationären Rehabilitation eine Beurteilung bezüglich einer potentiellen Infektiosität. Erfreulicherweise zeigte sich dabei die SARS-CoV-2-PCR aus dem Nasopharynx-Abstrich 65 Tage nach Erstdiagnose erstmalig negativ,

womit eine persistierende Kontagiosität ausgeschlossen werden konnte. Weiter wurde die Beurteilung der Immunantwort auf die SARS-CoV-2-Infektion mittels eines speziellen Antikörper-Differenzierungstests des Instituts für Medizinische Virologie der Universität Zürich (ABCORA) durchgeführt [1], wobei weiterhin keine SARS-CoV-2-Antikörper nachgewiesen werden konnten. Diese fehlende humorale Immunantwort wurde als im Rahmen der B-Zell-Depletion durch Rituximab interpretiert. Dem Patienten wurde die COVID-19-Impfung vor der nächsten Rituximab-Gabe empfohlen, um eine bestmögliche Immunantwort zu triggern.

Im weiteren klinischen Verlauf zeigte sich leider eine protrahierte Symptomatik mit ausgeprägter körperlicher Fatigue, Gliederschmerzen bei physischer Belastung mit anschliessender «post-exertional malaise» sowie kognitiven Funktionseinschränkungen und Stimmungstiefs. Bei hochgradigem Verdacht auf ein Post-COVID-19-Syndrom erfolgte zuletzt die interdisziplinäre Betreuung des Patienten am Universitätsspital durch die Fachrichtungen der Infektiologie, Pneumologie, Rheumatologie, Neuro-Immunologie und Neuro-Psychologie sowie extern durch die Fachrichtungen der Psychiatrie und Rheumatologie und durch die Hausärztin. Ein im Verlauf erneut abgenommener Virusabstrich nasopharyngeal, 86 Tage nach Erstdiagnose, zeigte sich weiterhin negativ.

## Diskussion

Immunsupprimierte Patientinnen und Patienten können prolongiert SARS-CoV-2 bis zu 60 Tagen ausscheiden [2]. Die Frage nach der nötigen Isolationsdauer ist deshalb sehr schwierig zu beantworten. Die Dauer der Isolation wurde in Richtlinien seit Herbst 2020 reduziert. Es galt, dass mindestens 48 Stunden Symptom-

freiheit bestehen muss, bevor die zeitliche Mindestbegrenzung zum Tragen kommt. Das «European Center for Disease Prevention and Control» (ECDC) empfahl eine Minimaldauer von 10 Tagen nach Symptombeginn sowie eine längere Dauer von 14 bis 20 Tagen bei schwerem Verlauf oder 21 Tagen bei Immunsuppression oder bei Personen, die mit infektgefährdeten Menschen (z.B. Pflegeheimbewohnern) arbeiten [3]. Während Swissnoso im Sommer 2020 noch eine Isolationsdauer von 21 Tagen bei Aufenthalt auf der Intensivstation und 28 Tagen bei Intubation empfohlen hatte, wurde zumindest dies ab Ende 2020 in 14 Tage umformuliert – auch bei schwerem Verlauf und schwerer Immunsuppression –, wobei eine individuelle Abwägung den Zeitpunkt der Entisolation leiten soll [4] (was seither in diesem Sinne beibehalten wurde [5]).

Die Frage nach der Infektiosität kann die SARS-CoV-2-PCR nicht beantworten. Die nachgewiesene RNA kann von einem infektiösen Virion, ummantelt von seinem Kapsid, oder von nicht infektiösen RNA-Partikeln stammen, die nach abgelaufener Infektionsabwehr noch vorliegen oder von einer befallenen Zelle zwar produziert, jedoch nicht mehr in ein Kapsid verpackt und ausgeschieden werden.

Zur genaueren Differenzierung kann eine SARS-CoV-2-Viruskultur parallel zur Viruslast in spezialisierten Laboratorien durchgeführt werden. Die Viruskultivierung benötigt vier Tage. Nach der Abnahme sollte der Virusabstrich in ein spezielles Virustransportmedium aufgenommen und unverzüglich auf Eis (4 °C) gelagert ins Labor gebracht werden. Ist eine Lagerung nicht zu vermeiden, können Proben im Kühlschrank bei etwa +4 °C bis zu maximal 72 Stunden aufbewahrt werden. Bei Lagerzeiten von mehr als 72 Stunden sollte mit dem Labor Kontakt aufgenommen werden. Zusätzlich kann zur Beurteilung der humoralen Immunantwort bei Immunsupprimierten ein Antikörpertest durchgeführt werden [6]. Damit soll die Frage beantwortet werden, ob der Betroffene überhaupt Antikörper zur Bindung und Neutralisation des Virus gebildet hat.

## Informed consent

Die Publikation erfolgt mit dem Einverständnis des Patienten.

## Disclosure statement

Die Autoren haben deklariert, keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag zu haben.

## Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2022.09020>.

Der Online-Appendix ist als separates Dokument verfügbar unter: <https://doi.org/10.4414/smfm.2022.09020>.

Korrespondenz:  
Dr. med.  
Emanuel Steinhauer  
Rehazentrum  
Walenstadtberg  
Chnoblisbüel 1  
CH-8881 Walenstadtberg  
[emanuel.steinhauer\[at\]med.skema.ch](mailto:emanuel.steinhauer[at]med.skema.ch)

## Das Wichtigste für die Praxis

- Bei Infektion mit SARS-CoV-2 unter B-Zell-Depletion durch Rituximab kann es zu Verläufen mit wochenlang persistierendem Virusnachweis kommen.
- Es ist oft schwierig zu bestimmen, wie lange Patientinnen und Patienten in einer Gesundheitsinstitution isoliert werden müssen und wie sie sich nach Entlassung im Kontakt zu ihren Nächsten verhalten müssen. Der Ct-Wert gibt Hinweise zur Virusmenge, allerdings ist nicht klar, wie die nachgewiesene Menge an RNA mit der infektiösen Viruspartikeln korreliert.
- Die daraus resultierenden Fragestellungen im Umgang mit der Isolation sind für die Betroffenen belastend und erfordern unter den Behandlern einen kooperativen Austausch und (momentan noch) einen gewissen Pragmatismus. Bei unklaren Fällen können eine Viruskultivierung und eine Serologie mit der Frage nach einer humoralen Immunantwort erfolgen.