

Empfehlungen der DGRh zur Prophylaxe und Behandlung einer frühen COVID-19-Infektion bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen oder Immundefekten und erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf

[Ad-Hoc-Kommission COVID-19](#) der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Stand 30. März 2022

Für Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19 haben sich aktuell neue Therapieoptionen ergeben. Die hier zusammengestellten Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (DGRh) geben einen Überblick, für welche Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen oder Immundefekten die aktuellen Therapieoptionen sinnvoll eingesetzt werden können. Bei insgesamt noch stark limitierter Datenlage zur passiven Immunisierung und antiviralen Therapie für die inzwischen vorherrschenden Infektionen mit Omikron-Varianten von SARS-CoV2 beruhen die Empfehlungen vorwiegend auf einem Expertenkonsens bzw. aus Extrapolation der Erfahrungen mit vorherigen Virus-Varianten.

Übersicht:

1. [Zusammenfassung der Empfehlungen](#)
2. [Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen](#)
3. [Für welche Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen oder Immundefekten sollte eine passive Immunisierung oder eine Behandlung mit antiviralen Medikamenten im Falle einer Infektion mit SARS-CoV-2 erwogen werden?](#)
4. [Therapieoptionen](#)
5. [Verfügbarkeit und Verordnung](#)
6. [Präexpositionsprophylaxe](#)
7. [Weiterführende Informationen](#)

1. Zusammenfassung der Empfehlungen

Eine passive Immunisierung oder antivirale Therapie sollte in der Frühphase einer nachgewiesenen, symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion erwogen werden bei:		LoA* (± SD)
1	Patienten mit ERE und zusätzlichen Risikofaktoren, die möglicherweise keinen suffizienten Impfschutz haben - sei es, weil sie gar nicht geimpft bzw. (noch) nicht vollständig oder ohne Boosterung geimpft sind oder weil sie eine relevante Immunsuppression erhalten.	9,5 (± 1,7)
2	Patienten mit vollständiger Impfung und relevanter Immunsuppression kurz vor oder während einer der Impfungen.	8,63 (± 1,45)
3	Patienten mit hoher systemischer Krankheitsaktivität (unabhängig vom Impfstatus).	8,75 (± 1,35)

* LoA: Level of Agreement / Grad der Übereinstimmung (± Standardabweichung) nach Abstimmung in der Autorengruppe mit 16 Voten für jede Frage.

Zur praktischen Umsetzung wird auf die entsprechenden [Kapitel zu den einzelnen Therapeutika](#) (Kapitel 4) und zur [Verfügbarkeit und Verordnung](#) (Kapitel 5) verwiesen.

2. Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen

Entscheidend für die Abschätzung des Risikos für einen schweren Verlauf von COVID-19 sind bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (ERE) vor allem die **Krankheitsaktivität**, etwaig bestehende **Organschäden**, sowie bestimmte **immunsuppressive Therapien**. Auch Risikofaktoren für einen schweren Verlauf, die für die Allgemeinbevölkerung gelten, sind für die Gesamtrisikoausschätzung relevant. Das gleichzeitige Vorliegen mehrerer Risikofaktoren wirkt sich dabei besonders negativ auf den Verlauf von COVID-19 aus [1]. Folgende spezifische Faktoren und Therapien sind mit einem schweren COVID-19-Verlauf bei Patienten mit ERE assoziiert:

2.a. Krankheitsassoziierte Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen:

- Hohe (inflammatorische) Aktivität der Erkrankung
- primäre und sekundäre Immundefizienz
- relevante Organbeteiligung (z.B. Nieren-, Lungenbeteiligung)

2.b. Rheumatologische Therapien, die eine relevante Immunsuppression bewirken:

- Cyclophosphamid
- Rituximab
- Mycophenolatmofetil (MMF) und Mycophenolat-Natrium (MPA)
- Glukokortikoide ≥ 10 mg Prednisolonäquivalent /Tag (mehrwöchig)
- JAK-Inhibitoren (Baricitinib, Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib)
- Calcineurininhibitoren (Ciclosporin A, Tacrolimus)
- Azathioprin
- Kombination von mehreren Immunsuppressiva inkl. der Kombination mit MTX

Zudem können bei Patienten mit ERE auch allgemeine Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19 vorliegen. Diese sind:

2.c. Allgemeine Risikofaktoren und Komorbiditäten für einen schweren COVID-19-Verlauf (Auszug nach CDC [2])

- Alter ab 60 Jahre, mit steilem Risikoanstieg ab 70-75 Jahre
- Übergewicht und besonders Adipositas (BMI > 30 kg/m²)

- kardiovaskuläre Erkrankungen (Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, Koronare Herzkrankheit)
- chronische Lungenerkrankungen (inkl. moderat-schweres Asthma)
- Rauchen
- chronische Nierenerkrankungen, insbesondere Dialysepatienten
- chronische Lebererkrankungen
- chronische neurologische Erkrankungen (inkl. Demenz)
- psychiatrische Erkrankungen (inkl. Depression, Schizophrenie)
- Drogenabhängigkeit
- Diabetes mellitus Typ 1 oder 2
- Immundefizienz nach Einschätzung des behandelnden Arztes*, z.B. Malignom unter immunsuppressiver, antineoplastischer Therapie, Z. n. Stammzell-, Knochenmark- oder Organtransplantation,- primäre Immundefizienz (z. B. CVID) und Therapie mit Immunsuppressiva (s. 2.b)
- aktive Tuberkulose
- Schwangerschaft

* i.d.R. behandelnder Facharzt bzw. ggf. in Rücksprache mit diesem

Besonders gefährdet sind **ungeimpfte oder unvollständig geimpfte** Personen. Auch bei einer fehlenden Boosterimpfung lässt ab etwa sechs Monaten nach der initialen Impfserie der Impfschutz kontinuierlich nach. Obwohl die Impfung keinen vollständigen Schutz gegen eine Infektion mit den Omikron-Varianten von SARS-CoV-2 verleiht, schützt sie weitgehend vor einem schweren Krankheitsverlauf und Hospitalisierung. Auch bei Patienten mit Risikofaktoren scheint die komplette Grundimmunisierung (1. u. 2. Impfung) mit mindestens einer Auffrischimpfung die Wahrscheinlichkeit eines schweren COVID-19-Verlaufs deutlich zu reduzieren. Mit der aktuellen STIKO Empfehlung vom 17.2.22 wird u.a. bei ≥ 70-Jährigen, Personen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf und bei immundefizienten Menschen eine zweite Auffrischimpfung mit einem mRNA Impfstoff bereits ab 3 Monate nach der ersten Auffrischimpfung empfohlen [3].

Bei **relevant immunsupprimierten** Patienten (s. 2.b), insbesondere, wenn die Immunsuppression schon während der Impfungen bestand, ist die Schutzwirkung der Vakzinierung möglicherweise vermindert bzw. ungewiss. ***Im Zweifelsfall kann bei der Abwägung der Indikation zu einer COVID-19-Frühtherapie dann von einem unzureichenden Schutz ausgegangen werden.*** Selbst wenn eine gute Antikörperantwort (oder T-Zell-Antwort) nach Impfung nachgewiesen wurde, Patienten aber aktuell stark immunsupprimiert sind, kann eine erhöhte Gefährdung vorliegen [4].

3. Für welche Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen oder Immundefekten sollte eine passive Immunisierung oder eine Behandlung mit antiviralen Medikamenten im Falle einer Infektion mit SARS-CoV-2 erwogen werden?

Eine passive Immunisierung oder antivirale Therapie sollte **in der Frühphase einer nachgewiesenen, symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion** erwogen werden bei:

- Patienten mit ERE und zusätzlichen Risikofaktoren (s. 2.c), die möglicherweise keinen suffizienten Impfschutz haben - sei es, weil sie gar nicht geimpft bzw. (noch) nicht vollständig oder ohne Boosterung geimpft sind oder weil sie eine relevante Immunsuppression erhalten (s. 2.b).
- Patienten mit vollständiger Impfung und relevanter Immunsuppression (s. 2.b) kurz vor oder während einer der Impfungen.
- Patienten mit hoher systemischer Krankheitsaktivität (unabhängig vom Impfstatus).

Die Entscheidung über die Notwendigkeit einer solchen Therapie erfolgt nach Abwägung des individuellen Risikos unter Berücksichtigung der genannten allgemeinen und krankheitsbedingten Risikofaktoren.

Wichtig ist der Beginn einer solchen Therapie in der Frühphase einer COVID-19-Erkrankung:

- Eine medikamentöse antivirale Therapie oder die passive Immunisierung mit monoklonalen Antikörpern sollte innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn begonnen werden.

4. Therapieoptionen

4.a. Antivirale Medikamente:

Nirmatrelvir kombiniert mit Ritonavir (Paxlovid®): Der Proteaseinhibitor Nirmatrelvir hemmt effizient die Replikation des SARS-CoV-2 und ist zugelassen für die Therapie von COVID-19 bei Risikopatienten für einen schweren Verlauf. Die Einnahme sollte möglichst früh im Krankheitsverlauf, erfolgen, normalerweise spätestens 5 Tage nach Symptombeginn. Die Einnahme erfolgt alle 12 Stunden mit je einer Tablette Nirmatrelvir (150 mg) plus einer Tablette Ritonavir (100 mg) über 5 Tage. Die Therapie mit Nirmatrelvir/Ritonavir war in den klinischen Studien vergleichbar effizient wie die mit neutralisierenden Antikörpern und senkte die Hospitalisierungsrate um ca. 89 % bei Nicht-Omikron Varianten. Für Omikron-Varianten fehlen klinische Daten; aufgrund des Wirkmechanismus geht man aber von einer suffizienten Wirkung aus. Mögliche Nebenwirkungen sind unter anderem Dysgeusie, Diarrhoen, Kopfschmerzen und Erbrechen. Zu beachten ist das Ritonavir-bedingte hohe Potential für Arzneimittel-Wechselwirkungen durch Interaktion mit CYP450-Isoenzymen (Hemmung oder Induktion je nach CYP-Isoenzym). Zahlreiche Medikamente können von dieser Wechselwirkung betroffen sein, zu Einzelheiten sei auf die Fachinformation verwiesen oder auf die [Hinweise zu Arzneimittelwechselwirkungen von Nirmatrelvir/Ritonavir des Robert Koch-Instituts](#). Im Zweifel sollten unter Therapie diese Substanzen – wenn medizinisch vertretbar - für die 5-tägige Therapiedauer pausiert werden. Zudem ist die Substanz bei eGFR < 30 ml/min kontraindiziert.

Molnupiravir (Lagevrio®): Molnupiravir ist ein Nukleosidanalogen, das zu Fehlern bei der viralen RNA-Replikation führt und somit die Vermehrung des SARS-CoV-2 inhibiert. Es ist zugelassen für die

Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 haben. Auch hier sollte die Einnahme innerhalb der ersten 5 Tage nach Infektion begonnen werden. Die empfohlene Dosis beträgt 800 mg (4 Kapseln á 200 mg) alle 12 h über 5 Tage. Wichtigste Nebenwirkungen sind auch hier Erbrechen, Übelkeit, Durchfälle und Kopfschmerzen. Molnupiravir ist teratogen und darf Schwangeren nicht verabreicht werden. In bisherigen Studienergebnissen zeigt sich eine Reduktion der Hospitalisierungsrate um ca. 48% im Vergleich zu Placebo.

4.b. Passive Immunisierung mit monoklonalen Antikörpern

Derzeit sind verschiedene neutralisierende monoklonale Antikörper, gerichtet gegen das Spike-Protein von SARS-CoV-2, seitens der EMA zugelassen. Die Therapie mit monoklonalen Antikörpern ist umso wirksamer, je früher im Infektionsverlauf diese gegeben werden (möglichst innerhalb von 5 Tagen nach Auftreten der ersten COVID-19-Symptome). Bei rechtzeitiger Verabreichung senken neutralisierender Antikörper das Risiko für eine schwere Erkrankung und Tod durch COVID-19 erheblich (Reduktion des adjustierten relativen Risikos für schwere Erkrankung (Hospitalisierung) oder Tod um ca. 75% -85%, je nach Studie und Antikörper). Zu beachten ist jedoch, dass die Mehrzahl der Präparate, welche diese gute Wirksamkeit bei früheren SARS-CoV-2-Varianten zeigten, gemäß *in vitro*-Analysen die Omikron-Varianten nicht in gleichem Maße neutralisieren [5,6]. So sind **Regdanvimab (Regkirona®)** und die Kombination aus **Casirivimab und Imdevimab (Ronapreve®)** gegen die Omikron-Variante praktisch unwirksam und sollten daher nicht mehr eingesetzt werden.

Sotrovimab (Xevudy®): Der seit Ende Januar in Deutschland erhältliche monoklonale Antikörper bindet an die Rezeptor-bindende Domäne des Spike-Proteins von SARS-CoV2. Sotrovimab ist aktuell der einzige in Deutschland verfügbare Antikörper, der *in vitro* auch die Omikron-Variante BA.1 neutralisiert. Trotz der im Vgl. zum Delta-Spike-Protein reduzierten Affinität zum Omikron BA.1 Spike-Protein ist von einer suffizienten Neutralisation dieser Virusvariante auszugehen. Nachdem sich die Hinweise häufen, dass Sotrivimab gegen die inzwischen vorherrschende Variante BA.2 nicht ausreichend wirksam ist [7], kommt Sotrovimab nur noch infrage, wenn ein sensibler Subtyp nachgewiesen werden konnte.

Zugelassen ist Sotrovimab für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren, bei denen eine Infektion mit SARS-CoV-2 nachgewiesen wurde und die ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf haben. Sie dürfen noch keine Sauerstoff-Supplementierung wegen COVID-19 benötigen. Sotrovimab wird in [sog. Sternapotheken](#) (i.d.R. große Klinikapotheken) vorgehalten und ist daher in erster Linie in diesen Krankenhäusern verfügbar. Es wird vor allem in diesen Zentren, z. T. auch in Schwerpunktpraxen, appliziert. Nach einmaliger intravenöser Gabe von 500 mg Sotrovimab über 30 Minuten ist eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 1 Stunde einzuhalten, da es zu Infusionsreaktionen kommen kann, wobei diese selten sind. Es empfiehlt sich, zeitnah mit den jeweiligen Krankenhäusern/Zentren in der Region Kontakt aufzunehmen, um Informationen zum Prozedere einzuholen und Patienten diese Therapie zeitgerecht zu ermöglichen.

Hinweis: Wegen der selten möglichen Resistenzentwicklung von SARS-CoV-2 gegen Antikörpertherapien, die in Einzelfällen bei Individuen mit schweren primären und sekundären Immundefekten nachgewiesen wurden, kann bei solchen Immundefekten oder sehr starker Immunsuppression auch eine Kombination von antiviralen Medikamenten und passiver Immunisierung in einem infektiologischen oder Immunologischen Zentrum erwogen werden.

5. Verfügbarkeit und Verordnung

Sotrovimab wird wie oben beschrieben in [sog. Sternapotheken](#) vorgehalten.

Die antiviralen Medikamente Paxlovid® und Lagevrio® können bei gesicherter Infektion im Rahmen der Indikation rezeptiert werden: Verordnung auf Muster 16, Kostenträger: Bundesamt für Soziale Sicherung (BAS) mit dem IK 103609999 (wie bei COVID-19 Impfstoffen) und nicht zu Lasten der Krankenkasse bzw. –versicherung. Rezepte sind innerhalb von fünf Werktagen nach Ausstellung einzulösen. Hierfür ist die Angabe „gültig bis“ (Datum plus 5 Werktage) auf dem Rezept erforderlich. Alle Apotheken können die Medikamente kurzfristig über den Großhandel erhalten, eine Bevorratung in Apotheken, Kliniken oder Praxen ist derzeit nicht vorgesehen.

Unerwünscht auftretende Ereignisse sollen wie üblich umgehend an das [Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte \(BfArM\)](#) gemeldet werden.

6. Präexpositionsprophylaxe

Neu verfügbar mit einer EMA-Empfehlung und Notzulassung und für Zentren über das BMG beziehbar ist eine Präexpositionsprophylaxe für Patienten mit unzureichendem Impfansprechen mit der Antikörperkombination Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld®).

Diese langwirksame Antikörperkombination hat in ersten in vitro Studien eine erhaltene Neutralisation gegen Omikron BA1.1 und partiell auch gegen BA.2 gezeigt. Studien ergaben eine 83%ige Reduktion schwerer Verläufe bei Patienten mit einer moderaten bis schweren Immundefizienz oder einem deutlich verminderten Impfansprechen auf Grund einer immunsuppressiven Therapie. Tixagevimab/Cilgavimab wird alle 6 Monate als intramuskuläre Injektion jeder der Komponenten verabreicht. Die Indikation für eine solche Therapie sollte durch oder in enger Abstimmung mit entsprechend erfahrenen infektiologischen/immunologischen Zentren getroffen werden.

Hinweis 1: Die Präexpositionsprophylaxe ist kein Ersatz für die Impfung, sondern für eine fehlende Impfantwort aufgrund von Immundefekten oder immunsuppressiven Therapien. Eine Gabe bei Schwangeren und Stillenden wird auf Grund mangelnder Daten nicht empfohlen.

Hinweis 2: Evusheld® ist vom „Committee for Medicinal Products for Human Use“ (CHMP) der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) zur Zulassung empfohlen, aber es besteht noch keine Zulassung durch die Europäische Kommission (Stand 30.03.2022; Zulassung wird in den nächsten Tagen erwartet).

Hinweis 3: Ärztinnen und Ärzte, die Evusheld® anwenden, müssen bis zu dem Zeitpunkt einer Zulassung durch die EMA eine [Verpflichtungserklärung an das Bundesministerium für Gesundheit](#) senden. Zu beziehen ist auch dieses Medikament über die [sog. Sternapotheken](#).

7. Weiterführende Informationen:

- Bewertung durch die [Fachgruppe COVRIIN am Robert Koch-Institut](#) zur antiviralen Therapie einer SARS-CoV-2-Infektion inkl. bei Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19. Die letzte Fassung vom 10.3.2022 äußert sich speziell zur Therapie in der Frühphase der Erkrankung.
- Der ständige Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger am Robert Koch-Institut (STAKOB) erarbeitet regelmäßig Behandlungsempfehlungen, die gerade im Update sind (letzte Empfehlung vom 8.12.21): https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stakob_node.html

- Infektiologische Beratung über das nächstgelegene Universitätsklinikum, infektiologische Zentrum (www.dgi-net.de) oder über ein Beratungsnetzwerk des STAKOB (www.rki.de/stakob-ibn) erfolgen.

8. Referenzen

- 1 Kompaniyets L, Pennington AF, Goodman AB et al. Underlying Medical Conditions and Severe Illness Among 540,667 Adults Hospitalized With COVID-19, March 2020-March 2021. *Prev Chronic Dis.* 2021 Jul 1;18:E66. doi: 10.5888/pcd18.210123. PMID: 34197283.
- 2 Centers for Disease Control and Prevention (US). Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Professionals. Updated Feb. 15, 2022. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html> (Abruf am 24.3.2022)
- 3 Ständige Impfkommission: Beschluss der STIKO zur 18. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. *Epid Bull* 2022;7:3-18 | DOI 10.25646/9735.2 nFile
- 4 Medikamentöse Therapie bei COVID-19 mit Bewertung durch die Fachgruppe COVRIIN beim Robert Koch-Institut. Stand 07.03.2022. DOI 10.25646/7743.19. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Therapieuebersicht.pdf?__blob=publicationFile
- 5 Li M, Lou F, Fan H. SARS-CoV-2 variant Omicron: currently the most complete "escapee" from neutralization by antibodies and vaccines. *Signal Transduct Target Ther.* 2022 Jan 28;7(1):28. doi: 10.1038/s41392-022-00880-9. PMID: 35091532; PMCID: PMC8795721.
- 6 https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/dossiers/ronapreve-neutralisationsdaten-omikron.pdf?__blob=publicationFile&v=9
- 7 <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-sotrovimab-emergency-use-authorization>