

Infektiologie und Spitalhygiene  
 Leitung: Dr. med. M. Rossi

Sekretariat: evelyne.locher@luks.ch  
 Telefon 041 205 22 33

## Interne Richtlinien zur antiviralen und immunmodulatorischen Behandlung von COVID-19

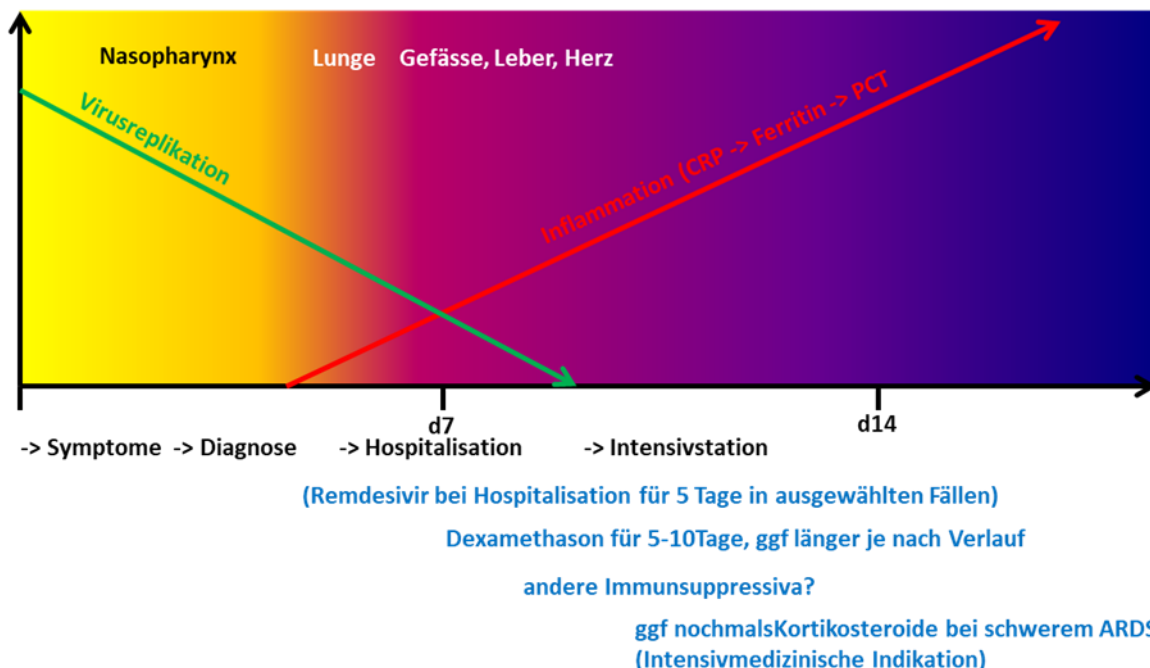
### Vorbemerkung

Weiterhin gibt es ausschliesslich Evidenz-basierte Empfehlungen für Antikoagulationen (die hier nicht behandelt werden), für low dose Glucokortikoide (Dexamethason) als immunmodulierende Behandlung sowie für Remdesivir als antivirale Substanz, wobei hier die Empfehlungen divergieren.

Die anfänglich vielversprechende Behandlung mit anti-IL-6 pathway Substanzen (Tocilizumab) scheint den Erwartungen leider nicht gerecht zu werden. Die Datenlage bezüglich Gabe von anti-IL-1 pathway Substanzen ist derzeit noch nicht ausreichend.

Die Indikation für eine Thromboseprophylaxe sollte unmittelbar nach Spitaleintritt gestellt werden. Der Entscheid bez. einer Behandlung mit Remdesivir kann im Verlauf des ersten Hospitalisationstages erfolgen, zumal das Medikament nur tagsüber bestellt werden kann (s.u.).

### Schematischer Verlauf COVID-19 mit Einordnung der Therapieoptionen



## **1. Remdesivir (Veklury®)**

Die Inhibition der Replikation von SARS-COV-2 ist *in vitro* wie in diversen Tiermodellen gut belegt. Allerdings wirkt Remdesivir naturgemäss v.a. in der replikativen Phase der Erkrankung, wenn die Patienten im Allgemeinen noch nicht schwer krank sind und der Verlauf der Erkrankung nicht abzusehen ist. Die Wirksamkeit von Remdesivir an hospitalisationsbedürftig erkrankten Patienten ist jedoch umstritten. Im diesbezüglich zitierten ACTT-1 Trial (Beigel et al NEJM 2020) konnte ein Effekt bezüglich Hospitalisationsdauer und Risiko einer Intubation, nicht aber bezüglich Mortalität bei sauerstoffpflichtigen, nicht-intubierten Patienten gezeigt werden, während bei intensivpflichtigen Patienten kein Vorteil gezeigt werden konnte.

Im Sinne einer Allokationsmassnahme darf Remdesivir in der Schweiz nur an Patienten verabreicht werden, welche nachfolgende Kriterien (gemäss BAG) erfüllen. Angesichts der oben erwähnten Datenlage und unter dem Eindruck der Empfehlung der WHO empfehlen wir Remdesivir innerhalb dieser Indikation bloss in ausgewählten Fällen, in welchen eine persistierend relevante Virusreplikation plausibel erscheint.

### **Indikationen gemäss BAG**

- Alter  $\geq$  12 Jahre
- klinisch u./o. molekular gesicherte COVID-19 Pneumonie
- Sauerstoffbedürftigkeit resp  $SpO_2 \leq 92\%$  unter RL (2x peripher oder aBGA innerhalb von 2h)
- keine mechanische Beatmung

### **Remdesivir von uns empfohlen bei**

- frühem Stadium im Krankheitsverlauf:  $<7d$ , vornehmlich ground glass Infiltrate im CT
- und
- kardiopulmonaler Risikosituation (vorbestehende strukturelle Lungen- und Herzerkrankungen)
- oder
- "Immunsuppression", welche protrahierte Virusreplikation suggeriert (z.B. B- oder T- Zell-depletierende Substanzen, Immunsuppression nach Organ- oder Stammzelltransplantation)
  - andere schwere, hospitalisierungspflichtige Manifestationen (z.B. ZNS-Symptomatik, Myokarditis) müssen individuell erörtert werden (DA Infektiologie)

### **Kontraindikationen**

- Niereninsuffizienz  $GFR < 30ml/min$
- Hepatopathie:  $ALAT > 5 ULN$  oder Hinweise auf manifeste Leberinsuffizienz

### **Medikation**

Remdesivir 200mg iv Ladedosis, dann 100mg iv 24-stündlich für 4 weitere Tage

Verabreichung: 40ml resp 20ml konzentrierter Lösung in 250ml NaCL verdünnt; Infusion über 30 – 120min.

### **Abbruchkriterien**

- Laborparameter s.o.; Therapie kann bei Normalisierung wieder aufgenommen werden
- palliative Therapie-Strategie oder Spitalentlassung

### **Anmerkungen**

- Schwangerschaftstest vor Therapiebeginn bei Frauen im gebärfähigen Alter
- eine Schwangerschaft stellt keine absolute Kontraindikation dar, es sind jedoch keine verlässlichen Daten zur Teratogenizität vorhanden.

### **Bestellung des Medikamentes**

Das Medikament kann für alle drei Standorte (LU/SU/WO) solange verfügbar und vorrätig tagsüber (Mo bis Fr, 0800 Uhr bis 1700 Uhr) über die Pharmazie (Tel 5566) bestellt werden: Am Wochenende bitte den Pikketapotheker über die Zentrale 041 205 11 11 verlangen. Gleichzeitig das ausgefüllte, unterschriebene BAG-Formular (link zum Formular) an [apotheker@luks.ch](mailto:apotheker@luks.ch) schicken.

## **2. Immunsuppressive Behandlung mit Kortikosteroiden**

Immunmodulierende Substanzen können ihre Wirkung erst mit dem Einsetzen der SARS-CoV-2 assoziierten Hyperinflammation entfalten; Einsatz von Dexamethason bei milden Verläufen oder im prophylaktischen Setting bringt nachgewiesenermassen keinen Benefit.

### **Indikation**

- Sauerstoffpflichtige COVID-19 Pneumonie
- andere relevante, hospitalisierungspflichtige Manifestationen (z.B. Myokarditis) müssen individuell erörtert werden (DA Infektiologie)

### **Kontraindikationen**

- unkontrollierte bakterielle Infektion

### **Medikation**

Dexamethason 6mg po oder iv 24-stündlich

Prednisolon 40mg po 24-stündlich

Methylprednisolon 10mg iv 6-stündlich

Dauer: für 10 Tage oder bis zur deutlichen Besserung (z.B. Spitalaustritt)

### **Anmerkungen**

- Wirksamkeit für intubierte Patienten besser belegt als für nicht-intubierte Patienten
- Zurückhaltung bei wenig erhöhten Entzündungsparametern, z.B. CRP <30, Ferritin < 500
- bei Patienten mit schwerem ARDS kann ein verlängerter oder wiederholter, höher dosierter Einsatz von Kortikosteroiden erwogen werden (nach intensivmedizinischer Indikation für ARDS-Behandlung)

## **3. Antiinflammatorische Behandlung mit Tocilizumab und anderen Immunsuppressiva**

Eine durch den Hersteller initiierte randomisiert verblindete Studie an total 452 Patient zeigte keinen Überlebensvorteil nach Behandlung mit Tocilizumab (19.7 vs 19.4%), obwohl die Beatmungs- und Hospitalisationsdauer der Überlebenden deutlich verringert wurde. In dieser Situation raten, wohl unter dem Eindruck der beträchtlichen potentiellen Toxizität (Immunsuppression), sowohl alle uns bekannten nationalen Guidelines wie auch der Hersteller selbst vom regulären Einsatz von Tocilizumab ausserhalb von Studien ab.

In Einzelfällen erlaubt Tocilizumab eine wirksame Inhibierung des COVID-19 Hyperinflammationssyndroms.

## **4. Antibakterielle und -fungale Therapie von Superinfektionen**

In der Literatur wie in persönlicher Erfahrung zeigt sich, dass bakterielle Ko- und Superinfektionen insbesondere bei nicht-intubierten Patienten mit COVID-19 Pneumonie verhältnismässig selten sind (z.B. Lansbury, J Inf 2020), dies im Gegensatz zu Patienten mit anderen Virusinfektionen wie Influenza. Auch ist anzumerken, dass ein erhöhtes Procalcitonin bei COVID-19 Patienten als Hinweis auf eine bakterielle Superinfektion untauglich ist und bei fortschreitendem COVID-19 Hyperinflammationssyndrom stark ansteigen kann.

Wir raten daher vom niederschweligen Einsatz von Antibiotika bei nicht-intubierten Patienten mit COVID-19 Pneumonie ab. Bei Patienten mit längerer Hospitalisationsdauer und begründetem Verdacht auf Ventilator-assoziierte Pneumonie oder bakterielle Sepsis sollten vor Therapiestart (nach Möglichkeit) mikrobielle Proben gewonnen und empirisch ein Antibiotikum mit erweitertem gram-negativem Spektrum (also i.e.L. Cefepime oder Piperacillin / Tazobactam) verwendet werden.

Insbesondere bei ARDS-Patienten mit laufenden oder stattgehabten immunmodulierenden Therapien wurden Fälle von fungalen Superinfektionen mit Schimmelpilzen (insbesondere *A. fumigatus*) gemeldet. Nachweis von Schimmelpilzen in respiratorischen Proben stellt daher in der Regel eine Therapieindikation dar.