

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

Für Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19 haben sich aktuell neue Therapieoptionen ergeben. Diese Empfehlungen geben einen Überblick über die Therapieoptionen und für welche Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen diese sinnvoll eingesetzt werden können. Bei insgesamt noch stark limitierter Datenlage zur passiven Immunisierung und antiviralen Therapie bei den inzwischen vorherrschenden Infektionen mit der Omikron-Variante von SARS-CoV2 beruhen diese Empfehlungen vorwiegend auf einem Expertenkonsens bzw. Extrapolation aus Erfahrungen mit vorherigen Varianten.

1. 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, Organschäden**, sowie bestimmte **immunsuppressive Therapien**. Auch Risikofaktoren für einen schweren Verlauf, die für die Allgemeinbevölkerung gelten, sind für die Gesamtrisikoabschätzung relevant. Folgende spezifische Faktoren und Therapien sind mit einem schweren COVID-19-Verlauf bei Patienten mit ERE assoziiert:

a) Krankheitsassoziierte Aspekte:

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

b) Therapien:

- Cyclophosphamid
- Rituximab
- Mycophenolatmofetil (MMF) und Mycophenolat-Natrium (MPA)
- Glukokortikoide ≥ 10 mg Prednisolonäquivalent /Tag
- JAK-Inhibitoren (Baricitinib, Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib)
- Calcineurininhibitoren (Ciclosporin A, Tacrolimus)
- Azathioprin > 3 mg/kg/KG
- (Abatacept)

Zudem liegen bei Patienten mit ERE häufig Faktoren bzw. Komorbiditäten vor, die als klassische Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19 gelten. Diese sind:

INFOBOX

- 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 (ehemals und aktuell)
- 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, ungenügend kontrollierte-HIV-Erkrankung, Sichelzellanämie oder Thalassämie, primäre Immundefizienz (z. B. COVID) und Therapie mit Immunsuppressiva (s. [unter 1b](#))
- TBC
- Schwangerschaft

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

Besonders gefährdet sind **ungeimpfte oder unvollständig geimpfte** Personen. Obwohl die Impfung keinen vollständigen Schutz gegen eine Infektion mit der Omikron-Variante von SARS-CoV-2 verleiht, schützt sie zumindest weitgehend vor einem schweren Krankheitsverlauf und der Notwendigkeit einer Hospitalisierung. Auch bei Patienten mit Risikofaktoren reduziert die komplette Grundimmunisierung (1. u. 2. Impfung) mit mindestens einer Auffrischimpfung die Wahrscheinlichkeit eines schweren COVID-19-Verlaufs deutlich. 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 bereits eine zweite Auffrischimpfung mit einem mRNA Impfstoff frühestens 3 Monate nach der ersten Auffrischimpfung empfohlen (1).

Bei **relevant immunsupprimierten** Patienten (s. [unter 1b](#)), insbesondere dann, 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 von einem unzureichenden Schutz ausgegangen werden. Selbst dann, wenn eine gute Antikörperantwort (oder T-Zell-Antwort) nach Impfung nachgewiesen wurde, der Patient aber aktuell stark immunsupprimiert ist, liegt eine erhöhte Gefährdung vor.

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

Eine passive Immunisierung oder antivirale Therapie sollte im Falle einer nachgewiesenen, symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion erwogen werden bei

- allen Patienten mit ERE und zusätzlichen Risikofaktoren (s. Infobox), die möglicherweise keinen suffizienten Impfschutz haben - sei es, weil sie gar nicht geimpft bzw. (noch) nicht vollständig geimpft sind oder weil sie eine relevante Immunsuppression erhalten.
- Patienten mit vollständiger Impfung und
 - relevant immunsupprimierender Therapie (z. B. höherdosierte Glukokortikoide, Cyclophosphamid, Rituximab, Mycophenolat, Calcineurininhibitoren, Azathioprin, (s. [unter 1b](#)) kurz vor oder während der Impfung.
 - hoher systemische Aktivität einer ERE, die eine eingeschränkte spezifische Immunantwort gegen SARS-CoV2 möglich erscheinen lässt (z.B. reflektiert durch deutlich erhöhtes CRP)

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 in der Frühphase der COVID-19-Erkrankung

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

3. Therapieoptionen

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 %. 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 die [Hinweise zu Arzneimittelwechselwirkungen von Nirmatrelvir/Ritonavir des Robert Koch-Instituts](#). 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 Plazebo.

b) Passive Immunisierung

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-Variante von SARS-CoV-2 nicht in gleichem Maße neutralisieren (2,3). 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 verfügbare Antikörper, der *in vitro* auch die Omikron-Variante suffizient neutralisiert. Trotz der im Vgl. zum Delta-Spike-Protein reduzierten Affinität zum Omikron-Spike-Protein ist von einer suffizienten Neutralisation auch der Omikron-Variante auszugehen. (Anmerkung: Gegen die sich nun auch in Deutschland

zunehmend ausbreitende Variante Omikron-2 besitzt Sotrovimab in vitro eine niedrigere Bindungsaffinität und somit niedrigere Neutralisierungsaktivität als gegen Omikron-1, wahrscheinlich kann dennoch von einer neutralisierenden Aktivität ausgegangen werden, wobei aber klinischen Studien abgewartet werden müssen).

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 Zentrum erwogen werden.

4. 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. Bislang ist die Angabe „gültig bis“ zur Prävention missbräuchlicher Verwendung erforderlich; Rezepte sind innerhalb von fünf Werktagen nach Ausstellung einzulösen. 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.

5. Präexpositionsprophylaxe

Neu verfügbar mit einer 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 wohl auch BA2 gezeigt und in Studien 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 Zentren getroffen werden.

Hinweis: 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.

6. Weiterführende Informationen:

- 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.
- Bewertung durch die [Fachgruppe COVRIIN am Robert Koch-Institut](#) zur antiviralen Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion bei Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19.

7. Referenzen:

- 1 Ständige Impfkommission: Beschluss der STIKO zur 18. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. *Epid Bull* 2022;7:3-18 | DOI 10.25646/9735.2 nFile
- 2 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.
- 3 https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/dossiers/ronapreve-neutralisationsdaten-omikron.pdf?__blob=publicationFile&v=9

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Geschäftsstelle
Wilhelmine-Gemberg-Weg 6, Aufgang C
10179 Berlin

Berlin, 24.02.2022

