

Antikörpertherapie bei einer SARS-CoV-2-positiven Patientin mit einer akuten myeloischen Leukämie

Antibody therapy in a female SARS-CoV-2-positive patient with acute myeloid leukaemia

S. Ziegler¹ · C. Breitbarth² · S.G. Sakka¹

► **Zitierweise:** Ziegler S, Breitbarth C, Sakka SG: Antikörpertherapie bei einer SARS-CoV-2-positiven Patientin mit einer akuten myeloischen Leukämie. *Anästh Intensivmed* 2022;63:168–171.
DOI: 10.19224/ai2022.168

Zusammenfassung

Infektionen durch das Coronavirus sind eine anhaltende Problematik in der aktuellen klinischen Praxis. Die Gabe von neutralisierenden Antikörpern wurde bereits zu Beginn der Pandemie als eine Option zur Behandlung von milden oder moderaten COVID-19-Infektionen geprüft und klinisch eingeführt. Sie erfuhr in den letzten Monaten eine zunehmende Verbreitung, unter anderem auch durch die Empfehlung des Einsatzes von monoklonalen Antikörpern in der ambulanten Versorgung.

Wir berichten hier über eine 55-jährige Patientin, welche im Rahmen der „zweiten Welle“ mit einer neu diagnostizierten akuten myeloischen Leukämie (AML mit rekurrenten genetischen Aberrationen) unter immunsuppressiver Therapie eine Coronavirus-Infektion wenige Wochen nach der hämatologischen Erstdiagnose erlitt.

Da sie sich in einem frühen Stadium der Erkrankung befand und Komplikationen im Behandlungsverlauf zu erwarten waren, erhielt sie nach Aufklärung und Zustimmung den damals verfügbaren Antikörper Bamlanivimab. Wir beobachteten den Verlauf der Antikörperspiegel im Blut und die Testergebnisse der Coronavirus-PCR. Im Follow-up zeigte sich die PCR (Nasen-Rachen-Abstrich) an Tag 7 weiter positiv. Es bestand eine begrenzte endogene spezifische Antikörperproduktion und ein ausgeprägter Nachweis des verabreichten Antikörpers. Der weitere Verlauf war gekennzeichnet von einer

geringen klinischen Symptomatik und einem langanhaltenden Antikörpertiter über bis zu 3 Wochen. Die Coronavirus-PCR (Nasen-Rachen-Abstrich) blieb positiv für eine weitere Woche und zeigte sich schließlich negativ an Tag 25. Die Patientin erhielt den nächsten Zyklus der Chemotherapie, entwickelte jedoch unglücklicherweise eine Sepsis (Blutkultur: *E. faecium*, *Ps. aeruginosa*). Sie starb wenige Tage später auf der Intensivstation im therapierefraktären septischen Multiorganversagen.

Summary

Coronavirus infection are an ongoing issue in current clinical practice. Most recently, neutralizing antibody treatment has been approved and clinically introduced as one therapeutic option. So far, clinical experience in the use of the specific antibody is limited. Here, we present a 55-year-old female patient diagnosed for acute myeloid leukaemia (i.e., AML with recurrent genetic aberrations) who contracted a coronavirus infection while under immune-suppressive therapy a few weeks after her haematological diagnosis. Due to the very early stage of disease and a the complicated clinical course to be expected, she gave her informed consent to receive bamlanivimab antibody therapy. We followed both the antibody levels in her blood and the results of coronavirus PCR testing. Notably, a follow-up PCR of a nasal/pharyngeal swab sample taken 7 days later was positive. We found a limited production of endogenous spe-

- 1 Klinik für Intensivmedizin, Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein, Ev. Stift St. Martin, Akademisches Lehrkrankenhaus der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Koblenz (Chefarzt: Prof. Dr. S.G. Sakka)
- 2 Klinik für Innere Medizin, Hämatologie/Onkologie/Palliativmedizin, Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein, Ev. Stift St. Martin, Akademisches Lehrkrankenhaus der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Koblenz (Chefarzt: Prof. Dr. J. Chemnitz)

Zustimmung zur Publikation

Es wurde zu Lebzeiten eine schriftliche Zustimmung der Patientin zur Veröffentlichung der im Rahmen ihrer Behandlung erhobenen Daten eingeholt.

Ethische Aspekte

Den Autoren liegt eine zu Lebzeiten der Patientin gegebene schriftliche Zustimmung zur Veröffentlichung ihrer Daten nach Depersonalisierung vor.

Finanzielle Unterstützung

keine

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Schlüsselwörter

Antikörper – Virusinfektion – Coronavirus – Akute myeloische Leukämie – Sepsis

Keywords

Antibody – Virus Infection – Coronavirus – Acute Myeloid Leukaemia – Sepsis

cific antibody and an “overshoot” of the administered specific antibody. The further course revealed only few clinical symptoms and long-lasting antibody titres over the next 3 weeks. Coronavirus PCR (nasal/pharyngeal swab) remained positive for one more week and finally turned negative on Day 25. The patient underwent chemotherapy – unfortunately she developed sepsis from *E. faecium* and *Ps. aeruginosa* and finally died of multiple organ failure on the intensive care unit a few days later.

Einleitung

In der aktuellen Coronavirus-Pandemie stellen SARS-CoV-2-Infektionen eine alltägliche Problematik in der medizinischen Praxis dar [1,2].

Zu Beginn der Pandemie wurde der monoklonale neutralisierende IgG1-Antikörper Bamlanivimab (LY-CoV555; Lilly Company) als eine therapeutische Option durch die amerikanische Gesundheitsbehörde (FDA) im Rahmen einer Emergency Use Authorization (EUA) zugelassen. Er wurde zur Behandlung von früh diagnostizierten COVID-19-Patienten mit milder bis moderater Symptomatik und einem Alter ≥ 12 Jahren (Mindestkörpergewicht 40 kg) mit einem hohen Risiko für einen Progress der Erkrankung hin zu einem schweren Verlauf und/oder Hospitalisation zugelassen [3–8]. Insbesondere Patienten mit einer fehlenden Immunkompetenz und aktuellen Therapie mit Immunsuppressiva

wurden als mögliche Indikationen für eine Therapie mit einem spezifischen Antikörper genannt.

Im vorliegenden Fallbericht beschreiben wir den klinischen Verlauf sowie den Verlauf der Antikörperspiegel nach der Gabe von Bamlanivimab in Kombination mit wiederholten Coronavirus-PCR-Testungen.

Bei einer 55-jährigen Frau wurde 1/2021 eine akute myeloische Leukämie (WHO: AML mit rekurrenten genetischen Aberrationen) diagnostiziert. Die Histologie des Knochenmarks und die molekulare Analyse erbrachten eine AML (CD-117 positiv, NPM-1 Mutation Typ 1, FLT3-ITD-Mutation und RAD-21-Mutation). Fünfzehn Tage nach der Induktionstherapie (Cytarabin Tag 1–7, Daunorubicin Tag 3–5, Midostaurin Tag 7–21) erbrachte das Punktat eine Remission, das Knochenmark erwies sich als nahezu völlig aplastisch. Es lagen keine Hinweise auf maligne Immunphänotypen (CD34-, CD117+, CD4+) vor.

An Tag 12 nach der Induktionstherapie fiel eine Coronavirus-PCR (Nasen-Rachen-Abstrich) positiv aus (Viruslast $< 10^6$ Kopien/ml). Die Patientin blieb asymptomatisch, das Thorax-Röntgenbild war ohne pulmonale Infiltrate. Laborchemisch bestand eine ausgeprägte Leukopenie (0,1/nl) mit einer absoluten Neutropenie. Zwei Tage nach der positiven Coronavirus-PCR erhielt sie nach Aufklärung und Zustimmung eine Einzelgabe des Antikörpers Bamlanivimab

(700 mg i.v.). Die Antikörpertherapie wurde ohne Komplikationen gut vertragen. An Tag 5 nach der Verabreichung klagte die Patientin über trockenen Husten, sie war allerdings weiterhin afebril und hatte keine Dyspnoe.

Die Coronavirus-PCR (Nasen-Rachen-Abstrich) war mit einer steigenden Viruslast ($> 10^6$ Kopien/ml) nach wie vor positiv. Nach individueller Aufklärung wurde Remdesivir (Tag 1: 1×200 mg/d i.v., ab Tag 2: 1×100 mg/d i.v.) über einen Zeitraum von 5 Tagen verabreicht. Die Patientin wurde nachhause entlassen und es erfolgte eine ambulante Kontroll-Untersuchung eine Woche später. In diesem Rahmen wurde eine Coronavirus-PCR veranlasst und eine Blutentnahme vorgenommen. Zu diesem Zeitpunkt lag ein hoher Antikörpertiter für IgG-Antikörper gegen SARS-CoV-2 in einem Spike-Protein-basierten Assay vor ($> 384,0$ BAU/ml) (BAU: Binding Antibody Units) (negativ: $< 25,6$; positiv: $\geq 35,2$ BAU/ml). Die Coronavirus-PCR war weiterhin positiv. Etwa zwei Wochen nach der Antikörperbestimmung war der Antikörpertiter mit $> 384,0$ BAU/ml anhaltend hoch. Die anti-SARS-Cov-2-IgA-Ratio betrug 8,0 (positiv $> 1,1$). Die Coronavirus-PCR (Nasen-Rachen-Abstrich) war nun negativ. Laborchemisch lag eine Leukozytenzahl von 4,0/nl (Referenz 4,0–10,0), Lymphozytenanteil 10,4 % (Referenz 15–40), absolute Lymphozytenzahl 0,41/nl (Referenz 1,1–4,5) und eine LDH von 113 U/l (Referenz 135–214) vor. Wei-

Tabelle 1

Testergebnisse bezüglich Coronavirus-PCR und spezifische Antikörpertiter im Blut.

Tag 0	Tag 5	Tag 12	Tag 25	Tag 34
PCR pos.	PCR pos.	PCR pos.	PCR neg.	PCR neg.
Gabe von Bamlanivimab		>384 BAU/ml	>384 BAU/ml	>384 BAU/ml

tere 9 Tage nach der letzten Antikörperbestimmung war der Spike-Antikörper weiter hoch-positiv (>384,0 BAU/ml) und die anti-SARS-Cov-2-IgA-Ratio betrug 6,1. Eine Coronavirus-PCR drei Tage später war schließlich negativ (Tab. 1).

Somit wurde die Patientin daraufhin einer weiteren Chemotherapie unterzogen.

Laborchemisch (Leukozytenzahl 0,1/nl, Thrombozyten 29/nl) und klinisch entwickelte die Patientin jedoch leider eine bakterielle Sepsis (Blutkultur: *E. faecium* und *Ps. aeruginosa*). Das Serum-Procalcitonin betrug 92,23 ng/ml (Referenz <0,5). Trotz adäquater antiinfektiver Therapie (Vancomycin, Meropenem), supportiver Maßnahmen und kontinuierlicher Nierenersatztherapie verstarb die Patientin wenige Tage später im therapierefraktären Multiorganversagen auf der Intensivstation.

Diskussion

Die suffiziente Therapie der Coronavirus-Infektion (COVID-19) ist weiterhin Gegenstand aktueller Diskussion [3–7].

Als eine Therapieoption wurde im Rahmen eines beschleunigten Verfahrens Anfang 2021 eine monoklonale Antikörpertherapie mit Bamlanivimab als Monotherapie zugelassen. Diese wurde bei selektierten, nicht kritisch kranken Patienten(-gruppen) eingesetzt. Zwischenzeitlich wurde die Notfallzulassung des hier eingesetzten Antikörpers zur Monotherapie von der FDA am 19.04.2021 wieder zurückgezogen (Grund: resistente Varianten). Eine Kombinationstherapie mit z. B. Etesevimab ist möglich, allerdings nicht im stationären Setting, in der Frühphase der Erkrankung und ohne europäische Zulassung [8].

Eine reduzierte Wahrscheinlichkeit für symptomatische COVID-Erkrankungen ist beschrieben [1–4].

Bei unserer Patientin mit hämatologischer Grunderkrankung und nach Chemotherapie beobachteten wir eine reduzierte endogene Antikörperproduktion. Letztere ist möglicherweise erklärbar durch die immunsuppressive Therapie und/oder exogene Gabe. Es bleibt offen, inwieweit eine Koinzidenz bzw. Kausalität für diese Befundkonstellation vorgelegen hat.

Neben der Dauer und Höhe der verabreichten Antikörper beinhaltet unser Fallbericht Informationen zur Latenz zwischen der Antikörpergabe und dem Nachweis einer negativen Coronavirus-PCR. Die Ergebnisse bezüglich der IgA-Ratio legen eine frühere Abnahme dieser Antikörperklasse im Verlauf nahe – ob und inwiefern dies der entsprechenden Antikörpertherapie zuzuschreiben ist, bleibt spekulativ.

Möglicherweise ist als Korrelat der steigenden Viruslast unter der Therapie ein Dosiseffekt oder die fehlende Kombination mit einem zweiten Antikörper zu diskutieren; diesem Umstand würde durch die neuen Empfehlungen der Fachgruppe COVRIIN aus 10/2021 Rechnung getragen werden [9].

Die absolute Höhe der hier bestimmten Binding-Antibody-Units (BAU) zeigt zunächst rein beschreibend den für lange Zeit möglichen quantitativen Nachweis von spezifischen Antikörpern nach Einmalgabe, ohne dass sich hieraus konkrete Rückschlüsse folgern lassen – weitere Untersuchungen werden die klinische Relevanz dieser Befunde zeigen müssen und sind Gegenstand aktueller Untersuchungen [10].

Fazit

Unser Fallbericht einer Patientin mit hämatologischer Grunderkrankung beschreibt die Konstellation einer nach Tagen anhaltend positiven Coronavirus-PCR nach Antikörpertherapie und einer reduzierten endogenen Antikörper-Produktion.

Wenngleich diese mutmaßlich der Grunderkrankung und der verabreichten immunsuppressiven Therapie zuzuschreiben ist, bleibt letztlich offen, inwieweit die zugrundeliegende Erkrankung und/oder die Antikörpertherapie hierfür verantwortlich waren.

Die Gabe des monoklonalen Antikörpers Bamlanivimab stellte bei der genannten Patientin zumindest eine sichere und effektive Behandlungsoption dar und verhinderte möglicherweise den schweren Verlauf einer COVID-Erkrankung.

Aus Sicht der Autoren ließ sich zum damaligen Zeitpunkt der Pandemie eine gerechtfertigte Indikation aus der Grunderkrankung und dem frühen Stadium der COVID-Erkrankung ableiten, auch wenn sich die Patientin bereits im stationären Setting befand. Dieses ist vor dem Hintergrund zu sehen, dass die Patienten im geschilderten Fall wegen einer anderen Erkrankung (i.e. AML) stationär behandelt wurde und sich bei Feststellung der SARS-CoV-2-Infektion noch im Früh- bzw. asymptomatischen Stadium der Infektion befand. In dieser speziellen Konstellation (Hochrisikopatient und asymptomatisches Frühstadium) scheint eine Therapie mit spezifischen Antikörpern, wie in diesem Fallbericht beschrieben, auch im stationären Setting eine sinnvolle Option.

Literatur

1. AWMF: S3-Leitlinie – Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationären-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2021-10_1.pdf (Zugriffsdatum: 05.10.2021)
2. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/

COVRIIN_Dok/Therapieuebersicht.pdf?__blob=publicationFile (Zugriffsdatum: 12.05.2021)

3. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, et al: BLAZE-1 Investigators. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:229–237
4. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, et al: Effect of Bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325:632–644
5. FDA News Release. Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes monoclonal antibody for treatment of COVID-19. *JAMA*, Published November 9, 2020. (Zugriffsdatum: 13.11.2020) <https://bit.ly/2HesBBs>
6. Chen P, Nirula A, Heller B, et al: BLAZE-1 Investigators. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. Published online October 28, 2020. DOI:10.1056/NEJMoa2029849PubMedGoogle Scholar
7. National Institutes of Health (NIH) News Release. Statement-NIH-sponsored ACTIV-3 trial closes LY-CoV555 sub-study. Published October 26, 2020. <https://bit.ly/3kM2ZK0> (Zugriffsdatum: 19.11.2020)
8. Dougan M, Nirula A, Azizad M, et al: Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate COVID-19. *N Engl J Med*, online vorab veröffentlicht: 14 Juli 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2102685
9. Mikolajewska A, Weber S, Stegemann M, et al: Neue Therapiealgorithmen: COVID-19 von leicht bis schwer richtig behandeln. *Dtsch Arztebl* 2021;118(44):A-2061/B-1696
10. Dimeglio C, Herin F, Martin-Blondel G, et al: Antibody titers and protection against a SARS-CoV-2 infection. *J Infect* 2022;84(2):248–288.

Korrespondenz- adresse



**Dr. med.
Steffen Ziegler**

Klinik für Intensivmedizin
Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein
Ev. Stift St. Martin Koblenz
Akademisches Lehrkrankenhaus
der Johannes Gutenberg-
Universität Mainz
56073 Koblenz, Deutschland
Tel.: 0261 137-7135
E-Mail: steffen.ziegler@gk.de
ORCID-ID: 0000-0001-8721-1780