

S1-Leitlinie SARS-CoV-2 Prä-Expositionsprophylaxe

Jakob J. Malin ^{1}, Bernhard Wörmann ², Stefan Kluge ³, Christian Karagiannidis ⁴, David Krieger ⁴, Christof Specker ⁵, Robin Kobbe ⁶, Tobias Tenenbaum ⁶, Thomas Lehrnbecher ⁷, Christoph Boesecke ⁸, Bernd Salzberger ¹, Christoph D. Spinner ¹*

Federführend:

¹ Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Unter Mitwirkung von:

² Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

³ Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)

⁴ Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

⁵ Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)

⁶ Deutsche Gesellschaft Pädiatrische Infektiologie (DGPI)

⁷ Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

⁸ Deutsche AIDS Gesellschaft e.V. (DAIG)

* Korrespondierender Autor (siehe Kontaktinformationen unten)

Die Leitlinie wurde über die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie angemeldet und koordiniert.

Inhaltsverzeichnis

Allgemeine Hinweise der Autoren	2
Zusammenfassung	3
Hintergrund	4
Problemstellung	4
Passive Immunisierung gegen SARS-CoV-2	5
Indikationsstellung	6
Mögliche Gegenanzeigen	7
Durchführung der SARS-CoV-2 PrEP	7
Antikörperpräparate mit EMA-Zulassung zur SARS-CoV-2 PrEP	7
SARS-CoV-2 PrEP mit Tixagevimab und Cilgavimab	8
SARS-CoV-2 PrEP mit Casirivimab und Imdevimab	9
Information zu Sotrovimab	9
Umgang mit Durchbruchinfektionen	9
Kostenerstattung	9
Finanzierung und Interessenkonfliktmanagement	9
Verabschiedung durch die beteiligten Fachgesellschaften	10
Kontakt	10
Referenzen	10

Allgemeine Hinweise der Autoren

Dieses Dokument wird regelmäßig aktualisiert und soll die wichtigsten Informationen zum Hintergrund, der Indikationsstellung und Durchführung einer SARS-CoV-2 Präexposition prophylaxe (PrEP) darstellen. Aufgrund der volatilen epidemiologischen Dynamik mit häufig auftretenden Mutationen des Virus, lokal unterschiedlichen Prävalenzen sowie stark veränderten Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität von COVID-19 bei unterschiedlicher Virulenz der Varianten und sich veränderten Immunkompetenz der Allgemeinbevölkerung kann eine tagesaktuelle und auf die lokalen Gegebenheiten angepasste Empfehlung zur Wahl eines dezidierten Präparats jederzeit Veränderungen unterliegen. Wir empfehlen Ärztinnen und Ärzten, die SARS-CoV-2 PrEP durchführen die Einbeziehung weiterer Informationsquellen. Hilfreiche Websites für diesen Zweck sind nachfolgend aufgelistet.

www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Monoklonale_AK.html

www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Therapie/Therapie_Tab.html

www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenberichte_Tab.html

www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/coronavirus-inhalt.html -> unter Biomedizinische Arzneimittel

www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-latest-updates

Die Autoren weisen explizit darauf hin, dass die vorgenommenen Empfehlungen einen Evidenztransfer von anderen Risikogruppen als der adressierten Indikationsgruppe sowie von anderen SARS-CoV-2 Varianten beinhaltet, welche in klinischen Studien untersucht wurden. Ergebnisse von klinischen Studien im Menschen zu aktuell zirkulierenden Varianten und Subvarianten (insbesondere Omikron B.1.529, BA.1 und BA.2) liegen derzeit nicht vor. Die Auswahl von neutralisierenden Antikörperpräparaten, welche für prophylaktische (und therapeutische) Anwendungen infrage kommen stützt sich daher maßgeblich auf *in vitro* Untersuchungen nach dem Vermögen aktuell zirkulierende Varianten (Pseudovirus oder authentisches Virus) zu neutralisieren. Es existieren bislang keine veröffentlichten Untersuchungen, in welchem Maße *in vitro* erfasste Veränderungen des neutralisierenden Vermögens mit der klinischen Wirksamkeit korrelieren. Regelmäßig kommen pharmakologische Modelle zum Einsatz. Der klinische Einsatz der SARS-CoV-2 PrEP sollte daher wissenschaftlich begleitet werden und Patientencharakteristika sowie klinischer Verlauf umfangreich dokumentiert werden. Patienten sollten nach Möglichkeit in entsprechende Registerstudien aufgenommen werden.

Zusammenfassung

Eine aktive Immunisierung gegen COVID-19 ist neben der Reduktion des Expositionsrisikos die wirksamste Prävention vor schweren Verläufen. Die Wirksamkeit setzt ein funktionierendes Immunsystem voraus, welches in der Lage ist eine adäquate Immunreaktion nach der Schutzimpfung aufzubauen. Für Patienten mit einer relevanten Störung des Immunsystems, z.B. durch eine hämatologische Erkrankung, andauernde Chemotherapie, Immuntherapie mit relevanter Immundefizienz, rheumatologische Systemerkrankung oder einen angeborenen Immundefekt hat sich gezeigt, dass diese ein hohes Risiko für ein serologisches Impfversagen aufweisen. Gleichzeitig haben diese Patientengruppen das höchste Risiko für schwere oder tödliche COVID-19 Verläufe. Durch die Verfügbarkeit von SARS-CoV-2 neutralisierenden monoklonalen Antikörpern (nMAK), besteht in Abhängigkeit der lokal zirkulierenden Virusvarianten die Möglichkeit einer passiven Immunisierung für Risikogruppen, die nicht oder nicht ausreichend durch eine aktive Impfung geschützt werden können. Der variantenabhängige Schutz birgt naturgemäß das Risiko von Infektionen mit neuen Varianten, welche sich der Wirkung von endogenen Antikörpern sowie prophylaktisch oder therapeutisch zugeführten nMAK, durch Mutationen, entziehen können. Das erste nMAK-Präparat mit Zulassung zur SARS-CoV-2 PrEP war Casirivimab/Imdevimab, welches unter Anderem Wirksamkeit gegenüber der bis etwa Ende 2021 prävalenten Delta-Variante aufwies. *In vitro* Untersuchungen belegen jedoch einen ausgeprägten Wirkungsverlust gegenüber derzeit zirkulierenden Omikron-Varianten, sodass das Präparat aktuell nicht zur SARS-CoV-2 PrEP eingesetzt werden soll. Mit Zulassung des Kombinationspräparats Tixagevimab/Cilgavimab zur SARS-CoV-2 PrEP im März 2022 steht aktuell ein weiteres Kombinationspräparat zur Verfügung, welches vornehmlich durch den nMAK Cilgavimab Wirksamkeit gegenüber Omikron-Varianten, insbesondere gegenüber der derzeit in Deutschland überwiegenden Omikron BA.2 Variante *in vitro* aufweist. Tixagevimab/Cilgavimab ist für Personen ab 12 Jahren (> 40 kgKG) zugelassen und wird einmalig durch jeweils eine intramuskuläre Injektion in einer Dosierung von 150/150 mg verabreicht, wobei eine Dosisverdoppelung der Federal Drug Administration (FDA) in den USA nur für BA.1 empfohlen wurde und daher in Deutschland derzeit nicht indiziert ist. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie legen dem pharmazeutischen Hersteller zufolge eine Wirksamkeit von mindestens 6 Monaten nahe. Ob und in welchem Zeitintervall eine wiederholte Verabreichung in der aktuellen Konstellation sinnvoll sein kann ist aktuell noch unklar.

Es findet derzeit (noch) kein kommerzieller Vertrieb von nMAK Präparaten statt, welche zur SARS-CoV-2 PrEP eingesetzt werden können. Die vorhandenen Bestände wurden vom Bundesministerium für Gesundheit im Rahmen der Pandemie angeschafft und können über bevorratende Stern- und Satellitenapotheken bezogen werden. Vergütungen für prophylaktische Anwendungen sind in der Monoklonale-Antikörper-Verordnung (MAKV) geregelt (1).

Hintergrund

Problemstellung

Das Risiko für einen schweren oder tödlichen Verlauf einer SARS-CoV-2 Infektion unterscheidet sich stark zwischen unterschiedlichen Altersgruppen und wird zusätzlich durch das Vorliegen von Komorbiditäten geprägt. Eine Auswertung der Daten von 30 Millionen Versicherten bei der gesetzlichen Krankenkasse (GKV) im ersten Jahr der Pandemie verdeutlicht, dass Patienten mit geschwächtem Immunsystem ein erhöhtes Risiko für schwere COVID-19 Verläufe aufweisen. Der Anteil an Patienten mit schweren COVID-19 Verläufen lag in der Analyse für diese Patientengruppen bei bis zu 31,5%, wobei in Therapie befindliche Patienten mit einer hämato-onkologischen Grunderkrankung als bedeutendste Risikogruppe bei Erwachsenen identifiziert wurden (2). Derzeit liegen nur begrenzt viele Daten zur Mortalität und Morbidität durch Omikron vor, wobei sich deutlich reduzierte Todesraten (*case-fatality rates*) und weniger Hospitalisierungen, auch in Risikogruppen, zeigen (3, 4). Bei den meisten pädiatrischen Patienten mit hämato-onkologischen Erkrankungen, die eine SARS-CoV-2 Infektion erleiden, werden milde Verläufe beobachtet. Im wöchentlich aktualisierten Survey der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie zeigt sich aktuell keine auffällige Häufung von schweren Verläufen bei onkologischen und immunsupprimierten Patienten (<https://dgp.de/covid-19-survey-update>). Dennoch benötigen laut internationaler Erhebungen, in denen auch deutsche Patienten eingeschlossen waren, etwa 10% eine intensivmedizinische Betreuung und 3% der Kinder mit Krebserkrankung versterben an der Infektion (5, 6). Publierte Daten zum klinischen Verlauf bei pädiatrischen onkologischen und immunsupprimierten Patienten mit Omikron-Infektionen liegen bislang (Stand 12.04.2022) nicht vor. Unter entzündlich-rheumatischen Erkrankungen scheinen bestimmte Krankheitsbilder (z. B. systemische Vaskulitiden und Kollagenosen), eine gesteigerte Krankheitsaktivität und bestimmte Immuntherapien (vor allem Rituximab, höher dosierte Glukokortikoide und geringer auch für JAK-Inhibitoren) mit einem erhöhten Risiko schwerer COVID-19 Verläufe einherzugehen (7, 8).

Gleichzeitig zeigt sich bei immunsupprimierten Patienten ein ungenügendes Ansprechen auf eine aktive Immunisierung mit verfügbaren Impfstoffen. Die Effektivität von mRNA basierten Impfstoffen in der Verhinderung von COVID-19 assoziierten Hospitalisierungen lag in einer vorveröffentlichten Fall-Kontroll-Studie bei lediglich 59,2% gegenüber 91,3% bei Patienten ohne Immunsuppression (9). Bei Organtransplantierten konnten in einer weiteren Studie adäquate Impfantworten nur bei 17% nach der ersten Dosis und 54% nach der zweiten Dosis einer mRNA-Vakzine gezeigt werden (10, 11). Das Impfansprechen bei Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) ist höchst wahrscheinlich deutlich schlechter. Bei Patienten mit CLL unter Immunchemotherapie oder gezielter Therapie in Kombination mit Anti-CD20-Antikörpern ist keine oder nur sehr schwache Impfantwort mit Standard-Impfschemata zu erwarten (12). Gleiches gilt für Patienten mit rheumatologisch-immunologischen Krankheitsbildern, welche unter einer Therapie mit Mycophenolat, Abatacept oder insbesondere mit Rituximab stehen (13-15). Eine eingeschränkte Schutzwirkung der aktiven Immunisierung zeichnet sich ebenfalls in der Tatsache ab, dass ein Großteil der Krankenhausaufnahmen von vollständig geimpften Patienten, die an COVID-19 erkranken, immunsupprimierte Patienten betrifft. Dies zeigte sich in einer Analyse aus Israel (16) und deckt sich mit den Erfahrungen in Deutschland. Die aktuellen Impfeempfehlungen der Ständigen Impfkommission am Robert Koch Instituts sehen bei schwer immunsupprimierten Patienten mit erwartbar stark verminderter Impfantwort zur Optimierung der primären Impfserie die Anwendung von mehreren Impfdosen im Abstand von 4 Wochen und im Anschluss zwei Auffrischungsimpfungen im Mindestabstand von drei Monaten vor (17). In der klinischen Praxis zeigt sich jedoch, dass stark immunsupprimierte Patienten auch nach adäquater Grundimmunisierung und Booster-Impfungen häufig keine oder nur sehr geringe Antikörper gegen SARS-CoV-2 bilden können. Zum Ansprechen nach 4., bzw. 5. Impfungen liegen bislang kaum klinische Daten vor (18). Der Stellenwert der aktiven Immunisierung zum Schutz von immundefizienten Risikogruppen ist dennoch hoch, da neben der

vergleichsweise einfach messbaren humoralen Immunantwort auch eine zelluläre Immunität induziert werden kann. Eine effektive Viruselimination erfordert jedoch sowohl zelluläre als auch humorale Abwehrmechanismen, was durch prolongierte oder persistierende SARS-CoV-2 Infektionen bei Patienten mit Hypogammaglobulinämie offensichtlich wird (19-22). Auch wenn die Messung des humoralen Impfansprechens in der STIKO-Empfehlung bei relevanter Immundefizienz 4 Wochen nach 4. und 5. Impfung eine klinische Bedeutung zukommt, sind analog zu T-Zellassays bislang keine Grenzwerte etabliert (18).

Zusammenfassend lässt sich daher schlussfolgern, dass es für diese vulnerable Patientengruppe relevant immundefizienter Patienten keine hinreichenden präventiven Strategien vorhanden sind, insbesondere nicht für Patienten, die nachweislich keine humorale Immunantwort auf eine vollständig oder erweiterte aktive Immunisierung zeigen (serologisches Impfversagen).

Passive Immunisierung gegen SARS-CoV-2

Die passive Immunisierung durch Verabreichung von nMAK mit spezifischer antiviraler Aktivität ist ein etabliertes präventives Konzept für Infektionserkrankungen wie Hepatitis-B oder Tollwut nach potentiellen Expositionen (Post-Expositionsprophylaxe). Die Einnahme von antiviralen Wirkstoffen vor einer Exposition (Prä-Expositionsprophylaxe) mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV) kann eine Infektion mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit verhindern (23).

Im Kontext vorheriger Virusvarianten belegen Studienergebnisse für die nMAK-Präparate Bamlanivimab/Etesevimab (Neutralisation der Alpha-Variante), Casirivimab/Imdevimab (Neutralisation von Alpha- bis Delta-Varianten) und Sotrovimab (Neutralisation von Alpha bis Deltavarianten sowie Omikron Sublinie BA.1), dass eine frühzeitige therapeutische Verabreichung bei ambulanten COVID-19 Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf das Mortalitätsrisiko sowie das Risiko von schweren Verläufen, Krankenhausaufnahmen und/oder COVID-19-bedingten Arztkontakten reduzieren konnte (24-28). Durch Verabreichung von Casirivimab/Imdevimab bei hospitalisierten Patienten, die noch keine endogenen IgG-Antikörper entwickelt hatten, konnte ebenfalls eine Mortalitätsreduktion erzielt werden (29, 30). In einer klinischen Studie an nicht infizierten Personen mit SARS-CoV-2 Expositionen im Haushalt (vor Oktober 2021), konnte gezeigt werden, dass die subkutane Verabreichung von Casirivimab/Imdevimab im Rahmen einer Postexpositionsprophylaxe das Risiko reduziert, eine symptomatische COVID-19-Erkrankung zu bekommen. Die Schutzwirkung war bezogen auf Woche 2-4 nach der Verabreichung im Vergleich zur Kontrollgruppe anhaltend hoch, wodurch ein Nutzen in der Primärprävention belegt wurde (31). Die Kombination von Casirivimab/Imdevimab, erhielt im November 2021 eine Marktzulassung für den therapeutischen und prophylaktischen Einsatz in der Europäischen Union. Mit dem Aufkommen und der bald erreichten Dominanz der Omikron-Variante, welche über 30 Mutationen, davon 16 im Bereich des Spike-Proteins aufweist, wurde die Substanz jedoch als klinisch wirkungslos eingestuft, da ein nahezu vollständiger Aktivitätsverlust *in vitro* verzeichnet werden musste (32-34).

Seit März 2022 ist mit Tixagevimab/Cilgavimab ein neues Präparat zur Prophylaxe von SARS-CoV-2 Infektionen zugelassen. Bei der Zulassung wurden Daten von 5172 Probanden der laufenden Phase III PROVENT-Studie (NCT04625725) berücksichtigt, welche eine relative Reduktion von SARS-CoV-2 Infektionen um 77% bei median 6,5 Monaten Follow-Up belegen [absolute Risikoreduktion 1% (17/1731) auf 0,2% (8/3441)]. Die relative Risikoreduktion für eine symptomatische COVID-19 Erkrankung lag entsprechend der Auswertung bei 83% (35, 36). Die Studiendaten aus PROVENT schließen im zeitlichen Kontext Infektionen mit Alpha-, Beta-, Gamma- und Delta-Varianten ein, nicht aber Infektionen mit Omikron-Varianten. *In vitro* Untersuchungen legen für beide Bestandteile eine relevante Reduktion des Neutralisationsvermögens gegenüber der Omikron-Sublinie BA.1 nahe (33, 34). Auf dieser Grundlage wurde die empfohlene Dosierung in den U.S.A. zuletzt angehoben (37, 38). Die aktuell in Deutschland dominante BA.2 Sublinie hingegen erweist sich in den Untersuchungen jedoch als *in vitro* sensibler, insbesondere für den Bestandteil Cilgavimab, sodass eine Dosisanpassung zum aktuellen Zeitpunkt in Deutschland nicht empfohlen wird.

Indikationsstellung

Empfehlung: Die SARS-CoV-2 PrEP soll bei Personen mit Empfehlung zur aktiven Immunisierung nicht als Ersatz für eine vollständig durchgeführte Impfserie entsprechend aktueller STIKO-Empfehlung durchgeführt werden.

Voraussetzung für die Durchführung einer SARS-CoV-2 PrEP mit nMAK:

- ❖ Alter von mindestens 12 Jahren (konform Studienpopulation und Zulassung)
- ❖ Es besteht eine relevante Grunderkrankung oder Therapie, die mit einer relevanten **Immundefizienz** bzw. **relevanten Beeinträchtigung der Impfantwort** einhergeht (17)
- ❖ Es liegt ein aktueller **negativer SARS-CoV-2 Virusnachweis** (bevorzugt PCR oder anderes Nukleinsäureamplifikationsverfahren) vor.
- ❖ Es ist ein **vollständiger Versuch der aktiven Immunisierung** mit **mindestens 4 Impfungen** im Kontext der aktuellen STIKO-Empfehlung für Patienten mit Immundefizienz (Epi Bulletin 7/22, **Tabelle 5 und 6**) durchgeführt worden (17).
- ❖ Nachweis eines serologischen Impfversagens mit **fehlendem* IgG-Antikörpernachweis** (anti-S oder anti-RBD) 2-4 Wochen nach vollständigem, bzw. idealerweise intensiviertem Impfschema als Hinweis eines fehlenden humoralen Impfansprechens.

* Die Festlegung eines serologischen Grenzwerts als Schutzkorrelat ist aktuell nicht möglich. Zudem unterscheiden sich Ergebnisse von unterschiedlichen Assaytypen (z.B. Anti-RBD, Anti-Spike) zum Teil stark voneinander, auch wenn Angaben in der vereinheitlichten Größe Binding Antibody Units (BAU) /ml erfolgen. Im Einzelfall kann eine PrEP auch bei Patienten mit sehr niedrigen IgG-Titern begründet sein. In die Abwägung sollten insbesondere die Intensität vorheriger Impfversuche, bestehende Vorerkrankungen und zukünftige immunsuppressive Therapien einbezogen werden.

Empfehlung: Eine PrEP mittels passiver Immunisierung sollte Patienten angeboten werden, welche durch relevante Immundefizienz, z.B. in Rahmen einer hämato-onkologischen Grunderkrankung, einer Therapie mit Zytostatika oder Immunsuppressiva, einem angeborenen oder anderweitig erworbenen Immundefekt, ein deutlich erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf im Falle einer SARS-CoV-2 Infektion aufweisen und serologisch nachweislich nicht ausreichend auf eine erweiterte aktive Immunisierung mit einem der verfügbaren Impfstoffe angesprochen haben.

Ergänzung: Falls weder eine humorale noch eine zelluläre Impfantwort zu erwarten ist und zugleich ein hohes Risiko schwerer COVID-19 Verläufe besteht, kann im begründeten Einzelfall*, nach individueller Nutzen-/Risikoabwägung vor Vollendung der empfohlenen Impfserie mit einer PrEP begonnen werden. Die Impfserie soll im Anschluss (ggf. nach Rekonstitution) schnellstmöglich vollendet werden.

* Situationen, in denen eine passive Immunisierung vor Vollendung einer (intensivierten) Impfserie sinnvoll sein kann:

- ❖ Bis zu 3 Monate nach myeloablativer Chemotherapie im Rahmen einer autologen oder allogenen Stammzelltransplantation
- ❖ Stattgehabte allogene Stammzelltransplantation mit andauernder medikamentöser Immunsuppression
- ❖ B-Zell depletierende CAR-T-Zelltherapie (unklares Zeitfenster, mindestens jedoch bis zur Erholung der zellulären Immunität nach lymphodepletierender Chemotherapie, Monitoring zum Beispiel durch CD4 Zellzahl im peripheren Blut)
- ❖ Stattgehabte solide Organtransplantation mit andauernder medikamentöser Immunsuppression

Mögliche Gegenanzeigen

Die Fachinformationen des jeweiligen Präparats sind zu beachten. Bei Verwendung von intramuskulären Injektionen besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko bei Patienten mit ausgeprägter Thrombozytopenie und/oder Störungen der plasmatischen Gerinnung. In Einzelfällen wurden allergische Reaktionen oder Anaphylaxie nach Verabreichung von Impfstoffen auf Bestandteile wie Polyethylenglykol(PEG) oder Polysorbat 80 zurückgeführt. Diese Bestandteile finden ebenfalls bei der Herstellung von nMAK-Präparaten Verwendung, so dass eine genaue Prüfung erforderlich ist, ob für Patienten mit nachgewiesener Anaphylaxie durch aktive Immunisierung nMAK-Präparate als Alternative in Frage kommen.

Es liegen keine oder unzureichende klinische Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit von MAK-Präparaten während der Schwangerschaft vor. IgG1-Antikörper können die Plazenta passieren und in die Blutlaufbahn des Foetus gelangen, allerdings gibt es aus präklinischen Studien aktuell keine Hinweise, dass nMAK gegen SARS-CoV-2 zu negativen Effekten an foetalen Geweben führen können. In Einzelfällen wurden nMAK therapeutisch bei Schwangeren mit COVID-19 eingesetzt (39). Ein regelhafter Einsatz zur SARS-CoV-2 PrEP während der Schwangerschaft kann aktuell nicht empfohlen werden.

Eine therapeutische Anwendung von Tixagevimab und Cilgavimab bei vorliegender SARS-CoV-2 Infektion wurde in Studien bislang unzureichend untersucht. Die therapeutische Anwendung einer höheren Dosis als der in Deutschland zugelassenen Dosis wird aktuell in einer Phase III Studie (TACKLE, NCT04723394) untersucht. Eine Zulassung für den therapeutischen Einsatz liegt derzeit noch NICHT vor.

Empfehlung: Tixagevimab/Cilgavimab (150/150 mg) soll bei positivem SARS-CoV-2 Nachweis derzeit nicht eingesetzt werden.

Durchführung der SARS-CoV-2 PrEP

Die SARS-CoV-2 PrEP kann durch (ggf. wiederholte) Verabreichungen von verfügbaren nMAK-Präparaten mit EMA Zulassung erfolgen, welche wirksam gegen aktuell zirkulierende Virusvarianten sind. In Deutschland prävalente SARS-CoV-2-Varianten können den Wochenberichten des Robert-Koch-Instituts entnommen werden (40). Eine Übersicht von Antikörperpräparaten und deren Wirksamkeit gegenüber den verschiedenen Varianten wird von der Fachgruppe COVRIIN bereitgestellt und regelmäßig aktualisiert (41).

nMAK-Präparate unterscheiden sich zum Teil erheblich in Bezug auf ihre Pharmakokinetik und Verabreichungsform. Aktuell liegen ausreichende klinische Daten für die Kombination aus Tixagevimab und Cilgavimab vor, welche entsprechend der EMA Zulassung intramuskulär verabreicht werden können (35).

Die Verabreichung von nMAK sollte unter kontrollierten Bedingungen erfolgen, in denen die sofortige Behandlung von potentiellen Hypersensibilitätsreaktionen wie Anaphylaxie gewährleistet ist. Patienten sollten während und nach der Verabreichung entsprechend der lokalen Standards (i.d.R. 30 bis 60 Minuten) überwacht werden.

Antikörperpräparate mit EMA-Zulassung zur SARS-CoV-2 PrEP

Wirkstoff(e)	Herstellerbezeichnung	Dosierung und Dosisintervall
Tixagevimab/Cilgavimab	Evusheld®	150/150 mg i.m., Dosisintervall noch unklar

Casirivimab/Imdevimab*	Ronapreve®	Initial 600/600 mg i.v./s.c. gefolgt von 300/300 mg i.v./s.c. alle 4 Wochen
* Die Wirkstoffe Casirivimab und Imdevimab zeigen <i>in vitro</i> <u>keine ausreichende Aktivität</u> gegenüber aktuell zirkulierenden (Omikron-)Varianten (41, 42).		

Empfehlung: Bei der Auswahl des Antikörperpräparats soll die lokale Epidemiologie von zirkulierenden SARS-CoV-2 Varianten und deren Empfindlichkeit *in vitro* berücksichtigt werden. Aktuelle Übersichten werden z.B. von der Fachgruppe COVRIIN des Robert Koch Instituts bereitgestellt (41).

SARS-CoV-2 PrEP mit Tixagevimab und Cilgavimab

Tixagevimab/Cilgavimab ist derzeit in Deutschland das einzige verfügbare und zur prophylaktischen Anwendung zugelassene nMAK-Präparat mit adäquater Wirksamkeit gegenüber den aktuell zirkulierenden Omikron-Varianten auf Grundlage von Untersuchungen *in vitro*. Es wurde speziell zur prophylaktischen Anwendung entwickelt und besitzt eine deutlich längere Halbwertszeit im Vergleich zu anderen nMAK-Präparaten.

Vorbereitung: Nach visueller Prüfung der Substanzen (nicht schütteln!) werden unter sterilen Kautelen jeweils 150 mg (1.5 ml) Tixagevimab und Cilgavimab in unterschiedliche Spritzen aufgezogen. Die Anwendung sollte unmittelbar im Anschluss erfolgen. Wenn die unmittelbare Verabreichung nicht möglich ist, können die Spritzen für maximal 4 Stunden im Kühlschrank gelagert werden.

Intramuskuläre Verabreichung: Die Verabreichung erfolgt mit ausreichend langen, für den intramuskulären Gebrauch geeigneten Kanülen in zwei unterschiedliche Muskeln, präferentiell gluteal. Eine intravenöse Verabreichung ist nicht ausreichend untersucht und kann derzeit nicht empfohlen werden.

Unerwünschte Wirkungen: In der PROVENT-Studie wurden ähnlich wie bei aktiven Immunisierungen häufig lokale Reaktionen wie Rötungen, Juckreiz, Induration oder Schmerzen an der Einstichstelle beobachtet. Hypersensitivitätsreaktionen betrafen Entwicklung von Exanthenen oder Urtikaria. Als systemische Reaktionen sind weiterhin Kopfschmerzen und Schüttelfrost beschrieben (selten). Schwere allergische oder anaphylaktische Reaktionen wurden in seltenen Fällen bei nMAK Präparaten beschrieben. Schwere oder bislang unbekannte unerwünschte Ereignisse sollen unbedingt über ein spezielles Meldeformular direkt dem Paul-Ehrlich-Institut gemeldet werden (www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/anzweimittelsicherheit/pharmakovigilanz/meldebogen-cov2mab.pdf?__blob=publicationFile&v=6)

Wiederholte Anwendung: Zum aktuellen Zeitpunkt liegen nur Effektivitäts- und Sicherheitsdaten nach einmaliger Anwendung vor. Auf Grundlage von pharmakokinetischen und *in vitro* Daten ist eine Wirksamkeit gegenüber BA.2 zumindest für 6 Monate wahrscheinlich. Die Ergebnisse der PROVENT-Studie deuten darauf hin, dass zumindest für Prä-Omikron-Varianten ein prophylaktischer Effekt über einen Zeitraum von 6 Monaten hinaus gegeben sein könnte. Aufgrund der sich schnell ändernden Gegebenheiten hinsichtlich der zirkulierenden Varianten und derer Empfindlichkeit gegenüber den Bestandteilen Tixagevimab und Cilgavimab kann zum aktuellen Zeitpunkt keine rationale Empfehlung zum Dosisintervall gegeben werden. Eine klinische Studie zur Untersuchung von intravenösen Verabreichungen sowie unterschiedlichen Dosisintervallen und Dosierungen ist nach Angaben des pharmazeutischen Herstellers derzeit in Vorbereitung.

Hinweise zur aktiven SARS-CoV-2 Impfung: nach erfolgter aktiver Immunisierung sollte ein Mindestabstand von 2 Wochen zur Verabreichung von Tixagevimab/Cilgavimab eingehalten werden. Eine aktive Immunisierung nach erfolgter Verabreichung von Tixagevimab/Cilgavimab ist jedoch

uneingeschränkt möglich. Eine vollständige Impfserie entsprechend der aktuellen STIKO-Empfehlungen ist bei allen Patienten ungeachtet einer passiven Immunisierung anzustreben.

SARS-CoV-2 PrEP mit Casirivimab und Imdevimab

In vitro Untersuchungen zeigen für Casirivimab/Imdevimab keine relevante Neutralisation der aktuell zirkulierenden Omikron-Varianten, so dass die Verwendung aktuell nicht empfohlen werden kann (32-34, 41).

Empfehlung: Die Kombination aus Casirivimab und Imdevimab soll in Gebieten mit einer Dominanz der Omikron-Variante zur SARS-CoV-2 PrEP nicht zur Anwendung kommen.

Information zu Sotrovimab

Für Sotrovimab ist ein therapeutischer Nutzen im Rahmen von Infektionen mit Varianten der Prä-Omikron-Ära bei ungeimpften Patienten nachgewiesen, welche innerhalb von 5 Tagen einmalig 500 mg intravenös erhielten (28). Sotrovimab zeigte *in vitro* Wirksamkeit gegenüber Omikron-Varianten der BA.1-Sublinie. Gegenüber der nunmehr prävalenten BA.2 Variante liegt nach aktuellen Untersuchungen jedoch ein deutlicher Wirkungsverlust vor (32-34), so dass eine klinische Wirksamkeit in der zugelassenen Dosierung zum aktuellen Zeitpunkt als unwahrscheinlich eingestuft wird (43). Sotrovimab ist ausschließlich zur Therapie der SARS-CoV-2 Infektion zugelassen. Klinische Daten zu wiederholten Anwendungen oder verlässliche Kalkulationen zum erforderlichen Dosisintervall liegen nicht vor. Aufgrund des unklaren Nutzens, des aktuellen Zulassungsstatus sowie unklarer Handhabung in der prophylaktischen Anwendung, kann Sotrovimab zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zur PrEP empfohlen werden.

Empfehlung: Sotrovimab soll nicht zur SARS-CoV-2 PrEP angewendet werden.

Umgang mit Durchbruchinfektionen

SARS-CoV-2 Infektionen sind auch während oder nach einer PrEP mittels passiver Immunisierung möglich. Durchbruchinfektionen wurden insbesondere durch Varianten der BA.1.(1) Sublinien beschrieben (44), welche nach wie vor einen gewissen Anteil der Infektionen in Deutschland ausmachen, wenn auch mit abnehmender Tendenz. Es existieren keine Untersuchungen zur Risikoreduktion eines schweren COVID-Verlaufs im Falle einer Durchbruchinfektion. Die Therapie von Durchbruchinfektionen unterscheidet sich nicht von Infektionen bei Patienten mit fehlendem Impfschutz, die keine PrEP erhalten haben und erfolgt entsprechend aktueller Leitlinien zur ambulanten und stationären Therapie von COVID-19 (45-47).

Empfehlung: Patienten, welche eine PrEP erhalten, sollen im Falle einer Durchbruchinfektion wie (Risiko-) Patienten ohne PrEP behandelt werden. Dies schließt insbesondere die Evaluation von frühzeitigen antiviralen Therapieansätzen im Rahmen einer individuellen Risikostratifikation ein.

Kostenerstattung

Die SARS-CoV-2 PrEP ist derzeit kein Leistungsbestandteil der gesetzlichen Krankenversicherung. Tixagevimab/Cilgavimab steht derzeit im Rahmen der Bundesnotfallreserve zur PrEP zur Verfügung. Die Verwendung und Erstattungsfähigkeit der medizinischen Leistung ist in der MAKV geregelt (1).

Finanzierung und Interessenkonfliktmanagement

Die Erstellung dieser Leitlinie wurde von den beteiligten Fachgesellschaften ohne Sponsoring durch Dritte finanziert. Die Mitglieder der Arbeitsgruppe waren ausnahmslos ehrenamtlich tätig, es erfolgte keine Einflussnahme von außen. Von allen Mitgliedern der wurden die Interessenerklärungen nach dem aktuellen Formblatt der AWMF erhoben und durch Dr. med Jakob Malin und der AWMF (Fr. Dr.

Monika Nothacker) bewertet. Die Interessenerklärung von Herrn Dr. med. Jakob Malin wurde ebenfalls von der AWMF (Fr. Monika Nothacker) bewertet. Als relevante Interessenkonflikte wurden finanzielle Beziehungen zur Industrie mit Bezug zu in der Leitlinie thematisierten Medikamenten und Diagnostika gewertet. Folgende Einstufungen von potentiellen Interessenkonflikten wurden vorgenommen:

Einstufung	Gegenstand	Konsequenz
Gering	(Bezahlte) Vorträge	Keine Kosequenz
Moderat	Teilnahme an Wissenschaftlichen Beiträgen / Advisory Boards, Gutachtertätigkeit, Management-verantwortung für klinische Studien	Stimmenthaltung beim Thema
Hoch	Bestehende Patente, Urheberrecht, Aktienbesitz	Keine Teilnahme an der Diskussion zum Thema

Keiner der Mandatsträger hatte Interessenkonflikte, welche als hoch eingestuft wurden. Als gering oder moderat eingestufte Interessenkonflikte hatten fünf der insgesamt 12 Mandatsträger. Eine Übersicht der Erklärungen und Bewertung ist in tabellarischer Form („Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten“) separat einsehbar.

Verabschiedung durch die beteiligten Fachgesellschaften

Formulierung von Empfehlungen auf Grundlage von Expertenmeinungen und vorhandener Evidenz. Den beteiligten Fachgesellschaften wurde ein Entwurf zur Kommentierung vorgelegt. Konsensus zwischen den beteiligten Fachgesellschaften erfolgte im wechselseitigen Diskurs.

Der Veröffentlichung dieser Leitlinie wurde von den Vorständen aller beteiligten Fachgesellschaften im Mai 2022 zugestimmt.

Kontakt

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

vorstand@dgi-net.de

Koordination

Dr. med. Jakob J. Malin

Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Spinner

Referenzen

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung zur Vergütung der Anwendung von Arzneimitteln mit monoklonalen Antikörpern: Bundesamt für Justiz; 2021 [Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/makv/index.html>].
2. Robert Koch Institut (RKI). Hierarchisierung von Risikofaktoren für schwere COVID-19-Erkrankungsverläufe im Kontext der COVID-19-Schutzimpfungen [Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/handle/176904/8142.2>].
3. Madhi SA, Kwatra G, Myers JE, Jassat W, Dhar N, Mukendi CK, et al. Population Immunity and Covid-19 Severity with Omicron Variant in South Africa. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(14):1314-26.
4. Ulloa AC, Buchan SA, Daneman N, Brown KA. Estimates of SARS-CoV-2 Omicron Variant Severity in Ontario, Canada. *JAMA*. 2022;327(13):1286-8.

5. Haeusler GM, Ammann RA, Carlesse F, Groll AH, Averbuch D, Castagnola E, et al. SARS-CoV-2 in children with cancer or after haematopoietic stem cell transplant: An analysis of 131 patients. *Eur J Cancer*. 2021;159:78-86.
6. Mukkada S, Bhakta N, Chantada GL, Chen Y, Vedaraju Y, Faughnan L, et al. Global characteristics and outcomes of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents with cancer (GRCCC): a cohort study. *Lancet Oncol*. 2021;22(10):1416-26.
7. Specker C, Aries P, Braun J, Burmester G, Fischer-Betz R, Hasseli R, et al. Updated recommendations of the German Society for Rheumatology for the care of patients with inflammatory rheumatic diseases in the context of the SARS-CoV-2/COVID-19 pandemic, including recommendations for COVID-19 vaccination. *Z Rheumatol*. 2021;80(Suppl 2):33-48.
8. Regierer AC, Hasseli R, Schäfer M, Hoyer BF, Krause A, Lorenz HM, et al. TNFi is associated with positive outcome, but JAKi and rituximab are associated with negative outcome of SARS-CoV-2 infection in patients with RMD. *RMD Open*. 2021;7(3).
9. Tenforde MW, Patel MM, Ginde AA, Douin DJ, Talbot HK, Casey JD, et al. Effectiveness of SARS-CoV-2 mRNA Vaccines for Preventing Covid-19 Hospitalizations in the United States. *medRxiv*. 2021:2021.07.08.21259776.
10. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, Tobian AAR, Massie AB, Segev DL, et al. Immunogenicity of a Single Dose of SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients. *Jama*. 2021;325(17):1784-6.
11. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, Tobian AAR, Massie AB, Segev DL, et al. Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients. *Jama*. 2021;325(21):2204-6.
12. Herishanu Y, Avivi I, Aharon A, Shefer G, Levi S, Bronstein Y, et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2021;137(23):3165-73.
13. Bonelli MM, Mrak D, Perkmann T, Haslacher H, Aletaha D. SARS-CoV-2 vaccination in rituximab-treated patients: evidence for impaired humoral but inducible cellular immune response. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(10):1355-6.
14. Mrak D, Tobudic S, Koblischke M, Graninger M, Radner H, Sieghart D, et al. SARS-CoV-2 vaccination in rituximab-treated patients: B cells promote humoral immune responses in the presence of T-cell-mediated immunity. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(10):1345-50.
15. Specker C, Aries P, Braun J, Burmester G, Fischer-Betz R, Hasseli R, et al. [Updated recommendations of the German Society for Rheumatology for the care of patients with inflammatory rheumatic diseases in the context of the SARS-CoV-2/COVID-19 pandemic, including recommendations for COVID-19 vaccination]. *Z Rheumatol*. 2021;80(6):570-87.
16. Brosh-Nissimov T, Orenbuch-Harroch E, Chowers M, Elbaz M, Neshet L, Stein M, et al. BNT162b2 vaccine breakthrough: clinical characteristics of 152 fully vaccinated hospitalized COVID-19 patients in Israel. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021.
17. Robert Koch Institut (RKI). Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Empfehlung zur 2. COVID-19-Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff für besonders gesundheitlich gefährdete bzw. exponierte Personengruppen (Epidemiologisches Bulletin 7/2022) 2022 [Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/07_22.pdf?__blob=publicationFile].
18. Simon D, Tascilar K, Schmidt K, Manger B, Weckwerth L, Sokolova M, et al. Humoral and Cellular Immune Responses to SARS-CoV-2 Infection and Vaccination in Autoimmune Disease Patients With B Cell Depletion. *Arthritis Rheumatol*. 2021.

19. Malin JJ, Di Cristanziano V, Horn C, Pracht E, Garcia Borrega J, Heger E, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody treatment in COVID-19 patients with immunodeficiency due to B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv.* 2021.
20. Avanzato VA, Matson MJ, Seifert SN, Pryce R, Williamson BN, Anzick SL, et al. Case Study: Prolonged Infectious SARS-CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer. *Cell.* 2020;183(7):1901-12.e9.
21. Hueso T, Pouderoux C, Péré H, Beaumont AL, Raillon LA, Ader F, et al. Convalescent plasma therapy for B-cell-depleted patients with protracted COVID-19. *Blood.* 2020;136(20):2290-5.
22. Gaitzsch E, Passerini V, Khatamzas E, Strobl CD, Muenchhoff M, Scherer C, et al. COVID-19 in Patients Receiving CD20-depleting Immunochemotherapy for B-cell Lymphoma. *Hemasphere.* 2021;5(7):e603.
23. Antoni G, Tremblay C, Delaugerre C, Charreau I, Cua E, Rojas Castro D, et al. On-demand pre-exposure prophylaxis with tenofovir disoproxil fumarate plus emtricitabine among men who have sex with men with less frequent sexual intercourse: a post-hoc analysis of the ANRS IPERGAY trial. *Lancet HIV.* 2020;7(2):e113-e20.
24. Dougan M, Nirula A, Azizad M, Mocherla B, Gottlieb RL, Chen P, et al. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2021.
25. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2021;325(7):632-44.
26. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(3):229-37.
27. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(3):238-51.
28. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR, et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med.* 2021;385(21):1941-50.
29. Kreuzberger N, Hirsch C, Chai KL, Tomlinson E, Khosravi Z, Popp M, et al. SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;9(9):Cd013825.
30. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, et al. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet.* 2022;399(10325):665-76.
31. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, Isa F, Chan KC, Sarkar N, et al. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. *N Engl J Med.* 2021.
32. Iketani S, Liu L, Guo Y, Liu L, Chan JFW, Huang Y, et al. Antibody evasion properties of SARS-CoV-2 Omicron sublineages. *Nature.* 2022.
33. Bruel T, Hadjadj J, Maes P, Planas D, Seve A, Staropoli I, et al. Serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron sublineages BA.1 and BA.2 in patients receiving monoclonal antibodies. *Nature Medicine.* 2022.
34. Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, Sakai-Tagawa Y, Fujisaki S, Ito M, et al. Efficacy of Antiviral Agents against the SARS-CoV-2 Omicron Subvariant BA.2. *New England Journal of Medicine.* 2022.
35. European Medicines Agency (EMA). Evusheld: EPAR - Product information (Erstveröffentlicht 30.03.2022) 2022 [Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/evusheld-epar-product-information_en.pdf].

36. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A, et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab–Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2022.
37. U.S. Food And Drug Administration (FDA). FDA authorizes revisions to Evusheld dosing 2022 [Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-authorizes-revisions-evusheld-dosing>].
38. U.S. Food And Drug Administration (FDA). FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS: EMERGENCY USE AUTHORIZATION FOR EVUSHELD™ (tixagevimab co-packaged with cilgavimab) 2022 [Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/154701/download>].
39. Minnesota_Department_of_Health. COVID-19 Monoclonal Antibody Use in Pregnancy - JOINT STATEMENT FROM MDH, MN ACOG, ALLINA HEALTH, MAYO CLINIC, AND UNIVERSITY OF MINNESOTA 2022 [Verfügbar unter: <https://www.health.state.mn.us/diseases/coronavirus/hcp/jointmab.pdf>].
40. Robert Koch Institut (RKI). Wochenberichte zu COVID-19 [Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenberichte_Tab.html].
41. Rober Koch Institut (RKI). Möglicher Einsatz der neutralisierenden monoklonalen Antikörper in Abhängigkeit von der diagnostizierten SARS-CoV-2-Virusvariante [Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Monoklonale_AK.pdf?blob=publicationFile].
42. NIH. SARS-CoV-2 Variants & Therapeutics Therapeutic Activity Explorer [Available from: <https://opendata.ncats.nih.gov/variant/activity>].
43. U.S. Food And Drug Administration (FDA). FDA updates Sotrovimab emergency use authorization [Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-sotrovimab-emergency-use-authorization>].
44. Benotmane I, Velay A, Vargas GG, Olagne J, Fafi-Kremer S, Thaunat O, et al. Breakthrough Covid-19 cases despite tixagevimab and cilgavimab (Evusheld™) prophylaxis in kidney transplant recipients. *medRxiv*. 2022:2022.03.19.22272575.
45. Kluge S, Malin JJ, Fichtner F, Müller OJ, Skoetz N, Karagiannidis C. Recommendations on the In-Hospital Treatment of Patients With COVID-19. *Dtsch Arztebl Int*. 2021(Forthcoming).
46. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V (AWMF). AWMF S3 Leitlinie Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 - Living Guideline (Registernummer 113 - 001LG). 2022. [Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/113-001LG.html>].
47. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V (AWMF). AWMF S2e Leitlinie SARS-CoV-2 / Covid-19 Informationen und Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte (Registernummer 053 - 054). 2022. [Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-054.html>].

Versionsnummer: 1.0

Erstveröffentlichung: 05/2022

Nächste Überprüfung geplant: 05/2024

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online