

## **Aktualisierte Handlungsempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie für die Betreuung von Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen im Rahmen der SARS-CoV-2/COVID-19-Pandemie einschließlich Empfehlungen zur COVID-19 Impfung**

Christof Specker<sup>1,2</sup>, Peer Aries<sup>1,3</sup>, Jürgen Braun<sup>1,4</sup>, Gerd Burmester<sup>1,5</sup>, Rebecca Fischer-Betz<sup>1,6</sup>, Rebecca Hasseli<sup>1,7</sup>, Julia Holle<sup>1,8</sup>, Bimba Franziska Hoyer<sup>1,9</sup>, Christof Iking-Konert<sup>1,10</sup>, Andreas Krause<sup>1,11</sup>, Klaus Krüger<sup>1,12</sup>, Martin Krusche<sup>1,5</sup>, Jan Leipe<sup>1,13</sup>, Hanns-Martin Lorenz<sup>1,14</sup>, Frank Moosig<sup>1,8</sup>, Rotraud Schmale-Grede<sup>15</sup>, Matthias Schneider<sup>1,6</sup>, Anja Strangfeld<sup>1,16</sup>, Reinhard Voll<sup>1,17</sup>, Anna Voormann<sup>1</sup>, Ulf Wagner<sup>1,18</sup> und Hendrik Schulze-Koops<sup>1,19</sup> im Auftrag des Vorstandes der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie

- 1 Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V., Berlin
- 2 Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Kliniken Essen-Mitte, Essen
- 3 Rheumatologie im Struenseehaus, Hamburg
- 4 Rheumazentrum Ruhrgebiet, Ruhr Universität Bochum
- 5 Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität und Humboldt Universität zu Berlin, Berlin
- 6 Poliklinik, Funktionsbereich und Hiller Forschungszentrum für Rheumatologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf
- 7 Abteilung für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Justus-Liebig-Universität Gießen, Campus Kerckhoff, Bad Nauheim
- 8 Rheumazentrum Schleswig-Holstein Mitte, Neumünster
- 9 Abteilung für Rheumatologie, 1. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
- 10 III. Medizinische Klinik und Poliklinik Sektion Rheumatologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- 11 Abteilung für Rheumatologie, Osteologie und Klinische Immunologie, Immanuel Krankenhaus Berlin, Berlin
- 12 Rheumatologisches Praxiszentrum München
- 13 Abteilung für Rheumatologie, Medizinische Klinik V, Universitätskrankenhaus Mannheim, Mannheim
- 14 Sektion Rheumatologie, Medizinische Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg
- 15 Deutsche Rheuma-Liga, Bundesverband e.V., Bonn
- 16 Programmbereich Epidemiologie und Versorgungsforschung, Deutsches Rheumaforschungszentrum Berlin, Berlin
- 17 Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Universität Freiburg, Freiburg
- 18 Abteilung für Rheumatologie, Klinik und Poliklinik für Endokrinologie, Nephrologie, Rheumatologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig
- 19 Sektion Rheumatologie und Klinische Immunologie, Medizinische Klinik IV, Ludwig-Maximilians-Universität München, München

## Inhaltsverzeichnis

Kernempfehlungen .....	1
1 Einleitung .....	2
2 Für wen sollen diese Handlungsempfehlungen gelten? .....	2
3 Wie hoch ist das Risiko für Patienten mit ERE für eine Infektion mit SARS-CoV-2 und für einen schweren Verlauf von COVID-19? .....	3
3.1 Allgemeine Risikofaktoren für COVID-19 und einen schweren Verlauf .....	3
3.2 Spezifische Risikofaktoren entzündlich-rheumatischer Erkrankungen für eine SARS-CoV-2-Infektion und einen schweren Verlauf .....	3
4 Einfluss von immunsuppressiven / immunmodulatorischen Medikamenten auf den Verlauf von COVID-19 .....	4
4.1 Glukokortikoide .....	4
4.2 Konventionelle DMARDs, Immunsuppressiva und Immunmodulatoren .....	4
4.3 Biologika und JAK-Inhibitoren .....	5
5 Prävention und Management: Vermeidung von Infektionen und Schutzmaßnahmen .....	6
6 Antirheumatische Therapie im Kontext von SARS-CoV-2 oder COVID-19 .....	6
6.1 Patienten ohne Infektzeichen .....	6
6.2 Patienten mit Kontakt zu SARS-CoV-2 positiver Person und ohne eigene COVID-19-Infektzeichen .....	7
6.3 Patienten mit Infektzeichen nach Kontakt zu SARS-CoV-2 positiven Personen .....	7
6.4 Patienten positiv auf SARS-CoV-2 getestet und ohne COVID-19-Infektzeichen .....	7
6.5 Patienten positiv auf SARS-CoV-2 getestet und mit COVID-19-Infektzeichen .....	8
7 Nachweis einer durchgemachten Infektion mit SARS-CoV-2 .....	8
8 Impfungen gegen COVID-19 .....	8
8.1 Einleitung .....	8
8.2 Impfstofftypen und entzündlich-rheumatische Erkrankungen .....	9
8.3 Impfung gegen COVID-19 in Schwangerschaft und Stillzeit .....	9
8.4 Welche Unterschiede bestehen hinsichtlich der Wirksamkeit der COVID-19 Impfstoffe? .....	10
8.5 Wirksamkeit der Impfstoffe gegen SARS-CoV-2-Varianten .....	10
8.6 Inwieweit ändert sich durch eine entzündlich-rheumatische Erkrankung oder eine immunsuppressive/-modulatorische Therapie der Anspruch auf eine COVID-19-Impfung? .....	10
8.7 Verträglichkeit der Impfungen bei rheumatischen Erkrankungen .....	10
8.8 Kann die COVID-19-Impfung einen Schub der rheumatischen Erkrankung auslösen? .....	10
8.9 Gibt es einen Impfstoff, der bei rheumatischen Erkrankungen oder immunmodulierender Medikation zu bevorzugen ist? .....	11
8.10 Impfungen nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion .....	12
8.11 Wird die Wirkung der Coronaimpfung durch antirheumatische Therapie/Immunsuppressiva/-modulantien abgeschwächt? .....	12
8.12 Soll eine immunsuppressive/immunmodulatorische Therapie wegen der Impfung reduziert oder pausiert werden? .....	13
8.13 Impfabfolge .....	14
8.14 Kann der Erfolg einer Impfung gegen COVID-19 durch Titerbestimmungen kontrolliert werden? .....	15
8.15 Sonstige Impfungen .....	15
9 Anhang .....	I
11 Literatur .....	V

## Kernempfehlungen

#	Empfehlung	LoA* (±SD)	GoR
1	Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (ERE) sollten zur Vermeidung von Infektionen die vom Robert Koch-Institut beschriebenen Verhaltens- und Vorsichtsmaßnahmen einhalten. Dies gilt auch für den Fall eines positiven SARS-CoV-2-IgG-Antikörper-Nachweises. Besondere, darüber hinaus gehende Maßnahmen sind nicht erforderlich.	9,9 (±0,43)	↑
2	Zur Unterbrechung von Infektionsketten und Eindämmung einer neuen möglichen Infektionswelle kann Patienten der Einsatz der "Corona-Warn-App" oder vergleichbarer digitaler Anwendungen empfohlen werden.	8,95 (±1,25)	↔
3	Das individuelle Risiko für eine Infektion oder einen schweren Krankheitsverlauf kann anhand allgemeiner (wie z.B. Alter, Multimorbidität, Adipositas, Rauchen) und krankheitsspezifischer (z. B. hohe Aktivität der ERE, schwere Systemerkrankung) Risikofaktoren abgeschätzt werden.	9,43 (±0,85)	↑↑
4	Die Einleitung oder Umstellung antirheumatischer Therapien sollten aufgrund der COVID-19-Pandemie weder unterbleiben noch verzögert werden.	9,9 (±0,43)	↑↑
5	Vor der Gabe von Rituximab sollte aufgrund des erhöhten Risikos für einen schweren COVID-19-Verlauf eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen und auch der Einsatz alternativer Therapien geprüft werden.	9,81 (±0,5)	↑
6	Bei Patienten ohne Infektzeichen, auch mit Kontakt zu SARS-CoV-2 positiven Personen, sollte die bestehende antirheumatische Therapie unverändert fortgesetzt werden. Dies gilt auch für die Therapie mit Glukokortikoiden in der therapeutisch notwendigen Dosis.	9,76 (±0,53)	↑
7	Bei mittels PCR positiv auf SARS-CoV-2 getesteten Patienten ohne Infektzeichen sollte ein Pausieren bzw. Hinauszögern einer ts- oder bDMARD-Therapie für die Dauer der mittleren Inkubationszeit einer SARS-CoV-2-Infektion (z.B. 5 - 6 Tage) erwogen werden. Prinzipiell sollten csDMARDs bei fehlenden Infektzeichen nicht abgesetzt werden.	9,38 (±0,72)	↑
8	Bei Patienten mit gesicherter, aktiver COVID-19 sollte die DMARD-Therapie pausiert, Leflunomid ggf. ausgewaschen werden. Eine für die Behandlung der rheumatologischen Erkrankung eingesetzte GC-Dauertherapie ≤ 10 mg/d sollte in gleicher Dosis fortgesetzt werden.	9,43 (±0,85)	↑
9	Rheumatologen sollen bei der Entscheidung, die antirheumatische Therapie im Kontext von COVID-19 beizubehalten, zu reduzieren oder zu pausieren immer einbezogen werden.	9,89 (±0,31)	↑
10	Eine generelle Empfehlung für ein Screening von Patienten mit ERE auf SARS-CoV-2-Antikörper nach durchgemachter Infektion kann aktuell aufgrund fehlender Daten zur Antikörperbildung und -persistenz (insbesondere unter Immunsuppression) nicht gegeben werden.	9,33 (±1,21)	↑
11	Patienten mit ERE und positivem Test auf SARS-CoV-2 (PCR, Antigen-Schnelltest, Antikörper-Test) sollten in dem Covid-19 Register der DGRh (COVID19-rheuma.de) dokumentiert werden.	9,76 (±0,61)	↑
12	Patienten mit ERE sollen den Impfeempfehlungen der STIKO folgend gegen SARS-CoV-2 geimpft werden.	10 (±0)	↑↑
13	Allein aufgrund des Vorliegens einer ERE ergibt sich keine Bevorzugung eines der in Europa zugelassenen Impfstoffe. Mit dem Ziel einer raschen Immunisierung bei dringend notwendiger Rituximab-Therapie und bei Patienten über 60 Jahren mit gesichertem APS oder Immunthrombopenie sollte vorsorglich in diesen Situationen die Verwendung eines mRNA-Impfstoffes erwogen werden.	9,48 (±0,85)	↑
14	Ein generelles Absetzen der DMARD-Therapie allein aufgrund der Impfung - da DMARDs und Immunsuppressiva die messbare humorale Immunantwort nach COVID-Impfung abschwächen können (wobei dies am deutlichsten Rituximab und am geringsten anti-Zytokin-Biologika betrifft) - wird nicht empfohlen, da nicht bekannt ist, inwieweit dies den tatsächlichen Impfschutz beeinträchtigt.	9,71 (±0,55)	↑↑

#	Empfehlung	LoA* (±SD)	GoR
15	Ein Pausieren von Methotrexat für 1-2 Wochen nach jeder Impfung, von JAK-Inhibitoren 1-2 Tage vor und 1 Woche nach jeder Impfung und von Abatacept je 1 Woche vor und nach jeder Impfung kann bei stabiler Remission der ERE erwogen werden, ist aber nicht zwingend notwendig. Eine gute Krankheitskontrolle ist gegenüber einer möglicherweise abgeschwächten Immunantwort auch im Kontext von Impfungen vorrangig.	9,1 (±0,92)	↔
16	Die Impfserie sollte mit einem Abstand von mindestens 4 Monaten nach der letzten Rituximab-Gabe beginnen und Rituximab sollte idealerweise frühestens 4 Wochen nach Abschluss der Impfserie gegeben werden. Im Einzelfall kann bei Risikopatienten hiervon abgewichen werden.	9,29 (±0,93)	↑
17	SARS-CoV-2-Antikörpertiter sollten nicht regelhaft zur Kontrolle des Impferfolgs bestimmt werden. Es ist noch nicht geklärt, inwieweit die Ergebnisse prädiktiv für den Schutz vor Infektion oder Erkrankung sind.	9,48 (±0,79)	↑

**Tabelle 1:** Kernempfehlungen der DGRh für die Betreuung von Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen im Rahmen der SARS-CoV-2/COVID-19-Pandemie.

\* LoA: Level of Agreement / Grad der Übereinstimmung (± Standardabweichung) nach Abstimmung in der Autorengruppe mit 21/21 Voten für jede Frage. GoR: Grad der Empfehlung. ↑↑ starke Empfehlung, ↑ Empfehlung, ↔ Empfehlung offen (gemäß 3-stufiger Gradierung AWMF-Regelwerk). Obgleich bei einzelnen Empfehlungen auch Level 2b- oder 3b-Evidenz vorlag, wird für die konsentierten Empfehlungen nur der Evidenzlevel (LoE) 5 angesetzt und nicht einzeln in der Tabelle ausgewiesen.

## 1 Einleitung

Die COVID-19-Pandemie stellt auch nach mehr als einem Jahr für Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (ERE) als auch für Rheumatologinnen und Rheumatologen\* eine große Herausforderung dar. Die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (DGRh) vom März 2020 sollten eine erste, rasche Hilfestellung für spezielle Belange in der Betreuung von Patienten mit ERE angesichts der Bedrohung durch SARS-CoV-2 geben. Diese beruhten vor allem auf einem Expertenkonsens [1, 2, 3]. Bei der ersten Aktualisierung im Juli 2020 [4, 5] konnte bereits auf wissenschaftliche Daten aus Registern, Querschnittstudien, Fallberichten und Fallserien zurückgegriffen werden [6, 7]. Inzwischen haben wir weitere Erkenntnisse aus wissenschaftlichen Publikationen zur COVID-19 bei ERE, aus denen sich wesentlich genauere Aussagen zu krankheits- oder therapiebedingten Risiken ableiten lassen. Ein wichtiger Grund für eine erneute Aktualisierung der Handlungsempfehlungen ist die Tatsache, dass nun Impfungen gegen SARS-CoV-2 verfügbar sind und somit auch zunehmend Patienten mit ERE verabreicht werden. Dies wirft vielfältige Fragen auf, auch und gerade für Patienten mit ERE, aber auch für die diese betreuende Ärzteschaft und medizinisches Fachpersonal.

## 2 Für wen sollen diese Handlungsempfehlungen gelten?

Die hier gemachten Aussagen und Empfehlungen beziehen sich auf Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (ERE), vor allem unter Berücksichtigung der medikamentösen antirheumatischen Therapie. Wo dies sinnvoll oder notwendig erscheint, werden auch Vergleiche zu SARS-CoV-2-Infektionen und COVID-19 in der Normalbevölkerung gemacht. Die Aussagen relativieren sich - zumindest teilweise - für ERE-Patienten, welche gegen COVID-19 geimpft wurden bzw. einen Infektionsschutz nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion aufweisen. Es besteht aber noch keine Klarheit darüber, ob und wie ein Impferfolg oder ein Schutz nach durchgemachter Infektion mit ausreichender Aussagekraft untersucht werden kann

\* In diesen Empfehlungen wird der Begriff Rheumatologe oder Arzt im Weiteren als Berufsbezeichnung verstanden und ausdrücklich ohne Bezug auf das Geschlecht verwendet. Analog wird mit dem Begriff Patienten verfahren, mit dem ausdrücklich Patientinnen und Patienten gemeint sind.

und wann ggf. Auffrischimpfungen notwendig sind. Hinzuweisen ist auch darauf, dass diese Empfehlungen nicht alle Situationen abdecken können, welche im Einzelfall ein Abweichen hiervon rechtfertigen oder sogar nahelegen.

### **3 Wie hoch ist das Risiko für Patienten mit ERE für eine Infektion mit SARS-CoV-2 und für einen schweren Verlauf von COVID-19?**

Einen Eindruck über die Bedeutung des Alters für das Risiko von COVID-19 für Hospitalisierung und Tod, auch in Relation zu verschiedenen Vorerkrankungen, gibt die Abbildung 1 im Anhang aus einem umfangreichen sog. „Umbrella Review“ des Robert Koch-Instituts (RKI) [8].

#### **3.1 Allgemeine Risikofaktoren für COVID-19 und einen schweren Verlauf**

Risikofaktoren der Allgemeinbevölkerung für einen schweren Verlauf einer COVID-19 Erkrankung (Tabelle 2) [9] gelten auch für Patienten mit ERE [10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20].

- Höheres Lebensalter
- männliches Geschlecht
- Rauchen
- Adipositas
- Multimorbidität, insbesondere vorbestehende Lungenerkrankung, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Koronare Herzerkrankung

**Tabelle 2:** Allgemeine Risikofaktoren für einen schweren Verlauf einer COVID-19 Erkrankung

#### **3.2 Spezifische Risikofaktoren entzündlich-rheumatischer Erkrankungen für eine SARS-CoV-2-Infektion und einen schweren Verlauf**

##### **3.2.1 Risiko für eine Infektion**

Ob Patienten mit ERE im Vergleich zur Normalbevölkerung ein erhöhtes Risiko haben an COVID-19 zu erkranken, ist nicht abschließend geklärt. Während einige Studien über ein erhöhtes Risiko für COVID-19 im Vergleich zur Normalbevölkerung bzw. im Vergleich zu einer „gematchten“ Population ohne ERE bei bestimmten Patientenpopulationen, z. B. bei Patienten mit systemischer Sklerose, berichten [20, 21, 22], weisen andere auf ein vergleichbares Risiko zur Normalbevölkerung hin [23, 24, 25].

##### **3.2.2 Risiko für einen schweren Verlauf**

Aktuelle Daten aus Registern und einer Meta-Analyse [20] bestätigen mehrheitlich Ergebnisse aus frühen Fallserien [26], wonach das Risiko für einen schweren Verlauf (hier und im Folgenden definiert als stationäre Aufnahme und/oder Beatmungspflicht und/oder Tod) bei Patienten mit ERE als Gesamtkohorte im Vergleich zur Normalbevölkerung bzw. im Vergleich zu „gematchten“ Kohorten ohne ERE im allgemeinen nicht erhöht ist, bzw. sich in Analogie zur Normalbevölkerung vor allem bei Vorhandensein von Komorbiditäten erhöht [12, 13, 14, 15, 27]. Nur wenige Kohortenstudien fanden ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf bei Patienten mit rheumatoider Arthritis [28, 29] bzw. in der Gesamtkohorte der ERE-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung bzw. zu „gematchten“ Kohorten ohne ERE. In diesen Publikationen fällt ein hoher Anteil von Patienten mit Kollagenosen und Vaskulitiden auf (Tabelle 5 im Anhang), was möglicherweise zu einem schwereren Verlauf beitragen könnte (vgl. [28]). Subgruppenanalysen aus neueren Register- und Kohortenstudien unterstützen dieses Ergebnis: Systemerkrankungen wie Vaskulitiden, Kol-

lagenosen (insbesondere SLE, Systemische Sklerose, Sjögren-Syndrom) sowie autoinflammatorische Erkrankungen bergen möglicherweise ein höheres Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf oder Tod im Vergleich zur Normalbevölkerung bzw. im Vergleich zu einer „gematchten“ Non-ERE Population oder zur der als Referenzdiagnose herangezogenen rheumatoiden Arthritis [12, 13, 18, 19, 28, 29, 30]. Bei der Interpretation dieser Daten und Schlussfolgerungen daraus ist zu berücksichtigen, dass im Rahmen der Register- und Kohortenstudien bisher nur relativ kleine Fallzahlen dieser ERE-Subpopulationen erfasst wurden. Unklar ist auch, ob das erhöhte Risiko für einen schweren Verlauf bei den Systemerkrankungen durch die Erkrankung selbst oder durch bestimmte Organbeteiligungen (z. B. Lungen- oder Nierenbeteiligung) oder die Intensität der Immunsuppression bedingt ist.

In Analysen aus dem deutschen und dem globalen COVID-19 Register konnte eine hohe Krankheitsaktivität der jeweiligen ERE eindeutig als Risikofaktor für einen schweren Verlauf von COVID-19 identifiziert werden mit einer OR von 1,96 (95% CI 1,02–3,76) bzw. 1,87 (95% CI 1,27–2,77) im Vergleich zu Patienten mit geringer oder fehlender Krankheitsaktivität [14, 15].

## **4 Einfluss von immunsuppressiven / immunmodulatorischen Medikamenten auf den Verlauf von COVID-19**

### **4.1 Glukokortikoide**

Eine Dauertherapie mit Glukokortikoiden (GC) ist ein bekannter Risikofaktor für Infektionen und auch für einen schwereren Verlauf von Infektionen bei ERE [31,32]. Dass dies auch für COVID-19 gilt, haben Kohortenuntersuchungen und Registerauswertungen ergeben: Eine Dauertherapie mit GC war bereits ab einer Dosis von 2,5 mg tgl. in einer großen norditalienischen Querschnittsuntersuchung von über 2000 ERE-Patienten mit einer erhöhten COVID-19 Infektionsrate assoziiert [33]. Die Einnahme von GC führte ab einer Dosis von 10 mg (Prednisonäquivalent) tgl. in einer Kohortenstudie von 694 Patienten mit ERE zu einem erhöhten Risiko für einen schweren COVID-19 Verlauf gegenüber einer „gematchten“ Non-ERE Population mit einer OR von 1,97 (95 %CI 1,09-3,54) [13]. In der Untersuchung des globalen Registers mit 3.729 ERE-Patienten betrug die OR für COVID-19 assoziierte Mortalität bei GC über 10 mg tgl. 1,7 (95%CI 1,18-2,41) gegenüber keiner Einnahme systemischer GC [15]. In dem deutschen Register mit 468 ERE-Patienten betrug die OR für GC > 5 mg 3,67 (95%CI 1,49-9,05) gegenüber keiner Glukokortikoidtherapie [6].

Die Interpretation dieser Risikoerhöhung muss vorsichtig erfolgen, da eine Erhöhung der Glukokortikoiddosis in den meisten Fällen bei erhöhter Krankheitsaktivität erfolgt und somit ein „Confounding by Indication“ vorliegen kann. In einer weiteren Auswertung des globalen Registers konnte gezeigt werden, dass bei Remission oder niedriger Krankheitsaktivität selbst GC in einer Dosierung von > 10mg tgl. gegenüber keiner Glukokortikoidtherapie nicht mit einem höheren Risiko für einen schwereren Verlauf bzw. Tod assoziiert sind [34]. Die Daten deuten demnach zwar darauf hin, dass eine höhere Krankheitsaktivität der Hauptrisikofaktor gegenüber der GC-Dosis ist, da die Stärke der Assoziation mit schwerem Verlauf innerhalb der Subgruppen unterschiedlicher Krankheitsaktivität aber mit höheren Dosierungen der GC zunahm, kann nicht ausgeschlossen werden, dass GC einen zusätzlichen negativen Einfluss haben.

### **4.2 Konventionelle DMARDs<sup>†</sup>, Immunsuppressiva und Immunmodulatoren**

In der Auswertung des globalen ERE-Registers mit Daten bis Juli 2020 war eine laufende Therapie mit Immunsuppressiva insgesamt (Azathioprin, Cyclophosphamid, Ciclosporin, Mycophenolat, Tacrolimus) mit einer OR von 2,22 (95%CI 1,43-3,46) signifikant mit einem letalen Ausgang von COVID-19 assoziiert ebenso

---

<sup>†</sup> Disease modifying antirheumatic drug. Der Begriff "DMARD" wird üblicherweise nur im Kontext entzündlich-rheumatischer Gelenkerkrankungen verwendet. In diesen Empfehlungen wird er zur Vereinfachung für die Medikamentengruppen unabhängig von der jeweiligen Indikation benutzt.

wie eine Therapie mit Sulfasalazin mit einer OR von 3,6 (95%CI 1,7-7,8) [15]. In dem französischen Register war von den Immunsuppressiva Mycophenolat mit einer OR von 6,6 (95 %CI 1,47-29,6) für einen schweren Verlauf (Beatmung oder Tod) auffällig, während sich für Methotrexat, Leflunomid und Azathioprin (bei allerdings sehr kleiner Fallzahl für Azathioprin) kein Signal zeigte [13]. In der Auswertung des globalen Registers war „keine DMARD-Therapie“ im Vergleich zu einer Methotrexat-Monotherapie ebenfalls mit einer erhöhten OR für einen letalen Verlauf von 2,11 (95%CI 1,48-3,01) assoziiert. In der bereits erwähnten norditalienischen Kohortenstudie zeigte sich weder in der Gruppe der konventionellen synthetischen DMARDs (csDMARD) noch der biologischen oder zielgerichteten (b/tsDMARDs) ein erhöhtes Risiko für eine COVID-19 Infektion, eine Analyse nach Einzelsubstanzen wurde hier allerdings nicht vorgenommen [33].

#### 4.3 Biologika und JAK-Inhibitoren

Es gibt zunehmende Hinweise darauf, dass eine B-Zell-Depletion, evtl. auch nur eine deutliche Hypogammaglobulinämie, Risikofaktoren für einen schweren COVID-19 Verlauf darstellen. Es gab zunächst Einzelfallberichte [35, 36, 37, 38] zu einem schwereren Verlauf von COVID-19 nach bzw. unter einer Therapie mit Rituximab. Eine Therapie mit Rituximab war in dem globalen COVID-19-Register zu ERE [15] mit einer OR von 4,04 (95%CI 2,32-7,03) und in dem französischen [13] mit einer OR von 4,21 (95 %CI 1,61-11,0) signifikant mit einem tödlichen Verlauf von COVID-19 assoziiert. In einer weiteren Auswertung des französischen Registers [39] fanden sich bei 1090 Patienten mit ERE (mittleres Alter  $55 \pm 16$  Jahre; 734 (67%) weiblich) insgesamt 137 (13%) schwere Verläufe und 89 (8%) Todesfälle. Von 63 Patienten, die mit Rituximab behandelt wurden, verstarben 13 (21 %) im Vergleich zu 76 (7 %) der 1027 Patienten ohne Rituximab. Das um o.g. Einflussgrößen adjustierte Sterberisiko war in der Rituximab-Gruppe zwar nicht signifikant erhöht (Effektgröße 1,32, 95 % CI 0,55-3,19,  $p=0,53$ ), schwere Verläufe waren aber unter Rituximab ( $n=22$ ) auch nach Adjustierung signifikant häufiger (Effektgröße 3,26, 95% CI 1,66-6,40,  $p=0,0006$ ) als in der Kontrollgruppe ( $n=115$ ).

Im Rahmen der Global Rheumatology Alliance (GRA) wurden von 6.132 RA-Patienten des globalen COVID-19 Registers (Stand Mitte April 2021) 2.869 Patienten ausgewertet, welche sich zum Zeitpunkt der Infektion unter einer Therapie mit den Biologika Abatacept ( $n=237$ ), Rituximab ( $n=364$ ), IL-6R-Inhibitoren ( $n=317$ ), TNF-Inhibitoren ( $n=1388$ ) oder JAK-Inhibitoren ( $n=563$ ) befanden. Hierbei zeigte sich bei den nicht-hospitalisierten RA-Patienten eine höhere Rate an Behandlungen mit TNF- und IL-6R-Inhibitoren und bei sauerstoffpflichtigen und verstorbenen RA-Patienten eine höhere Rate an Behandlungen mit Rituximab, etwas höher war auch die Rate an Behandlungen mit JAK-Inhibitoren. In der für Alter, Geschlecht, Region, Jahreszeit, Adipositas, Rauchen, csDMARDs, GC ( $\pm$ /Dosis), Krankheitsaktivität und Anzahl von Komorbiditäten adjustierten multivariaten Analyse lag die OR hinsichtlich eines schweren Verlaufes von COVID-19 gegenüber einer Behandlung mit TNF-Inhibitoren für Rituximab bei 4,15 (3,16 – 5,44) und für die Gruppe der JAK-Inhibitoren bei 2,06 (1,60 – 2,65) [40]. Ob hierbei evtl. auch ein protektiver Effekt von TNF- oder auch IL-6R-Inhibitoren im Hinblick auf schwere Verläufe von COVID-19 eine Rolle spielt, kann noch nicht beantwortet werden. Patienten unter TNF-Inhibitoren wurden bei der multivariaten Analyse als Referenz gewählt, zu der Patienten unter IL-6R-Inhibitoren keinen Unterschied aufwiesen. Zu erwähnen ist jedoch, dass auch unter den bislang 571 mit TNF-Blockern behandelten Patienten im deutschen Register lediglich zwei tödliche Verläufe von COVID-19 verzeichnet wurden und die Zahl der hospitalisierten Fälle mit 52 Patienten vergleichsweise niedrig war (Stand 23.05.2021). Hierbei ist aber zu berücksichtigen, dass Patienten unter TNF-Inhibitoren im Median jünger waren (53 vs. 59 Jahre), seltener GC erhielten und eine geringere Krankheitsaktivität im Vergleich zu nicht mit TNF-Blockern behandelten Patienten aufwiesen.

**Zusammenfassend** empfehlen wir aufgrund eines erhöhten Risikos für einen schwereren Verlauf von COVID-19 unter einer Therapie mit Rituximab, diese Therapie im Hinblick auf evtl. Alternativen bzw. hinsichtlich des individuellen Nutzens und Risikos sorgfältig abzuwägen. Ansonsten wird das Risiko, welches eine erhöhte Krankheitsaktivität für einen schweren COVID-19 Verlauf mit sich bringt, höher eingeschätzt, als

das Risiko für einen schweren Verlauf durch die antirheumatische Therapie. Es wird deshalb nicht empfohlen, diese vorsorglich abzusetzen oder zu reduzieren. Auch eine therapeutische notwendige Glukokortikoiddosis sollte nicht aus Sorge vor einem schwereren Verlauf von COVID-19 verändert werden.

## **5 Prävention und Management: Vermeidung von Infektionen und Schutzmaßnahmen**

Es gelten die vom Robert Koch-Institut [41] und der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung [42] für die Allgemeinbevölkerung und für speziell gefährdete Personen beschriebenen und regelmäßig aktualisierten grundsätzlichen Verhaltens- und Vorsichtsmaßnahmen. Besondere, darüber hinaus gehende Maßnahmen werden nicht empfohlen.

Unter Abwägung von Nutzen und Risiko besteht keine Notwendigkeit, Arztbesuche unter dem Aspekt der Reduktion des Infektionsrisikos zu vermeiden. Notwendige stationäre Behandlungen sollen nicht verzögert werden.

In den Praxen und Ambulanzen müssen entsprechende Verhaltens- und Hygienemaßnahmen weiterhin gewährleistet sein. Es sollten intelligente Sprechstundenplanungen durchgeführt werden (u.a. für kurze Wartezeiten, Einhalten nötiger Abstandsregeln, Tragen eines Mund-Nasenschutzes, Minimierung der Zahl von Begleitpersonen, großzügiges Lüften).

Um die Weiterverbreitung von Infektionen zu vermeiden, sollen Patienten im Vorfeld informiert werden, nicht mit Krankheitssymptomen oder nach Kontakt zu nachweislich SARS-CoV-2-Infizierten in die Einrichtung zu kommen. In solchen Fällen oder nach Aufenthalt in einem Hochrisiko- oder Virusvariantengebiet („Variants of Concern“) soll zunächst telefonisch mit der Praxis Kontakt aufgenommen werden.

Typische COVID-19-Symptome (siehe Tabelle 6 im Anhang) oder Kontakte zu Erkrankten können vorab erfragt werden. Im Zweifelsfall wird eine adäquate Testung empfohlen.

Zur Unterbrechung von Infektionsketten und Eindämmung neuer möglicher Infektionswellen kann Patienten der Einsatz der „Corona-Warn-App“ oder vergleichbarer digitaler Anwendungen empfohlen werden [43].

Entsprechend den STIKO-Empfehlungen sollte der Impfstatus aktualisiert werden: Neben SARS-CoV-2 (siehe Kapitel 8) betrifft dies vor allem Impfungen gegen Pneumokokken und Influenza.

## **6 Antirheumatische Therapie im Kontext von SARS-CoV-2 oder COVID-19**

Grundsätzlich sollen Rheumatologen bei der Entscheidung, die antirheumatische Therapie im Kontext von COVID-19 beizubehalten, zu reduzieren oder zu pausieren immer einbezogen werden. Das Vorgehen hinsichtlich der antirheumatischen Therapie soll auch im Kontext der COVID-19 Pandemie in partizipativer Entscheidungsfindung zwischen Arzt und Patient erfolgen. Zur weiteren Verbesserung der Datenlage wird empfohlen, Patienten mit ERE und COVID-19 (nachgewiesen mittels positiver PCR, Antigen-Schnelltest oder Antikörpertest Test auf SARS-CoV-2) in dem COVID-19 Register der DGRh ([COVID19-rheuma.de](https://www.covid19-rheuma.de)) zu dokumentieren.

### **Es gelten weiterhin folgende spezielle Empfehlungen:**

#### **6.1 Patienten ohne Infektzeichen**

##### **6.1.1 Bestehende antirheumatische Therapie:**

- Die Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), Glukokortikoiden (GC), konventionell synthetische DMARDs (csDMARDs), targeted synthetic DMARDs (tsDMARD), biologic DMARDs



(bDMARDs) und Immunsuppressiva (siehe Kapitel 4.2) sollte, sofern aufgrund der ERE indiziert, unverändert fortgesetzt werden und nicht allein aus Furcht vor einer Infektion mit SARS-CoV-2 beendet oder in der Dosis reduziert werden. Die GC-Dosis sollte – wie für alle Situationen in der Therapie ERE geltend – möglichst gering gehalten werden, eine notwendige Erhöhung über 10 mg tgl. sollte durch konsequente Schutzmaßnahmen begleitet werden.

- Bei einer Therapie mit Rituximab (RTX) in Indikationen ohne potentiell lebensbedrohliche Manifestationen, insbesondere bei unkomplizierter RA in anhaltender Remission, sollte eine Verschiebung der RTX-Gabe erwogen werden, auch um eine potentiell erfolgversprechendere Impfung des Patienten zu ermöglichen (siehe Kapitel 8). Dieses sollte unter Abwägung des Risikos für ein Rezidiv gegenüber dem individuellen Infektionsrisiko erfolgen. In keinem Fall sollte die Anwendung von RTX zur Remissionsinduktion bei organbedrohender Systemerkrankung, z. B. bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) verzögert werden.

### **6.1.2 Neubeginn oder Umstellung einer antirheumatischen Therapie:**

- Der Beginn einer antirheumatischen Therapie sollte nicht aufgrund der COVID-19 Pandemie unterbleiben oder verzögert werden, die Dosis sollte den üblichen Empfehlungen folgen.
- Eine Empfehlung für oder gegen ein bestimmtes DMARD (zu RTX siehe nächsten Absatz) kann bei Neueinstellung aktuell nicht gegeben werden.
- Bei validen Alternativen (z.B. bei der RA) sollte der Einsatz von RTX wegen einer möglichen Begünstigung eines schwereren Verlaufes von COVID-19 (siehe 4.3), der langen B-Zell-Depletion und einer eingeschränkten Impfantwort kritisch hinterfragt werden. Der Einsatz von RTX zur Remissionsinduktion bei Systemerkrankungen (z.B. bei AAV) sollte allerdings nicht aus Sorge vor COVID-19 unterbleiben.
- Bekannte Protokolle mit reduzierter GC-Gabe, z. B. bei Riesenzellarteriitis oder AAV sollten bevorzugt werden [44, 45].

### **6.2 Patienten mit Kontakt zu SARS-CoV-2 positiver Person und ohne eigene COVID-19-Infektzeichen**

- Die Therapie sollte wie unter Punkt 6.1 beschrieben fortgeführt werden. Bei Auftreten von Symptomen sollte eine Kontaktaufnahme mit einem Arzt bzw. Rheumatologen erfolgen (s. Punkt 6.3).

### **6.3 Patienten mit Infektzeichen nach Kontakt zu SARS-CoV-2 positiven Personen**

- Eine Therapieänderung sollte bei leichten Symptomen und fehlendem Fieber nicht erfolgen.
- Bei deutlichen Infektzeichen und insbesondere Fieber ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) sollte die antirheumatische Medikation pausiert werden.
- Eine etwaige GC-Therapie  $\leq 10$  mg Prednisolonäquivalent tgl. kann fortgesetzt werden, bei höheren Dosierungen muss über die Fortsetzung der GC-Behandlung individuell entschieden werden.

### **6.4 Patienten positiv auf SARS-CoV-2 getestet und ohne COVID-19-Infektzeichen**

- Ein Pausieren oder Herauszügern einer ts- oder bDMARD-Therapie für die Dauer der mittleren Inkubationszeit kann erwogen werden. Da häufig nicht bekannt ist, wann eine Infektion erfolgt ist, kann, sofern weiter Symptombefreiheit vorliegt, eine Pause für 5 bis 6 Tage nach Abstrich erwogen werden.

- Eine etwaige GC-Therapie  $\leq 10$  mg Prednisolonäquivalent tgl. kann fortgesetzt werden, bei höheren Dosierungen muss über die Fortsetzung der GC-Behandlung individuell entschieden werden.
- csDMARDs sollten nicht abgesetzt werden.

#### **6.5 Patienten positiv auf SARS-CoV-2 getestet und mit COVID-19-Infektzeichen**

- Eine etwaige GC-Therapie  $\leq 10$  mg Prednisolonäquivalent tgl. kann fortgesetzt werden, bei höheren Dosierungen muss über die Fortsetzung der GC-Behandlung individuell entschieden werden.
- DMARDs sollten in dieser Situation pausiert werden (Leflunomid sollte wegen der langen Halbwertszeit der Substanz ggf. ausgewaschen werden).
- Bei Risiko-Patienten für schweren COVID-19-Verlauf (z. B. starke Immunsuppression bei aktiver ERE, primäre Immundefekte) sollte eine frühzeitige passive Immunisierung mit einer Kombination zweier neutralisierender monoklonaler Antikörper gemäß der Stellungnahme der COVRIIN/STAKOB/DGI erwogen werden (aktuelle Informationen inkl. Link zur Liste der Therapiezentren siehe [46] bzw. Erläuterungen im Supplement).

### **7 Nachweis einer durchgemachten Infektion mit SARS-CoV-2**

Mit zunehmender Dauer der Pandemie steigt der Anteil von Patienten, welche sich mit SARS-CoV-2 auseinandergesetzt haben, unabhängig davon, ob COVID-19 Symptome vorgelegen haben. Zukünftig kann es wichtig werden, das individuelle Infektionsrisiko durch Kenntnis eines (möglicherweise protektiven) Immunstatus der Patienten gegen SARS-CoV-2 abschätzen zu können. Derzeit kann aufgrund fehlender Daten zur Antikörperbildung und -persistenz sowie der Bedeutung der T-Zell-Immunität, insbesondere unter Immunsuppression und wegen eingeschränkter bzw. unklarer Spezifität und Sensitivität der unterschiedlichen Testverfahren, noch keine Empfehlung für ein Screening von Patienten mit ERE auf Antikörper ausgesprochen werden. Ein generelles Screening vor Impfung bei fehlendem klinischen Hinweis auf eine durchgemachte Infektion wird nicht empfohlen.

Zudem kann derzeit nicht beurteilt werden, ob das Risiko für eine Re-Infektion oder die Kontagiosität bei Nachweis von IgG-Antikörpern gegen SARS-CoV-2 reduziert ist. Somit wird auch im Falle eines positiven Antikörper-Tests davon abgeraten, die Maßnahmen zur Infektions- und Fremdansteckungsprophylaxe einzuschränken.

## **8 Impfungen gegen COVID-19**

### **8.1 Einleitung**

Trotz weltweiter Bemühungen, wirksame Medikamente für die Behandlung von COVID-19 zu entwickeln, gibt es bislang keine Therapieoption, welche mit ausreichender Sicherheit eine Heilung verspricht. Somit gilt die möglichst rasche Impfung großer Teile der Bevölkerung als der entscheidende Schritt zur Eindämmung der Pandemie [47].

Auch für die beschleunigten Bewertungs- und Zulassungsverfahren der COVID-19-Impfstoffe durch die EMA galten die für eine Zulassung geforderten Sicherheitsstandards uneingeschränkt [48]. Derzeit stehen in Deutschland vier SARS-CoV-2-Impfstoffe zur Verfügung [49]. Hierbei handelt es sich um zwei Messenger-RNA (mRNA) Impfstoffe und zwei Vektorimpfstoffe (Tabelle 3).

Firma	Name	Impfstofftyp	Dosen	Impfschema	Applikation	EU-Zulassung
<b>BioNTech/Pfizer</b>	Comirnaty® (BNT162b2)	mRNA + LNP	2	0, 21 Tage / 6 Wo*	i.m.	21. Dez. 2020
<b>Moderna</b>	COVID-19-Vaccine Moderna (mRNA-1273)	mRNA + LNP	2	0, 28 Tage / 6 Wo *	i.m.	06. Jan. 2021
<b>Astra-Zeneca/Oxford University</b>	Vaxzevria® (AZD1222)	Vektor-basiert ChAdOx1, nicht replizierend	2	0, 28- 84 Tage / 12 Wo *	i.m.	29. Jan. 2021
<b>Janssen-Cilag International N.V.</b>	Ad26.CO2.S	Adenovirus-26-Vektor-basiert, nicht replizierend	1	Einzelgabe	i.m.	11. Mär. 2021

**Tabelle 3:** In der EU zugelassene COVID-19-Impfstoffe (Stand 15.5.2021).

\* Empfehlung der STIKO zum Zeitpunkt der Zweitimpfung [49].

Patienten mit bekannten oder vermuteten Störungen des Immunsystems waren von den Phase-III-Studien der Impfstoffe zwar ausgeschlossen, da aber „gesunde Erwachsene und solche mit stabilen Vorerkrankungen“ eingeschlossen werden konnten [8], befanden sich in den Zulassungsstudien mit mehr als 43.000 [50] bzw. mehr als 30.000 [51] Probanden auch solche mit ERE [25].

Aus dieser Situation heraus hatte die DGRh erste Empfehlungen zur Impfung von Patienten mit ERE bzw. unter immunmodulierenden Therapien gegen SARS-CoV-2 bei ERE veröffentlicht und nachfolgend (online) mehrfach aktualisiert. Diese Empfehlungen konnten sich bislang nicht auf Studien zur Sicherheit und Effektivität von SARS-CoV-2-Vakzinen bei ERE-Patienten stützen, sondern wurden anhand von Erkenntnissen mit anderen Impfungen bei ERE-Patienten unter den Experten der COVID-19-Kommission der DGRh konsentiert [52, 53, 54]. Neben einer kontinuierlichen Literaturrecherche wurden dabei auch nationale [8, 47, 49] und internationale Empfehlungen anderer Fachgesellschaften [55, 56] berücksichtigt.

## 8.2 Impfstofftypen und entzündlich-rheumatische Erkrankungen

Keiner der bislang zugelassenen Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 ist ein Lebendimpfstoff. Daher können alle bei Patienten mit ERE, auch unter immunsuppressiver/immunmodulierender Therapie verabreicht werden. Abgesehen von extrem seltenen Allergien gegen Impfstoffkomponenten gibt es keine Kontraindikationen für die COVID-19-Impfung.

## 8.3 Impfung gegen COVID-19 in Schwangerschaft und Stillzeit

Aus einer laufenden Studie von über 35.000 mit mRNA-Impfstoffen gegen COVID-19 geimpften Schwangeren erfolgte eine erste Interimsauswertung von 827 abgeschlossenen Schwangerschaften, in der keine signifikanten Sicherheitssignale gesehen wurden [57]. Die STIKO spricht derzeit keine generelle Impfempfehlung für Schwangere aus. Schwangeren mit Vorerkrankungen und einem daraus resultierenden hohen Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung oder mit einem erhöhten Expositionsrisiko aufgrund ihrer Lebensumstände kann nach Nutzen-Risiko-Abwägung und nach ausführlicher ärztlicher Aufklärung eine Impfung mit einem mRNA-Impfstoff ab dem 2. Trimenon angeboten werden [49]. Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe empfiehlt (Stand 05/2021), Schwangere in informierter partizipativer Entscheidungsfindung und nach Ausschluss allgemeiner Kontraindikationen priorisiert mit mRNA-basiertem Impfstoff gegen COVID-19 zu impfen [58]. Um Schwangere auch indirekt zu schützen, wird weiterhin

die priorisierte Impfung von engen Kontaktpersonen von Schwangeren, insbesondere deren Partner/-innen, sowie Hebammen und Ärzte/-innen empfohlen. Es wird zudem empfohlen, stillenden Frauen eine mRNA-basierte Impfung gegen COVID-19 anzubieten und zu ermöglichen.

#### **8.4 Welche Unterschiede bestehen hinsichtlich der Wirksamkeit der COVID-19 Impfstoffe?**

Die in Deutschland zugelassenen Impfstoffe von BioNTech/Pfizer, Moderna, AstraZeneca und Janssen (Johnson & Johnson) bieten alle einen Schutz vor symptomatischen Infektionen. Die durch die klinischen Studien ermittelten Effizienz-Daten in der Verhinderung aller Infektionen als Prozentangaben geben die Wirksamkeit nur eingeschränkt wieder. Alle bisher zugelassenen Impfstoffe können schwere Verläufe und Todesfälle weitestgehend verhindern [49]. Aktuelle Daten zu den Impfstoffen sind auf der Internetseite des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) zu finden (<https://www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoffe/covid-19/covid-19-node.html>).

#### **8.5 Wirksamkeit der Impfstoffe gegen SARS-CoV-2-Varianten**

Für alle in Europa zugelassenen Impfstoffe gilt, dass diese einen sehr guten Schutz vor einer symptomatischen Erkrankung nicht nur gegenüber dem ursprünglichen „Wildtyp“ des SARS-CoV-2, sondern auch gegenüber der in Deutschland derzeit vorherrschenden Variante Alpha (B.1.1.7) bieten [49].

#### **8.6 Inwieweit ändert sich durch eine entzündlich-rheumatische Erkrankung oder eine immun-suppressive/-modulatorische Therapie der Anspruch auf eine COVID-19-Impfung?**

Nach der Coronavirus-Impfverordnung (CoronalmpfV) des Bundesministeriums für Gesundheit hatten Patienten mit rheumatischen Erkrankungen bislang einen Anspruch darauf, mit erhöhter, bei bestimmten Organmanifestationen auch hoher Priorität geimpft zu werden [59]. Im Hinblick auf Änderungen oder Wegfall der Priorisierungen wird auf die aktuelle CoronalmpfV im Bundesanzeiger, die Empfehlungen des Robert-Koch-Institutes und auf die Web-Site der DGRh verwiesen. Auch bei Wegfall der Priorisierung möchte die DGRh darauf hinweisen, dass Patienten mit ERE weiterhin bevorzugt geimpft werden sollen.

#### **8.7 Verträglichkeit der Impfungen bei rheumatischen Erkrankungen**

Zur Frage der Verträglichkeit der COVID-19 Impfungen bei Patienten mit ERE gibt es eine Online-Befragung von 325 Patienten [60] und zwei erste prospektive deutsche Studien mit 29 bzw. 84 Patienten [61, 62]. Insgesamt konnte eine gute Verträglichkeit und keine speziellen Unverträglichkeitsreaktionen beobachtet werden. Allerdings wurden in allen Studien nur mRNA-Impfstoffe verwendet. Bei inzwischen (Stand 15.5.2021) weltweit über 1,4 Milliarden verabreichten Impfungen [63] gibt es momentan keinen Anhalt dafür, dass Patienten mit ERE ein anderes Nebenwirkungsspektrum bzw. vermehrt Nebenwirkungen auf die bislang zugelassenen Impfstoffe haben als die Normalbevölkerung. Grundsätzlich gilt zwar eine Empfehlung, elektive Impfungen nicht während eines Schubes zu verabreichen, ob man eine Impfung gegen COVID-19 von der aktuellen Krankheitsaktivität abhängig machen soll, wird aber kontrovers beurteilt [55, 56].

#### **8.8 Kann die COVID-19-Impfung einen Schub der rheumatischen Erkrankung auslösen?**

Theoretisch könnten Impfungen, ähnlich wie Infektionen, Schübe von bekannten oder auch Erstmanifestationen von ERE auslösen. Für die aktuell zugelassenen Impfstoffe gegen COVID-19 ist dies noch nicht bekannt. Der Nutzen der Impfung überwiegt nach aktueller Kenntnis eindeutig das theoretische Risiko einer in der Regel auch nur geringen bzw. vorübergehenden Aktivierung der Grunderkrankung. Studien zu anderen Impfstoffen zeigten keine Evidenz dafür, dass diese Schübe einer ERE auslösen [64, 65]. In der oben erwähnten ersten deutschen Studie konnte im Zusammenhang mit der mRNA-Impfung gegen SARS-CoV2

kein Effekt auf die Aktivität der Grunderkrankung festgestellt werden [61]. Auch wenn es in einzelnen Fällen im Rahmen der (erwünschten) Impfantwort zu „Schüben“ kommen kann, die i. a. unter symptomatischer Therapie zu beherrschen sind, finden sich keine Hinweise für eine dauerhafte Aktivierung einer ERE durch Impfung gegen SARS-CoV-2. Die Sorge vor einer Verschlechterung einer ERE ist somit kein Grund, von einer Impfung abzusehen.

### **8.9 Gibt es einen Impfstoff, der bei rheumatischen Erkrankungen oder immunmodulierender Medikation zu bevorzugen ist?**

Die STIKO leitet aus den bisher vorhandenen Daten zur Wirksamkeit der verfügbaren Impfstoffe in Bezug auf die bisher bekannten Virusvarianten keine Präferenz für einen bestimmten Impfstoff für die deutsche Bevölkerung ab, sondern geht davon aus, dass alle bisher verfügbaren Impfstoffe gleich gut geeignet in der Pandemiebekämpfung sind [49].

Aus den kontrollierten Studien lassen sich bedeutsame Unterschiede bezüglich der Sicherheit dieser Impfstoffe nicht entnehmen. Die post-marketing Überwachung ergab für den Impfstoff von AstraZeneca Hinweise auf sehr seltene immunologisch vermittelte Ereignisse, überwiegend bei jüngeren weiblichen Patienten mit Thrombopenie, Gerinnungsstörungen und ungewöhnlichen Thrombosen, u.a. Sinusvenenthrombosen [66, 67, 68]. Die EMA sieht einen wahrscheinlichen Zusammenhang mit dem Impfstoff, geht aber wegen der Seltenheit der Ereignisse weiterhin von einem deutlich positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis aus und hat daher keine Einschränkungen der Nutzung des AstraZeneca Impfstoffes beschlossen [69]. Für Deutschland kamen PEI, bzw. die STIKO zu einer anderen Bewertung und empfehlen dessen Einsatz, wie auch den des Vektorimpfstoffes von Johnson & Johnson, wegen ähnlicher Komplikationen, für unter 60-jährige nur nach ausführlicher ärztlicher Aufklärung [49].

Vergleichende Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit der derzeit in Deutschland eingesetzten Impfstoffe bei Patienten mit ERE liegen nicht vor. Daraus ergibt sich, dass über die dargestellten allgemeinen Unterschiede und die durch das PEI bzw. die STIKO vorgegebenen Einsatzbeschränkungen hinaus, für Patienten mit ERE keine Präferenz zugunsten eines bestimmten Impfstoffes besteht.

Für zwei Patientengruppen mit ERE, nämlich Patienten, bei denen eine schnelle vollständige Immunisierung wegen einer dringenden Therapie mit RTX angezeigt ist und Patienten über 60 Jahre mit gesichertem APS oder einer Immunthrombopenie, wird aus Sicht der DGRh vorsorglich eher die Gabe eines mRNA-Impfstoffes empfohlen.

Der Mechanismus der sehr seltenen Gerinnungsstörungen, Thrombopenien und Sinusvenenthrombosen beruht sehr wahrscheinlich auf der Bildung von Autoantikörpern (VIPI: Vakzine-induzierte prothrombotische Immunthrombopenie) [66]. Die post-marketing Surveillance Daten aus Großbritannien weisen, bei geringen diesbezüglichen Fallzahlen statistisch nicht sicher analysierbar, vergleichsweise mehr berichtete Fälle von APS und ITP unter einer Impfung mit der der AstraZeneca-Vakzine [70] als unter der Pfizer/BioNTech-Vakzine [71] auf. Details zu den bisher aufgetretenen Fällen von VIPI sind aber kaum verfügbar. Unter neun publizierten Fällen waren zwei Patienten mit vorbestehender Autoimmunerkrankung, darunter einer mit positiven Antiphospholipidantikörpern [66]. In einer norwegischen Studie unter Beschäftigten in Gesundheitsberufen ließen sich nach Impfung mit der AstraZeneca-Vakzine in 6/492 Fällen Antikörper gegen Plättchenfaktor 4 (PF4) nachweisen. In keinem dieser Fälle kam es zu einer Thrombopenie oder Thrombose [72].

Wenn die Impfung dadurch nicht verzögert wird, könnte für Patienten mit gesichertem APS oder Immunthrombopenie die Anwendung eines mRNA-Impfstoffes eine Risikoreduktion darstellen. Dies gilt nicht für Fälle, bei denen lediglich niedrig-titrige oder nur einzelne Antiphospholipidantikörper nachzuweisen sind oder bei denen keine chronische Immunthrombopenie vorliegt.

Mit den mRNA-Impfstoffen lässt sich eine Immunisierung innerhalb von etwa vier bis sieben Wochen erreichen: Zurzeit wird basierend auf einer Modellierung des RKI und der verfügbaren Datenlage für die mRNA-Impfstoffe ein Impfabstand von sechs Wochen, für den AstraZeneca-Impfstoff von 12 Wochen empfohlen [49]. Eine Immunität besteht entsprechend den jeweiligen Fachinformationen zwei Wochen nach der zweiten Impfung (BioNTec, Moderna, AstraZeneca) bzw. nach der einmaligen Impfung (Johnson & Johnson). Patienten, bei denen eine Therapie mit RTX dringlich ist, würden von einer schnellen Immunisierung profitieren, da nach einer solchen Anti-B-Zelltherapie über einen längeren Zeitraum von einer deutlich verminderten Impfantwort auszugehen ist. Unter einer laufenden Therapie mit RTX, z.B. zum Remissionserhalt bei AAV, ergeben sich u.U. nur kurze Zeitfenster, in denen eine Impfung - zumindest hinsichtlich Antikörperbildung - aussichtsreich erscheint. Auch in diesen Fällen würden Patienten von der Anwendung eines mRNA-Impfstoffes profitieren. Auch zu diesem Vorgehen liegen konkrete Daten bei ERE nicht vor. Es besteht lediglich eine plausible Analogie zu anderen Impfungen.

Für beide Fallkonstellationen kommt die DGRh zu der Einschätzung, dass eine Impfung auch mit Vektorimpfstoffen erfolgen sollte, wenn, z.B. aus Gründen der Verfügbarkeit, ein mRNA-Impfstoff nicht zeitnah eingesetzt werden kann, da das Risiko einer schweren SARS-CoV2-Infektion die möglichen Impfrisiken überwiegt.

### **8.10 Impfungen nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion**

Aufgrund der Immunität nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion und in Anbetracht des weiterhin bestehenden Impfstoffmangels sollten immungesunde Personen, die eine durch direkten Erregernachweis (PCR) gesicherte SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben, nach Ansicht der STIKO sechs Monate nach Genesung bzw. Diagnosestellung eine COVID-19-Impfung unter Berücksichtigung der Priorisierung erhalten. Hierfür reicht zunächst eine Impfstoffdosis aus, da sich dadurch bereits hohe Antikörperkonzentrationen erzielen lassen, die durch eine 2. Impfstoffdosis nicht weiter gesteigert werden können. Hingegen muss bei Personen mit „eingeschränkter Immunfunktion“ im Einzelfall entschieden werden, ob eine einmalige Impfung ausreicht oder eine vollständige Impfserie verabreicht werden sollte [49].

### **8.11 Wird die Wirkung der Coronaimpfung durch antirheumatische Therapie/Immunsuppressiva/-modulantien abgeschwächt?**

Immunmodulierende und -supprimierende Therapien können das Ansprechen auf Impfungen beeinflussen. Bisherige Studien hierzu untersuchten die Antikörperantwort nach Vakzinierungen gegen Tetanus, Influenza, Pneumokokken bzw. Varizellen bei eher kleinen Kohorten und fokussierten sich auf die humorale Immunantwort. Die Datenlage zum Ansprechen auf bisher untersuchte Impfungen (keine COVID-19 Impfungen) unter verschiedenen DMARDs ist in Tabelle 7 (Anhang) aufgeführt.

Ungeprüft ist, ob die Ergebnisse dieser Untersuchungen auf die SARS-COV2-Impfungen extrapoliert werden können und ob ein Unterschied zwischen den mRNA- und den Vektorimpfstoffen besteht. Es kann auch nicht davon ausgegangen werden, dass die Beurteilung allein der humoralen Immunantwort ausreicht, um die Wirksamkeit der SARS-CoV-2 Impfung zu beurteilen.

Inzwischen konnten auch einige Arbeiten für die Impfung gegen SARS-CoV-2 zeigen, dass die Antikörperbildung von der bestehenden Immunsuppression abhängt. In der weltweit ersten Untersuchung anhand einer kleinen Kohorte von ERE-Patienten, hauptsächlich unter Biologikatherapie, fand die Kieler Arbeitsgruppe um B. Hoyer bei allen nach mRNA-Impfung eine Immunantwort bei allerdings gegenüber gesunden Kontrollen (leicht) reduzierten Antikörpertitern gegen SARS-CoV2 [61]. Kollegen aus Erlangen konnten dann zeigen, dass insbesondere unter Methotrexat und auch unter JAK-Inhibitoren eine gewisse Reduktion der humoralen Impfantwort festzustellen ist [62]. Komplette Non-Responder wurden lediglich in der Erlanger Kohorte beobachtet, die Erklärung hierfür steht noch aus. Sowohl in der Studie aus Kiel, als auch der

aus Erlangen ist zu beachten, dass die Patientenkohorte deutlich älter war als die gesunden Kontrollen und dass in der Kieler Kohorte ein großer Teil der Unterschiede in einer altersgematchten Analyse nicht mehr signifikant war. Dies könnte auch für die Erlangener Daten der Fall sein. Hierfür spräche, dass sich in dieser Studie eine Reduktion der humoralen Impfantwort auch bei Patienten ohne Immunsuppression fand, was ein Hinweis auf eine Immunseneszenz als Erklärung wäre. Die Reduktion der Antikörpertiter in der Kieler Kohorte war unabhängig davon, ob die Basistherapie rund um die Impfungen pausiert wurde oder nicht – allerdings waren in dieser Kohorte weder Patienten unter JAK-Inhibitoren, noch unter Methotrexat.

Für RTX konnte in einer Untersuchung mit 5 Patienten [73] und in einer weiteren mit 30 Patienten [74] gezeigt werden, dass die Antikörperbildung nach COVID-19-Impfung in Abhängigkeit vom Abstand zur letzten Gabe von RTX deutlich unterdrückt wird. Dabei blieb eine antigenspezifische T-Zell-Antwort aber meist vorhanden. In der zweiten Studie war der Nachweis von Impfantikörpern auch abhängig vom Vorhandensein peripherer B-Zellen im Blut. In einer weiteren Untersuchung waren bei insgesamt 94% von 404 mit mRNA-Impfstoffen geimpften Patienten mit ERE positive SARS-CoV-2-Antikörpertiter nachzuweisen. Während 100% der Patienten unter TNF-Inhibitoren eine humorale Impfantwort aufwiesen, war dies bei Patienten unter Rituximab, mit allerdings unklarem Zeitabstand zwischen letzter Gabe und Impfung, nur in 26% und unter Mycophenolat in 73% der Fall [75].

Ende Mai 2021 ist eine retrospektive Untersuchung aus zwei in New York und Erlangen angesiedelten Kohorten erschienen, bei der eine reduzierte humorale und zelluläre Antwort nach Impfung mit dem Pfizer/BioNTech-Impfstoff unter Methotrexat bei einem Teil der geimpften Patienten berichtet wurde [76]. Ob isolierte Subgruppenanalysen nach Alter (Vergleich der unter 55-jährigen, da Methotrexat-Patienten im Ø 10 Jahre älter waren) und nach bereits durchgemachter COVID-19 (8% in der Methotrexat-Gruppe gegenüber 15% bei den Kontrollen und 19% bei den Patienten unter anderen Therapien) noch statistisch adäquat waren, bleibt fraglich. Außerdem erfolgten die Untersuchungen zur Impfantwort recht kurz nach der zweiten Impfung (8-14 Tage, wenn man von einem Impfabstand von 21 Tagen ausgeht), so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass es sich nur um eine verzögerte Impfantwort handelte. Die Autoren weisen auch selbst darauf hin, dass noch nicht klar ist, welcher Grad an Immunantwort für die Wirksamkeit eines Impfstoffes ausreicht. Die arbiträr festgelegten Cut-Offs lassen keinen Rückschluss darauf zu, ob mit dem Nicht-Erreichen der gewünschten humoralen Immunantwort auch ein höheres Infektionsrisiko verbunden ist. Die Frage, ob eine laufende Methotrexat-Therapie tatsächlich die Immunantwort nach SARS-CoV-2-Impfung in relevanter Form abschwächt, lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht sicher beantworten, und erst recht ist nicht klar, ob dadurch der Impfschutz verringert wird.

### **8.12 Soll eine immunsuppressive/immunmodulatorische Therapie wegen der Impfung reduziert oder pausiert werden?**

Die Datenlage zur vorübergehenden Therapiepause der DMARDs zum Zeitpunkt der SARS-CoV-2 Impfung ist begrenzt und bezieht sich überwiegend auf Patienten mit entzündlichen Gelenkerkrankungen. Kontrovers werden die Studiendaten zu Methotrexat diskutiert, die bei einer zweiwöchigen Therapiepause nach der Influenzaimpfung eine verbesserte humorale Immunantwort zeigten. Andere Daten weisen eine vermehrte Rate an Rezidiven der ERE bei einer Therapiepause von >2 Wochen auf, ohne dass es zu einer weiteren Verbesserung der Immunantwort kam. Für Tofacitinib konnte gezeigt werden, dass eine einwöchige Therapiepause vor und nach einer Pneumokokken Vakzinierung keine bessere Immunantwort bewirkte. Vergleichbare Daten zu anderen DMARDs liegen nicht vor.

Aus grundsätzlichen Überlegungen zur Effektivität einer Impfung sollte die Immunsuppression zum Zeitpunkt der Impfung zwar so gering wie möglich sein, nicht nur im Hinblick auf Impfungen gegen SARS-CoV-2 wird aber das Risiko einer Reaktivierung der ERE nach längerem Pausieren oder Absetzen einer immunmodulierenden/immunsuppressiven Therapie höher eingeschätzt als der Nutzen einer auch nur potentiell-

len Verbesserung der Impfantwort. Deshalb empfehlen wir nicht, eine bestehende immunmodulierende/immunsuppressive Therapie grundsätzlich wegen einer Impfung zu verändern. Als Ausnahme gilt die Gabe von langwirksamen B-Zell depletierenden Substanzen (RTX). Hier sollte unter Abwägung der Gefahr einer Reaktivierung der Grunderkrankung einerseits und der Verbesserung einer potenziellen Impfantwort andererseits eine Verschiebung oder die Umstellung auf alternative Therapien erwogen werden (siehe Tabelle 4).

Eine gute Krankheitskontrolle ist auch im Kontext der Impfung gegen COVID-19 vorrangig. Patienten sollten bei einer auch nur vorübergehenden Änderung der Therapie aufgeklärt und in die Entscheidungsfindung einbezogen werden. Zur Optimierung der Impfantwort und in Absprache mit dem behandelnden Rheumatologen kann bei gut kontrollierter ERE ein Pausieren von Methotrexat, Mycophenolat, JAK-Inhibitoren und Abatacept um die COVID-19-Impfung erwogen werden (siehe Tabelle 4).

### 8.13 Impfabfolge

Es werden keine rheumaspezifischen Einschränkungen oder Änderungen gegenüber den von der STIKO gegebenen zeitlichen Abfolgen der Impfungen gesehen. In Abhängigkeit von der Dringlichkeit einer immunsuppressiven Therapie, welche die Impfantwort beeinträchtigt (d. h. vor allem bei geplanter Gabe von RTX) sollten möglichst kurze Abstände zwischen Erst- und Zweitimpfung, soweit es die Zulassung erlaubt, bzw. eine einmalige Impfung mit einem Vektorimpfstoff (Johnson & Johnson) angestrebt werden (siehe Pkt. 8.9). Bei Gabe von RTX sollte ein Zeitfenster von 4 (in dringenden Fällen mindestens 2) Wochen nach Komplettierung der COVID-19-Impfung eingehalten werden.

Medikation	Evtl. Anpassung im Hinblick auf Impfung	LoA (±SD)
<b>Pausen oder Verschiebungen werden nicht grundsätzlich empfohlen. Im Falle einer anhaltenden Remission können in Rücksprache mit dem Rheumatologen folgende Therapieanpassungen im Rahmen der Impfung erwogen werden.</b>		
<b>Prednisolon ≤ 10 mg tgl.</b>	Keine Änderung	9,74 (±0,55)
<b>Prednisolon &gt; 10 mg tgl.</b>	Wenn möglich Reduktion auf geringere Dosis (≤10 mg)	8,63 (±2,25)
<b>Hydroxychloroquin</b>	Keine Änderung	10 (±0)
<b>Methotrexat</b>	Pause für 1(-2) Wochen nach jeder Impfung	7,79 (±2,76)
<b>Sulfasalazin, Leflunomid, Azathioprin, Calcineurin-Inhibitoren</b>	Keine Änderung	9,63 (±0,67)
<b>Belimumab</b>	Keine Änderung	8,84 (±1,63)
<b>TNF-I, IL-6-R-I, IL-1-I, IL-17-I, IL-12/23-I, IL-23-I</b>	Keine Änderung	9,95 (±0,22)
<b>JAK-Inhibitoren</b>	Pause für 1-2 Tage vor bis 1 Woche nach jeder Impfung	7,74 (±2,63)
<b>Abatacept (sc)</b>	Pause für eine Woche vor und eine Woche nach jeder Impfung	8,47 (±1,67)
<b>Abatacept (iv)</b>	Impfung im Intervall zwischen zwei Infusionen; wenn möglich 4 Wochen nach einer Infusion mit Verzögerung der nächsten Infusion um eine Woche	8,53 (±1,63)
<b>Rituximab</b>	Evtl. alternative Therapie erwägen und Impfung durchführen	9,42 (±1,27)



Medikation	Evtl. Anpassung im Hinblick auf Impfung	LoA (±SD)
<b>Pausen oder Verschiebungen werden nicht grundsätzlich empfohlen. Im Falle einer anhaltenden Remission können in Rücksprache mit dem Rheumatologen folgende Therapieanpassungen im Rahmen der Impfung erwogen werden.</b>		
	Verschiebung des ersten bzw. nächsten RTX-zyklus auf 2-4 Wochen nach Beendigung der Impfserie	8,68 (±1,92)
	Wenn möglich Impfung erst 4-6 Monate nach letzter RTX-Gabe	9,53 (±0,75)
	Bei Risikopatienten ggf. auch frühere Impfung	9,11 (±1,17)
<b>Mycophenolat</b>	Pause für 1 Woche nach jeder Impfung	7,53 (±2,11)
<b>NSAIDs und Paracetamol</b>	Pause für 6-24 Stunden (je nach Halbwertszeit) vor und 6 Stunden nach der Impfung	7,68 (±2,77)

**Tabelle 4:** Expertenkonsens zur eventuellen Anpassung antirheumatischer Therapien im Rahmen der Impfungen gegen COVID-19

#### 8.14 Kann der Erfolg einer Impfung gegen COVID-19 durch Titerbestimmungen kontrolliert werden?

Unter jeder Immunsuppression kann die Impfantwort reduziert sein (siehe Kapitel 8.11). Die Antikörperantwort nach einer Impfung gegen Covid-19 kann mit einer Titerbestimmung kontrolliert werden. Eine routinemäßige Bestimmung von Antikörpern gegen SARS CoV2 wird aber nicht empfohlen [77], da noch nicht beurteilt werden kann, ob diese als Surrogatmarker für eine bestehende Immunität geeignet sind, auch wenn sich Hinweise dafür verdichten, dass neutralisierende Antikörper prädiktiv für den Schutz vor einer symptomatischen Infektion sind [78]. Mit den momentan verfügbaren Tests ist eine genaue Aussage, bei welchem Antikörper-Level ein tatsächlicher Schutz gegen die Erkrankung besteht, noch nicht möglich. Selbst bei einem komplett fehlenden Nachweis von Antikörpern könnte grundsätzlich eine zelluläre Immunantwort gegen das Spikeprotein bestehen und damit ein Impfschutz vorliegen. Dies wird mit Antikörpertests naturgemäß nicht erfasst. Im Falle niedriger oder negativer Antikörper ist deshalb nicht zu folgern, dass die Impfantwort gegen Covid-19 komplett ausgeblieben ist und Patienten nicht vor einer Infektion geschützt sind.

Auch bei einer durchgemachten Infektion wird vor einer Impfung eine routinemäßige Titerkontrolle nicht empfohlen, da die Impfung unabhängig vom Antikörperbefund empfohlen wird.

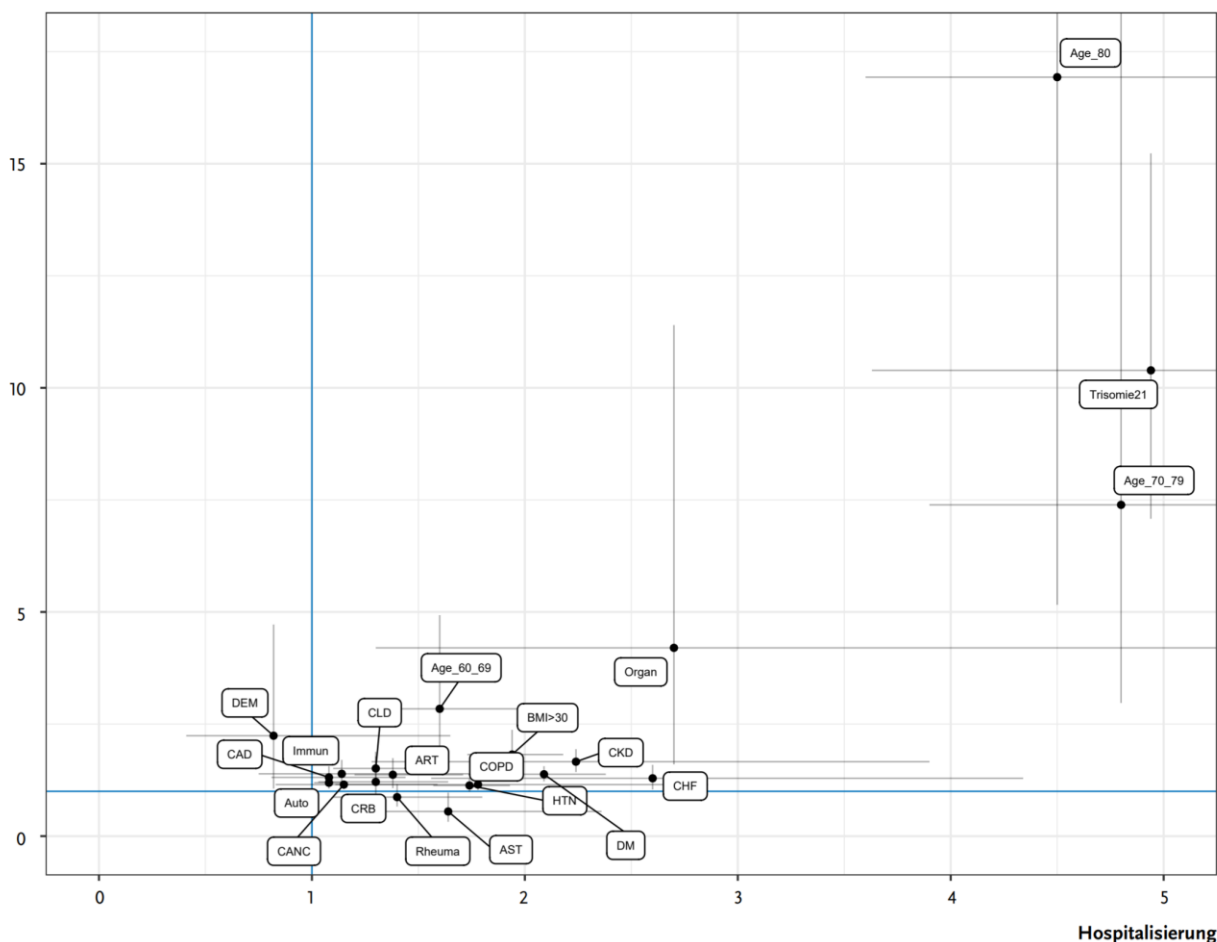
Allerdings ist anzumerken, dass die Interpretation der humoralen und zellulären Immunität ein dynamischer Prozess ist und eine neue Einschätzung der Wertigkeit dieser Tests, insbesondere im Hinblick auf die Beurteilung der Notwendigkeit einer „Boosterung“ / Auffrischimpfung bei Immunsupprimierten mit unzureichender Impfantwort kurzfristig erfolgen kann. Im Hinblick auf eine Booster-Impfung wird eine genaue Einschätzung erst möglich sein, wenn Kriterien für eine effektive Schutzwirkung definiert und kontrollierte Studien über eine Boosterung (u.a. zu Zeitpunkt, Menge, Wirkstoff) verfügbar sind.

#### 8.15 Sonstige Impfungen

Unabhängig von den Überlegungen zu SARS-CoV-2 sollten andere Impfungen gemäß den Empfehlungen der STIKO erfolgen. Daten zu Wechselwirkungen zwischen diesen und anderen bekannten Impfstoffen einerseits und den SARS-CoV-2 Impfstoffen auf der anderen Seite liegen nicht vor. Ein Mindestabstand von 14 Tagen vor Beginn und nach Ende der Impfserie gegen SARS-CoV-2 sollte bei anderen Impfungen (mit Ausnahme von Notimpfungen) eingehalten werden.

## 9 Anhang

## Krankenhausmortalität



**Abbildung 1:** Cluster-Analyse der Risiken von Vorerkrankungen und Alter auf Hospitalisation und Mortalität von COVID-19 (aus 8).

Abkürzungen: ART: *arrhythmia or atrial fibrillation* (Arrhythmien oder Vorhofflimmern); CHF: *congestive heart failure* (Herzinsuffizienz); CAD: *coronary artery disease* (koronare Herzkrankheit); HTN: *hypertension* (Hypertonus); DM: *diabetes* (Diabetes mellitus); BMI>30: *obesity & overweight* (Adipositas) ; CANC: *cancer* (Malignom); AST: *asthma* (Asthma); COPD: *chronic obstructive pulmonary disease* (obstruktive Atemwegserkrankung); CKD: *chronic kidney disease* (Niereninsuffizienz); CLD: *chronic liver disease* (chon. Lebererkrankung); CRB: *cerebrovascular or stroke* (zerebrovaskuläre Erkrankung oder Apoplex); DEM: *dementia* (Demenz); Auto: *autoimmune condition* (Autimmunerkrankung; Immun: *immunodeficiency or immuno-suppressed state* (Immundefizienz oder Immunsuppression); Rheuma: *rheumatological disease* (entzündlich-rheumatische Erkrankungen); Organ: *organ transplant history* (Z.n. Organtransplantation)

Referenz	Diagnose	Anzahl Patienten/Gesamt-ERE-Population	Endpunkt	OR (CI 95%)
<b>Bachiller-Corral J, J Rheumatol 2020 [28]</b> (retrospektive monozentrische Kohortenstudie)	SLE	254 / 4592	Hospitalisierung	3,38 (1,28-8,95)
	Sjögren-Syndrom	175 / 4592		4,9 (1,86-12,94)
	PMR	474 / 4592		2,71 (1,23-6,02)
	Vaskulitis (vs. Allgemeinbev.)	165 / 4592		3,9 (1,27-11,99)
<b>Cordtz R, Rheumatology 2020 [29]</b> (Dänemark, nationale Kohortenstudie)	RA	29440 (davon 69 hospitalisiert) / 58052	Hospitalisierung	1,46 (1,15-1,86) <sup>°</sup>
	Vaskulitis (vs. Allgemeinbev.)	4072 (davon 8 hospitalisiert) / 58052 4,5 Millionen		1,82 (0,91-3,64) <sup>°</sup>
<b>FAI<sup>2</sup>R, Ann Rheum Dis 2021 [13]</b> (Frankreich, Registerdaten)	Vaskulitis	65/694	Schwerer Verlauf	2,25 (1,13-4,41)*
			Tod	2,09 (0,93-4,56)*
	Autoinflammatorische Syndrome (vs. "matched cohort" von non-ERE COVID-Patienten)	12/694	Schwerer Verlauf	7,88 (1,39-37,05)*
			Tod	2,56 (1,15-5,95)*
<b>Freitez-Nunez, Ann Rheum Dis 2020 [18]</b> (Monozentrische Kohortenstudie)	Systemische Autoimmunerkrankung (vs. Rheumatoide Arthritis)	123 (50 davon mit RA)	Hospitalisierung	3,55 (1,30-9,67)
<b>Pablos J, Ann Rheum Dis 2020 [12]</b> (Multizentrische Kohortenstudie)	CTD <sup>#</sup> (vs. „matched non-ERE cohort“)	228 ERE-Patienten, 40% CTD	Schwerer Verlauf	1,82 (1,00-3,30)

**Tabelle 5:** Verschiedene Studien zur Odds ratio ERE für einen schweren Verlauf, Hospitalisierung oder Tod von COVID-19.

\* adjustierte OR / <sup>°</sup> hazard ratio. # CTD-Gruppe in dieser Studie mit folgenden Diagnosen: Polymyalgia rheumatica, systemischer Lupus erythematodes, Sjögren Syndrom, Systemsklerose, primäres Antiphospholipidsyndrom, Riesenzellarteriitis, Myositiden, andere Vaskulitiden.

Symptom	% (Mehrfachnennungen)
Husten	55
Müdigkeit	52
Fieber	49
Myalgien	36
Geschmacksverlust	34
Kopfschmerzen	32
Geruchsverlust	32
Atemnot	25
Schnupfen	22
Appetitlosigkeit	22
Durchfall	13
Schwindel	12
Auswurf	10

**Tabelle 6:** Häufige COVID-19 Symptome bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen in Deutschland. Daten aus dem COVID19-Rheuma-Register [6] – mit 2729 Patienten – (Stand 23.05.2021)

Substanz	Datenlage zur Impfantwort
<b>Prednisolon</b> [79,80,81]	>10 mg Prednisolon (dosisabhängig) eingeschränkte humorale Antwort
<b>csDMARDs</b>	
Methotrexat [82,83,84,85]	verminderte humorale Antwort (Influenza, Pneumokokken)
Mycophenolat [75]	verminderte humorale Antwort
andere csDMARDs [86,87,88,89]	eingeschränkte, aber ausreichende humorale Antwort
<b>bDMARDs</b>	
TNF- $\alpha$ -Blocker [81,86,90,91,92]	eingeschränkte, aber ausreichende humorale Antwort (Influenza)
IL-6-Hemmung [93,94,95]	keine eingeschränkte humorale Antwort
Abatacept [95,96,97]	uneinheitliche Datenlage
Rituximab [82,98,99,100]	deutlich eingeschränkte humorale Antwort (Pneumokokken, Influenza)
<b>tsDMARDs</b>	
JAK-Inhibitoren [101,102,103]	uneingeschränkte humorale/zelluläre Antwort (Pneumokokken) eingeschränkte humorale Antwort (Tetanus)

**Tabelle 7:** Untersuchungen zur Impfantwort unter Prednisolon und DMARDs (keine COVID-19 Impfungen)

## Forschungsagenda

- Besteht für Patienten mit bestimmten ERE oder bestimmten Organbeteiligungen ein erhöhtes Risiko für COVID-19 bzw. für einen schweren Verlauf?
- Gehen bestimmte antirheumatische Therapien/Therapieprinzipien einher mit einem erhöhten Risiko für COVID-19 bzw. für einen schweren Verlauf?
- Gehen Glukokortikoide auch unabhängig von der Krankheitsaktivität mit einem erhöhten Risiko für COVID-19 bzw. einen schweren Verlauf einher?
- Inwieweit wirken sich andere Impfungen (z.B. gegen Influenza, Pneumokokken) positiv auf einen Verlauf von COVID-19 aus?
- Geht ein Pausieren/Absetzen der DMARD-Therapie vor/nach der COVID-19-Impfung mit einer verbesserten Immunantwort einher? Wie lange sollte ggfls. die Pause für die jeweiligen Therapien sein?
- Welche Untersuchungen zur humoralen oder zellulären Immunität sind sinnvoll, um einen ausreichenden Infektionsschutz nach durchgemachter Infektion oder Impfung beurteilen zu können?
- Welche Bedeutung haben SARS-CoV-2-Antikörperbestimmungen im Hinblick auf einen Schutz vor neu auftretenden Virusvarianten?
- Wann und in welcher Frequenz sind Booster-Impfungen sinnvoll?
- Ist die Bestimmung peripherer B-Zellen vor einer Impfung sinnvoll?
- Gibt es eine Präferenz für bestimmte Impfstoffe im Zusammenhang mit rheumatischen Erkrankungen?
- Wie protektiv sind die Impfungen im Hinblick auf Häufigkeit und Schwere von COVID-19 bei ERE?
- Ist der Einfluss einer Kostimulationsblockade besonders bei der Primärantwort (1. Impfung) relevant?

## 11 Literatur

- 1 Schulze-Koops H, Holle J, Moosig F, et al. Aktuelle Handlungsempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie für die Betreuung von Patienten mit rheumatischen Erkrankungen während der SARS-CoV-2/Covid 19-Pandemie *Z Rheumatol.* 2020 May;79(4):385-388.doi: 10.1007/s00393-020-00799-y. PMID: 32342184; PMCID: PMC7184809.
- 2 Schulze-Koops H, Specker C, Iking-Konert C, Holle J, Moosig F, Krueger K. Preliminary recommendations of the German Society of Rheumatology (DGRh eV) for the management of patients with inflammatory rheumatic diseases during the SARS-CoV-2/COVID-19 pandemic. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun;79(6):840-842. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217628. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32345619; PMCID: PMC7298662.
- 3 Schulze-Koops H, Krueger K, Specker C. No advice to discontinue antirheumatic therapy for non-medical reasons in light of SARS-CoV-2. Response to: 'Treatment adherence of patients with systemic rheumatic diseases in COVID-19 pandemic' by Fragoulis et al. *Ann Rheum Dis.* 2020 May 31:annrheumdis-2020-217987. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217987. Epub ahead of print. PMID: 32475833.
- 4 Schulze-Koops H, Iking-Konert C, Leipe J, Hoyer BF, Holle J, Moosig F, Aries P, Burmester G, Fiehn C, Krause A, Lorenz HM, Schneider M, Sewerin P, Voormann A, Wagner U, Krüger K, Specker C; Kommission Pharmakotherapie; Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie. Handlungsempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e. V. für die Betreuung von Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen im Rahmen der SARS-CoV-2/COVID-19-Pandemie – Update Juli 2020 *Z Rheumatol.* 2020 Sep;79(7):679-685. doi: 10.1007/s00393-020-00851-x.PMID: 32757030; PMCID: PMC7403789.
- 5 Schulze-Koops H, Krüger K, Hoyer BF, Leipe J, Iking-Konert C, Specker C; Commission for Pharmacotherapy and the Board of Directors of the German Society for Rheumatology. Updated recommendations of the German Society for Rheumatology for the care of patients with inflammatory rheumatic diseases in times of SARS-CoV-2 - methodology, key messages and justifying information. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Jan 27:keab072. doi: 10.1093/rheumatology/keab072. Epub ahead of print. PMID: 33502500.
- 6 Hasseli R, Mueller-Ladner U, Schmeiser T, Hoyer BF, Krause A, Lorenz HM, Regierer AC, Richter JG, Strangfeld A, Voll RE, Pfeil A, Schulze-Koops H, Specker C. National registry for patients with inflammatory rheumatic diseases (IRD) infected with SARS-CoV-2 in Germany (ReCoVery): a valuable mean to gain rapid and reliable knowledge of the clinical course of SARS-CoV-2 infections in patients with IRD. *RMD Open.* 2020 Sep;6(2):e001332. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001332. PMID: 32878994; PMCID: PMC7507994.
- 7 Leipe J, Hoyer BF, Iking-Konert C, Schulze-Koops H, Specker C, Krüger K. SARS-CoV-2 & Rheuma : Konsequenzen der SARS-CoV-2-Pandemie für Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen. Ein Vergleich der Handlungsempfehlungen rheumatologischer Fachgesellschaften und Risikobewertung verschiedener antirheumatischer Therapien. *Z Rheumatol.* 2020 Sep;79(7):686-691. German. doi: 10.1007/s00393-020-00878-0. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32845393; PMCID: PMC7448266.
- 8 Vygen-Bonnet S, Koch J, Bogdan C et al.: Beschluss und Wissenschaftliche Begründung der Ständigen Impfkommision (STIKO) für die COVID-19-Impfempfehlung. *Epid. Bull.* 2021 (2): 3–63. Epub 2020 Dec 17. DOI: 10.25646/775521.
- 9 Jordan RE, Adab P, Cheng KK. Covid-19: risk factors for severe disease and death. *BMJ.* 2020;368:m1198. Published 2020 Mar 26. doi:10.1136/bmj.m1198
- 10 Gianfrancesco MA, Hyrich KL, Gossec L, et al. Rheumatic disease and COVID-19: initial data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance provider registries [published online ahead of print, 2020 Apr 16]. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(5):e250-e253. doi:10.1016/S2665-9913(20)30095-3
- 11 Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(7):859-866. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217871
- 12 Pablos JL, Galindo M, Carmona L et al.; RIER investigators group. Clinical outcomes of hospitalised patients with COVID-19 and chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases: a multicentric matched cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2020 Dec;79(12):1544-1549. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218296. Epub 2020 Aug 12. PMID: 32796045; PMCID: PMC7430185.
- 13 FAI2R/SFR/SNFMI/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors. Severity of COVID-19 and survival in patients with rheumatic and inflammatory diseases: data from the French RMD COVID-19 cohort of 694 patients. *Ann Rheum Dis.* 2020 Dec 2:annrheumdis-2020-218310. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218310. Epub ahead of print. PMID: 33268442; PMCID: PMC7712850.
- 14 Hasseli R, Mueller-Ladner U, Hoyer BF, Krause A, Lorenz HM, Pfeil A, Richter J, Schäfer M, Schmeiser T, Strangfeld A, Schulze-Koops H, Voll RE, Specker C, Regierer AC. Older age, comorbidity, glucocorticoid use

- and disease activity are risk factors for COVID-19 hospitalisation in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *RMD Open*. 2021 Jan;7(1):e001464. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001464. PMID: 33479021; PMCID: PMC7823432.
- 15 Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance Consortium. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan 27;annrheumdis-2020-219498. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219498. Epub ahead of print. PMID: 33504483; PMCID: PMC7843211.
  - 16 Bower H, Frisell T, Di Giuseppe D et al Impact of the COVID-19 pandemic on morbidity and mortality in patients with inflammatory joint diseases and in the general population: a nationwide Swedish cohort study *Annals of the Rheumatic Diseases* Published Online First: 23 February 2021. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219845
  - 17 Rutherford MA, Scott J, Karabayas M, Antonelou M, Gopaluni S, Gray D, Barrett J, Brix SR, Dhaun N, McAdoo SP, Smith RM, Geddes C, Jayne D, Luqmani R, Salama AD, Little M, Basu N; UKIVAS. Risk factors for severe outcomes in patients with systemic vasculitis & COVID-19: a bi-national registry-based cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Mar 22. doi: 10.1002/art.41728 . Epub ahead of print. PMID: 33750043.
  - 18 Pablos JL, Abasolo I, Alvaro-Gracia JM, et al. Prevalence of hospital PCR- confirmed COVID-19 cases in patients with chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* Epub ahead of print: [29 APR 2021]. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217763
  - 19 Freites Nuñez DD, Leon L, Mucientes A, et al. Risk factors for hospital admissions related to COVID-19 in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* Epub ahead of print: [29 APR 2021]. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217984
  - 20 Wang Q, Liu J, Shao R, Han X, Su C, Lu W. Risk and clinical outcomes of COVID-19 in patients with rheumatic diseases compared with the general population: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2021 May;41(5):851-861. doi: 10.1007/s00296-021-04803-9 . Epub 2021 Mar 9. PMID: 33687528 ; PMCID: PMC7941871.
  - 21 Ferri C, Giuggioli D, Raimondo V et al. COVID-19 and rheumatic autoimmune systemic diseases: report of a large Italian patients series. *Clin Rheumatol*. 2020 Nov;39(11):3195-3204. doi: 10.1007/s10067-020-05334-7 . Epub 2020 Aug 27. PMID: 32852623 ; PMCID: PMC7450255.
  - 22 Ferri C, Giuggioli D, Raimondo V et al. COVID-19 and systemic sclerosis: clinicopathological implications from Italian nationwide survey study. *Lancet Rheumatol*. 2021 Mar;3(3):e166-e168. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00007-2 . Epub 2021 Jan 12. PMID: 33521657 ; PMCID: PMC7836813.
  - 23 Michelena X, Borrell H, López-Corbeto M et al. Incidence of COVID-19 in a cohort of adult and paediatric patients with rheumatic diseases treated with targeted biologic and synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Aug;50(4):564-570. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.05.001. Epub 2020 May 16. PMID: 32425260; PMCID: PMC7229730.
  - 24 Zen M, Fuzzi E, Astorri D et al. SARS-CoV-2 infection in patients with autoimmune rheumatic diseases in north-east Italy: A cross-sectional study on 916 patients. *J Autoimmun*. 2020 Aug;112:102502. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102502. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32527675; PMCID: PMC7832807.
  - 25 Furer V, Rondaan C, Agmon- Levin N, et al. Point of view on the vaccination against COVID-19 in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *RMD Open* 2021;7:e001594. doi:10.1136/rmdopen-2021-001594
  - 26 Haberman R, Axelrad J, Chen A, Castillo R, Yan D, Izmirly P, Neimann A, Adhikari S, Hudesman D, Scher JU. Covid-19 in Immune-Mediated Inflammatory Diseases - Case Series from New York. *N Engl J Med*. 2020 Jul 2;383(1):85-88. doi: 10.1056/NEJMc2009567. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32348641; PMCID: PMC7204427.
  - 27 Serling-Boyd N, D'Silva KM, Hsu TY, Wallwork R, Fu X, Gravallesse EM, Jorge AM, Zhang Y, Choi H, Sparks JA, Wallace ZS. Coronavirus disease 2019 outcomes among patients with rheumatic diseases 6 months into the pandemic. *Ann Rheum Dis*. 2020 Nov 30;annrheumdis-2020-219279. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219279. Epub ahead of print. PMID: 33257496; PMCID: PMC7705424.
  - 28 Bachiller-Corral J, Boteanu A, Garcia-Villanueva MJ, et al. Risk of severe coronavirus infection (COVID-19) in patients with inflammatory rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2021 Mar 15;jrheum.200755. doi: 10.3899/jrheum.200755. Epub ahead of print. PMID: 33722949.
  - 29 Cordtz R, Lindhardsen J, Soussi BG, Vela J, Uhrenholt L, Westermann R, Kristensen S, Nielsen H, Torp-Pedersen C, Dreyer L. Incidence and severeness of COVID-19 hospitalisation in patients with inflammatory rheumatic disease: a nationwide cohort study from Denmark. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Dec 28;keaa897. doi: 10.1093/rheumatology/keaa897. Epub ahead of print. PMID: 33369663; PMCID: PMC7798558.

- 
- 30 Ramirez GA, Gerosa M, Beretta L, et al. COVID-19 in systemic lupus erythematosus: Data from a survey on 417 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2020 Oct;50(5):1150-1157. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.06.012. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32927376; PMCID: PMC7836639.
- 31 Au K, Reed G, Curtis JR, Kremer JM, Greenberg JD, Strand V, et al. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:785-91
- 32 Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016 Feb;42(1):157-76, ix-x. doi: 10.1016/j.rdc.2015.08.004 . Epub 2015 Oct 24. PMID: 26611557 ; PMCID: PMC4751577.
- 33 Favalli EG, Bugatti S, Klersy C, Biggioggero M, Rossi S, De Lucia O, Bobbio-Pallavicini F, Murgo A, Balduzzi S, Caporali R, Montecucco C. Impact of corticosteroids and immunosuppressive therapies on symptomatic SARS-CoV-2 infection in a large cohort of patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2020 Dec 30;22(1):290. doi: 10.1186/s13075-020-02395-6. PMID: 33380344; PMCID: PMC7772957.
- 34 Schäfer M, Strangfeld A, Hyrich KL et al. Response to: 'Correspondence on 'Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician reported registry'' by Mulhearn et al. *Ann Rheum Dis.* 2021 Mar 1;annrheumdis-2021-220134. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220134. Epub ahead of print. PMID: 33648957.
- 35 Schulze-Koops H, Krueger K, Vallbracht I, Hasseli R, Skapenko A. Increased risk for severe COVID-19 in patients with inflammatory rheumatic diseases treated with rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun 26;annrheumdis-2020-218075. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218075. Epub ahead of print. PMID: 32591357; PMCID: PMC7371570.
- 36 Leipe J, Wilke EL, Ebert MP, Teufel A, Reindl W. Long, relapsing, and atypical symptomatic course of COVID-19 in a B-cell-depleted patient after rituximab. *Semin Arthritis Rheum.* 2020 Oct;50(5):1087-1088. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.06.013 . Epub 2020 Jun 30. PMID: 32916559 ; PMCID: PMC7833880.
- 37 Avouac J, Airó P, Carlier N et al. Severe COVID-19-associated pneumonia in 3 patients with systemic sclerosis treated with rituximab. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021;80:e37.
- 38 Guilpain P, Le Bihan C, Foulongne V, et al. Rituximab for granulomatosis with polyangiitis in the pandemic of covid-19: lessons from a case with severe pneumonia. *Ann Rheum Dis* 2021;80:e10. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217549
- 39 Avouac, J, Drumez E, HachullaE, et al. COVID-19 outcomes in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases treated with rituximab: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2021 Mar 25. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00059-X. Epub ahead of print. PMID: 33786454; PMCID: PMC7993930.
- 40 Sparks J et al. Associations of Baseline Use of Biologic or Targeted Synthetic DMARDs with COVID 19 Severity in Rheumatoid Arthritis: Results from the COVID 19 Global Rheumatology Alliance Physician Registry. *Ann Rheum Dis* 2021 (accepted)
- 41 [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/nCoV.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/nCoV.html)
- 42 <https://www.infektionsschutz.de/coronavirus/verhaltensregeln.html>
- 43 [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/WarnApp/Warn\\_App.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/WarnApp/Warn_App.html)
- 44 Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2020;382(7):622-631. doi:10.1056/NEJMoa1803537
- 45 Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med.* 2017;377(4):317-328. doi:10.1056/NEJMoa1613849
- 46 [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/COVRIIN\\_Dok/Gemeinsame-Stellungnahme-MAK.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Gemeinsame-Stellungnahme-MAK.pdf?__blob=publicationFile)
- 47 Hübner J, Salzberger B, Tenenbaum T. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI) und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) zur Wirksamkeit und zum Einsatz der derzeit vorhandenen SARS-CoV-2-Impfstoffe in Deutschland. 17.02.2021 <https://dgpi.de/stellungnahme-dgi-dgpi-wirksamkeit-und-einsatz-vorhandenen-sarscov2-impfstoffe/>
- 48 [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/de/qanda\\_20\\_2390](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/de/qanda_20_2390) (zugriff am 1.5.2021)
- 49 Vygen-Bonnet S, Koch J, Bogdan C et al. Beschluss der STIKO zur 5. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. *Epid Bull* 2021;19:24 -36 | DOI 10.25646/8467
- 50 Polack FP, Thomas SJ, Kitchin Net al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020 Dec 31;383(27):2603-2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33301246.
-



- 
- 51 Baden LR, El Sahly HM, Essink B et al. For COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021 Feb 4;384(5):403-416. doi: 10.1056/NEJMoa2035389. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33378609; PMCID: PMC7787219.
  - 52 Specker C; Ad-hoc-Kommission COVID-19 der DGRh, Schulze-Koops H; Vorstand der DGRh. Impfung gegen SARS-CoV-2 bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen: Empfehlungen der DGRh für Ärzte und Patienten. *Z Rheumatol.* 2021 Feb;80(1):43-44. German. doi: 10.1007/s00393-020-00955-4. Epub 2021 Jan 12. PMID: 33438061; PMCID: PMC7802998.
  - 53 Schulze-Koops H, Specker C, Skapenko A. Vaccination of patients with inflammatory rheumatic diseases against SARS-CoV-2: considerations before widespread availability of the vaccines. *RMD Open.* 2021 Feb;7(1):e001553. doi:10.1136/rmdopen-2020-001553. PMID: 33627439; PMCID: PMC7907835.
  - 54 Iking-Konert C, Specker C, Krüger K, Schulze-Koops H, Aries P. Aktueller Stand der Impfung gegen SARS-CoV-2. *Z Rheumatol.* 2021 Feb 2:1-7. doi: 10.1007/s00393-021-00966-9. Epub ahead of print. PMID: 33528655; PMCID: PMC7852047.
  - 55 Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bass AR, Calabrese C, Gravallese EM, Harpaz R, Kroger A, Sadun RE, Turner AS, Anderson Williams E, Mikuls TR. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases - Version 1. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Mar 17. doi: 10.1002/art.41734. Epub ahead of print. PMID: 33728796.
  - 56 Arnold J, Winthrop K, Emery P. COVID-19 vaccination and antirheumatic therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Mar 12:keab223. doi: 10.1093/rheumatology/keab223. Epub ahead of print. PMID: 33710296; PMCID: PMC7989162.
  - 57 Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med.* 2021 Apr 21:NEJMoa2104983. doi: 10.1056/NEJMoa2104983. Epub ahead of print. PMID: 33882218; PMCID: PMC8117969.
  - 58 <https://www.dggg.de/presse-news/pressemitteilungen/mitteilung/covid-19-schutzimpfung-von-schwangeren-und-frauen-mit-kinderwunsch-1285/> [zugriff am 29.Mai 2021]
  - 59 Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung zum Anspruch auf Schutzimpfung gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 vom 10. März 2021. BAnz AT 11.03.2021 V1
  - 60 Connolly CM, Ruddy JA, Boyarsky BJ, Avery RK, Werbel WA, Segev DL, Garonzik-Wang J, Paik JJ. Safety of the first dose of mRNA SARS-CoV-2 vaccines in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis* 2021 Mar 19;annrheumdis-2021-220231 doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220231. Online ahead of print
  - 61 Geisen UM, Berner DK, Tran F, Sümbül M, Vullriede L, Ciripoi M, Reid HM, Schaffarzyk A, Longardt AC, Franzenburg J, Hoff P, Schirmer JH, Zeuner R, Friedrichs A, Steinbach A, Knies C, Markewitz RD, Morrison PJ, Gerdes S, Schreiber S, Hoyer BF. Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort. *Ann Rheum Dis.* 2021 Mar 24;annrheumdis-2021-220272. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220272. Epub ahead of print. PMID: 33762264.
  - 62 Simon D, Tascilar K, Fagni F, et al. SARS-CoV-2 vaccination responses in untreated, conventionally treated and anticytokine-treated patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2021 May 6;annrheumdis-2021-220461. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220461. Epub ahead of print.
  - 63 <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>. Zugriff am 15.5.2021
  - 64 Grimaldi-Bensouda L, Le Guern V, Kone-Paut I, Aubrun E, Fain O, Ruel M, Machet L, Viillard JF, Magy-Bertrand N, Daugas E, Rossignol M, Abenhaim L, Costedoat-Chalumeau N; PGRx Lupus Study Group. The risk of systemic lupus erythematosus associated with vaccines: an international case-control study. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Jun;66(6):1559-67. PubMed PMID: 24591123.
  - 65 Westra J, Rondaan C, van Assen S, Bijl M. Vaccination of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2015 Mar;11(3):135-45. doi: 10.1038/nrrheum.2014.206. Epub 2014 Dec 9. PMID: 25486980.
  - 66 Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021 Apr 9. doi: 10.1056/NEJMoa2104840. Epub ahead of print. PMID: 33835769.
  - 67 Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M, Goldblatt D, Kotoucek P, Thomas W, Lester W. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021 Apr 16. doi: 10.1056/NEJMoa2105385. Epub ahead of print. PMID: 33861525.
  - 68 Tiede A, Sachs UJ, Czwalinna A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, Donnerstag FG, Weißenborn K, Höglinger GU, Maasoumy B, Wedemeyer H, Ganser A. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine.
-

- Blood. 2021 Apr 28: blood.2021011958. doi: 10.1182/blood.2021011958 Titel anhand dieser DOI in Citavi-Projekt übernehmen. Epub ahead of print. PMID: 33909050 Titel anhand dieser Pubmed-ID in Citavi-Projekt übernehmen; PMCID: PMC8084604. Titel anhand dieser PMC-ID in Citavi-Projekt übernehmen
- 69 <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood> [Zugriff am 13.5.2021]
- 70 [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/986033/DAP\\_AstraZeneca\\_050521.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/986033/DAP_AstraZeneca_050521.pdf) [Zugriff am 13.5.2021]
- 71 [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/986035/DAP\\_Pfizer\\_050521.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/986035/DAP_Pfizer_050521.pdf) [Zugriff am 13.5.2021]
- 72 Sørvoll IH, Horvei KD, Ernsten SL, Laegreid IJ, Lund S, Grønli RH, Olsen MK, Jacobsen HK, Eriksson A, Halstenen AM, Tjønnfjord E, Ghanima W, Ahlen MT. An observational study to identify the prevalence of thrombocytopenia and anti-PF4/polyanion antibodies in Norwegian health care workers after COVID-19 vaccination. *J Thromb Haemost*. 2021 Apr 28. doi: 10.1111/jth.15352. Epub ahead of print. PMID: 33909350.
- 73 Bonelli MM, Mrak D, Perkmann T, et al. *Ann Rheum Dis* Epub ahead of print: [15 May 2021]. doi:10.1136/annrheumdis-2021-220408
- 74 Spiera R, Jinich S, Jannat- Khah D. *Ann Rheum Dis* Epub ahead of print: [15 May 2021]. doi:10.1136/annrheumdis-2021-220604
- 75 Ruddy JA, Connolly CM, Boyarsky BJ, et al. *Ann Rheum Dis* Epub ahead of print: [31 May 2021]. doi:10.1136/annrheumdis-2021-220656
- 76 Haberman RH, Herati R, Simon D et al. Methotrexate hampers immunogenicity to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in immune-mediated inflammatory disease. *Ann Rheum Dis*. 2021 May 25:annrheumdis-2021-220597. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220597. Epub ahead of print. PMID: 34035003.
- 77 [https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/COVID-Impfen/FAQ\\_Liste\\_Durchfuehrung\\_Impfung.html](https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/COVID-Impfen/FAQ_Liste_Durchfuehrung_Impfung.html)
- 78 Khoury, D. S., Cromer, D., Reynaldi, A., Schlub, T. E., Wheatley, A. K., Juno, J. A., Subbarao, K., Kent, S. J., Triccas, J. A., & Davenport, M. P. (2021). Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nature Medicine*. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8>
- 79 Fischer L, Gerstel PF, Poncet A, Siegrist CA, Laffitte E, Gabay C, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in adults undergoing immunosuppressive treatment for inflammatory diseases - A longitudinal study. *Arthritis Res Ther* 2015 Jun 6;17(1):151
- 80 Coulson E, Saravanan V, Hamilton J, Long KS, Morgan L, Heycock C, et al. Pneumococcal antibody levels after pneumovax in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jul;70(7):1289-91.
- 81 Ben Nessib D, Fazaa A, Miladi S, Sellami M, Ouenniche K, Souabni L, et al. Do immunosuppressive agents hamper the vaccination response in patients with rheumatic diseases? A review of the literature. *Therapies* 2020;
- 82 Hua C, Barnetche T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor  $\alpha$ , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. Vol. 66, *Arthritis Care and Research*. John Wiley and Sons Inc.; 2014 p. 1016-26.
- 83 Park JK, Choi Y, Winthrop KL, Song YW, Lee EB. Optimal time between the last methotrexate administration and seasonal influenza vaccination in rheumatoid arthritis: Post hoc analysis of a randomised clinical trial [Internet]. Vol. 78, *Annals of the Rheumatic Diseases*. BMJ Publishing Group; 2019. p. 1283-4.
- 84 Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jönsson G, Geborek P. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006 Jan 1;45(1):106-11
- 85 Park JK, Lee YJ, Shin K, Ha YJ, Lee EY, Song YW, et al. Impact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: A randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2018 Jun 1;77(6):898-904.
- 86 Fomin I, Caspi D, Levy V, Varsano N, Shalev Y, Paran D, et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: The effect of disease modifying drugs, including TNF $\alpha$  blockers. *Ann Rheum Dis*. 2006 Feb 1;65(2):191-4.
- 87 Adler S, Krivine A, Weix J, Rozenberg F, Launay O, Huesler J, et al. Protective effect of A/H1N1 vaccination in immune-mediated disease—a prospectively controlled vaccination study. *Rheumatology*. 2012 Apr 1;51(4):695-700

- 
- 88 Gabay C, Bel M, Combescure C, Ribi C, Meier S, Posfay-Barbe K, et al. Impact of synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs on antibody responses to the AS03-adjuvanted pandemic influenza vaccine: A prospective, open-label, parallel-cohort, single-center study. *Arthritis Rheum* . 2011 Jun 1;63(6):1486–96.
- 89 Keshtkar-Jahromi M, Argani H, Rahnavardi M, Mirchi E, Atabak S, Tara SA, et al. Antibody response to influenza immunization in kidney transplant recipients receiving either azathioprine or mycophenolate: A controlled trial. *Am J Nephrol* [Internet]. 2008 Jun;28(4):654–60.
- 90 Elkayam O, Bashkin A, Mandelboim M, Litinsky I, Comaheshter D, Levartovsky D, et al. The effect of infliximab and timing of vaccination on the humoral response to influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Jun 1;39(6):442–7.
- 91 Kivitz AJ, Schechtman J, Texter M, Fichtner A, De Longueville M, Chartash EK. Vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis treated with certolizumab pegol: Results from a single-blind randomized phase IV trial. *J Rheumatol* 2014 Apr 1;41(4):648–57.
- 92 Richi P, Yuste J, Navío T, et al. Impact of Biological Therapies on the Immune Response after Pneumococcal Vaccination in Patients with Autoimmune Inflammatory Diseases Vaccines (Basel). 2021 Feb 28;9(3):203.
- 93 Mori S, Ueki Y, Hirakata N, Oribe M, Hidaka T, Oishi K. Impact of tocilizumab therapy on antibody response to influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012 Dec 1;71(12):2006–10.
- 94 Tsuru T, Terao K, Murakami M, Matsutani T, Suzaki M, Amamoto T, et al. Immune response to influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine under IL-6 signal inhibition therapy with tocilizumab. *Mod Rheumatol* 2014;24(3):511–6.
- 95 Alten R, Bingham CO, Cohen SB, Curtis JR, Kelly S, Wong D, et al. Antibody response to pneumococcal and influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving abatacept. *BMC Musculoskelet Disord* 2016 Dec 26;17(1):231
- 96 Ribeiro AC, Laurindo IM, Guedes LK, Saad CG, Moraes JC, Silva CA, et al. Abatacept and reduced immune response to pandemic 2009 influenza A/H1N1 vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013 Mar 1;65(3):476–80.
- 97 Crnkic Kapetanovic M, Saxne T, Jönsson G, Truedsson L, Geborek P. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2013 Oct 30;15(5).
- 98 Oren S, Mandelboim M, Braun-Moscovici Y, Paran D, Ablin J, Litinsky I, et al. Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: The effect of rituximab on the humoral response. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(7):937–41.
- 99 Arad U, Tzadok S, Amir S, Mandelboim M, Mendelson E, Wigler I, et al. The cellular immune response to influenza vaccination is preserved in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab. *Vaccine* 2011;29(8):1643–8.
- 100 Van Assen S, Holvast A, Benne CA, Posthumus MD, Van Leeuwen MA, Voskuyl AE, et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum* 2010 Jan 1;62(1):75–81.
- 101 Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, Neal J, Lee EB, Hrycaj P, et al. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr 1;75(4):687–95
- 102 Winthrop KL, Bingham CO, Komocsar WJ, Bradley J, Issa M, Klar R, et al. Evaluation of pneumococcal and tetanus vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis receiving baricitinib: Results from a long-term extension trial substudy. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2019 Apr 18;21(1).
- 103 Winthrop KL, Wouters AG, Choy EH, Soma K, Hodge JA, Nduaka CI, et al. The Safety and Immunogenicity of Live Zoster Vaccination in Patients With Rheumatoid Arthritis Before Starting Tofacitinib: A Randomized Phase II Trial. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2017 Oct 1;69(10):1969–77
-