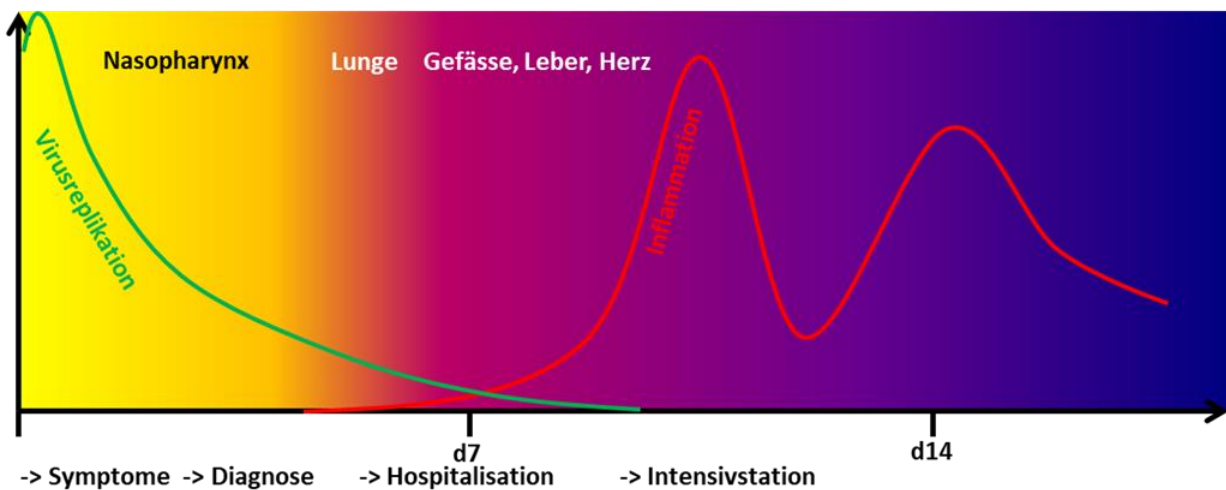


Infektiologie und Spitalhygiene  
Leitung: Dr. med. M. Rossi

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

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

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



A. Passive Immunisierung (Casirivimab/Imdevimab) bei entsprechendem Risikoprofil

B. Antiviral Remdesivir bei Hospitalisation in ausgewählten Fällen

C. Immunsuppressiv

- ① Dexamethason
- ② Tocilizumab
- ③ Methylprednisolon Methylprednisolon

## **A. Anti-SARS-COV-2 monoklonalen Antikörpern (Casirivimab/Imdevimab)**

Auf Betreiben des BAG hin steht uns eine begrenzte Anzahl Dosen der monoklonalen, neutralisierenden anti-SARS-COV-2-S Antikörpern Casirivimab/Imdevimab (Roche) zur Verfügung. Dieses Produkt entspricht einer postexpositionellen / therapeutischen passiven Immunisierung und kann bei rechtzeitiger Gabe den weiteren Verlauf der Erkrankung abmildern. In einer noch unveröffentlichten Studie von Roche mit rund 2x 2000 Patienten konnte das Eintreten des kombinierten Endpunktes Hospitalisation/Tod von 3.2 auf 1% reduziert werden (70% Risikoreduktion; number needed to treat 44). Interessant ist dieses Medikament insbesondere für immundefiziente Patienten, welche keine adequate Impfantwort aufbauen können.

Problematisch ist die Identifikation der qualifizierenden Patienten. Wir beschränken uns auf die Prüfung der Indikation und allfällige Behandlung anderweitig identifizierter Patienten.

### **Indikationen (leicht vereinfacht) gemäss BAG**

- alle vier folgenden Kriterien
  - o Alter  $\geq$  12 Jahre
  - o positiver Ag- oder PCR-Test
  - o kein Sauerstoffbedarf
  - o  $\leq$ 5d symptomatisch
- plus eines der folgenden Kriterien
  - o Immunsuppression\* gemäss Ziffer 5 Liste BAG (siehe unten)
  - o beide folgenden Kriterien
    - ungeimpft, kein COVID-19 < 6 Monate
    - irgendein Risikofaktor gemäss Liste BAG (siehe unten)
  - o beide folgenden Kriterien
    - ungeimpft, kein COVID-19 < 6 Monate
    - $\geq$  80 Jahre\*

### **Ablauf auf der Notfallstation**

- Der behandelnde Arzt (z.B. Hausarzt, Hämatologe im Hause) identifiziert potentiellen Kandidaten.
- Zuweisung an Notfallstation (in der Regel telefonisch), dabei Terminvergabe (i.d.R. vormittags).
- Die Indikation wird vom behandelnden Team auf Plausibilität geprüft.
- Anschliessend Kontaktaufnahme mit Pharmazie: 6369 Mo bis Fr 0800 bis 1700 Uhr, resp mit Pickettapotheke (über Zentrale) am Wochenende (auch 0800-1700 Uhr). Das Medikament ([Casirivimab 1200mg & Imdevimab 1200mg einmalig i.v.](#)) muss zudem im LUKIS verordnet werden (panel unter "Casirivimab und Imdevimab" aufzufinden, muss nicht angepasst werden).
- Die Infusion wird von der Pharmazie gebrauchsfertig mit montiertem Infusionsbesteck bereitgestellt und muss vom NF-Personal im Haus 28, 3. Stock Raum 03.20 (Pharmazie) abgeholt werden (linker Personallift, Zugang 3. Stock im Lift mit Badge). An Wochenenden wird ca 2h für die Herstellung benötigt.
- Für allfällige spätere Sequenzierung sollte nochmals ein Abstrich für SARS-COV-2 PCR entnommen werden; bitte mit Kommentar "bitte Probe 4 Wochen aufbewahren" im LUKIS versehen. Dies muss nicht zwingend vor Beginn der Infusion erfolgen.
- Patient muss (mündliche) Einwilligung geben (da off-label use)
- Infusion über 20-30min; anschliessend muss der Patient über 60min überwacht werden (Allergien, Anaphylaxien).
- Kurze Dokumentation an Zuweiser (kann smart text sein) mit Hinweis auf Patienteneinwilligung.

\*gemäss offizieller Indikationen-Liste der CCG SNCTF dürften immunsupprimierte Patienten aber auch Personen > 80 Jahre behandelt werden, welche nach einer Impfung oder Erkrankung nachgewiesenermassen keine SARS-COV-2 Antikörper entwickelt haben. Da eine COVID-19 Serologie (incl. anti-Spike-AK) nicht innert nützlicher Frist bereitgestellt werden kann, wird im internen Gebrauch hier bewusst auf diese Restriktion verzichtet

## Hochrisikogruppe gemäss BAG-Kriterienkatalog (wörtlich übernommen)

### 1. Bluthochdruck

- Arterielle Hypertonie mit Endorganschaden
- Therapie-resistente arterielle Hypertonie

### 2. Herz-Kreislauf-Erkrankungen

#### 2.1 Generelle Kriterien

- Patient/innen mit Dyspnoe funktionelle Klasse NYHA II–IV und NT-Pro BNP > 125pg/ml
- Patient/innen mit mindestens 2 kardiovaskulären Risikofaktoren (einer davon Diabetes oder arterielle Hypertonie)
- Vorgängiger Schlaganfall und/oder symptomatische Vaskulopathie
- Chronische Niereninsuffizienz (Stadium 3, GFR <60ml/min)

#### 2.2 Andere Kriterien

##### 2.2.1 Koronare Herzkrankheit

- Myokardinfarkt (STEMI und NSTEMI) in den letzten 12 Monaten
- Symptomatisches chronisches Koronarsyndrom trotz medizinischer Therapie

##### 2.2.2 Erkrankung der Herzklappen

- Mittelschwere oder schwere Stenose und/oder Regurgitation zusätzlich zumindestens einem generellen Kriterium aus Punkt 2 (Herz-Kreislauf-Erkrankung)
- Jeglicher chirurgischer oder perkutaner Klappenersatz zusätzlich zu mindestens einem generellen Kriterium aus Punkt 2 (Herz-Kreislauf-Erkrankung)

##### 2.2.3 Herzinsuffizienz

- Patient/innen mit Dyspnoe funktionelle Klasse NYHA II–IV oder NT-Pro BNP >125pg/ml trotzmedizinischer Therapie jeglicher LVEF (HFpEF, HFmrEF, HFrEF)
- Kardiomyopathie jeglicher Ursache
- Pulmonalarterielle Hypertonie

##### 2.2.4 Arrhythmie

- Vorhofflimmern mit einem CHA2DS2-VASc Score von mindestens 2 Punkten
- Vorgängige Schrittmachereinlage (inkl. ICD und/oder CRT Implantation) zusätzlich zu einem generellen Kriterium aus Punkt 2 (Herz-Kreislauf-Erkrankung)

##### 2.2.5 Erwachsene mit kongenitaler Herzerkrankung

- Kongenitale Herzerkrankung nach Beurteilung durch den behandelnden Kardiologen/die behandelnde Kardiologin

### 3. Diabetes

- Diabetes mellitus, mit Spätkomplikationen oder HbA1c von 8% oder mehr

### 4. Chronische Lungen- und Atemwegserkrankungen

- Chronisch Obstruktive Lungenerkrankungen GOLD Stadium II-IV
- Lungenemphysem
- Unkontrolliertes, insbesondere schweres Asthma bronchiale
- Interstitielle Lungenerkrankungen / Lungenfibrose
- Aktiver Lungenkrebs
- Pulmonalarterielle Hypertonie
- Pulmonalvaskuläre Erkrankung
- Aktive Sarkoidose
- Zystische Fibrose
- Chronische Lungeninfektionen (atypische Mykobakterien, Bronchiektasen etc.)
- Beatmete Patient/innen
- Krankheiten mit einer schwer verminderten Lungenkapazität

### 5. Erkrankungen/Therapien, die das Immunsystem schwächen

- Schwere Immunsuppression (z.B. HIV-Infektion mit einer CD4+ T-Zellzahl < 200/µl)
- Neutropenie (<1'000 Neutrophile/µl) während ≥ 1 Woche
- Lymphozytopenie (<200 Lymphozyten/µl)
- Hereditäre Immundefekte
- Einnahme von Medikamenten, die die Immunabwehr unterdrücken (wie z. B. Langzeit Einnahme von Glukokortikoiden (Prednisolon-Äquivalent > 20 mg/Tag), monoklonalen Antikörpern, Zytostatika, Biologika etc.)
- Aggressive Lymphome (alle Entitäten)
- Akute Lymphatische Leukämie
- Akute Myeloische Leukämie
- Akute Promyelozytenleukämie
- T-Prolymphozytenleukämie
- Primäre Lymphome des zentralen Nervensystems
- Stammzelltransplantation
- Amyloidose (Leichtketten (AL)- Amyloidose)
- Chronische Lymphatische Leukämie
- Multiples Myelom
- Sichelzellerkrankheit
- Knochenmarkstransplantation
- Organtransplantation
- Personen auf einer Warteliste für Transplantationen

### 6. Krebs

- Nur wenn die Therapie zu einem Zustand führt, der unter Punkt 5 beschrieben ist

### 7. Adipositas

- Patient/innen mit einem Body-Mass-Index (BMI) von 35 kg/m<sup>2</sup> oder mehr

### 8. Lebererkrankung

- Leberzirrhose

### 9. Nierenerkrankung

- chronische Niereninsuffizienz ab GFR < 30ml/min oder Hämodialyse / Peritonealdialyse

## **B. 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 umstritten. Im (bisher einzigen, diesbezüglich zitierbaren) 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
- 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.
- Der Entscheid bez. einer Behandlung mit Remdesivir kann im Verlauf des ersten Hospitalisationstages erfolgen, zumal das Medikament nur tagsüber bestellt werden kann (s.u.).

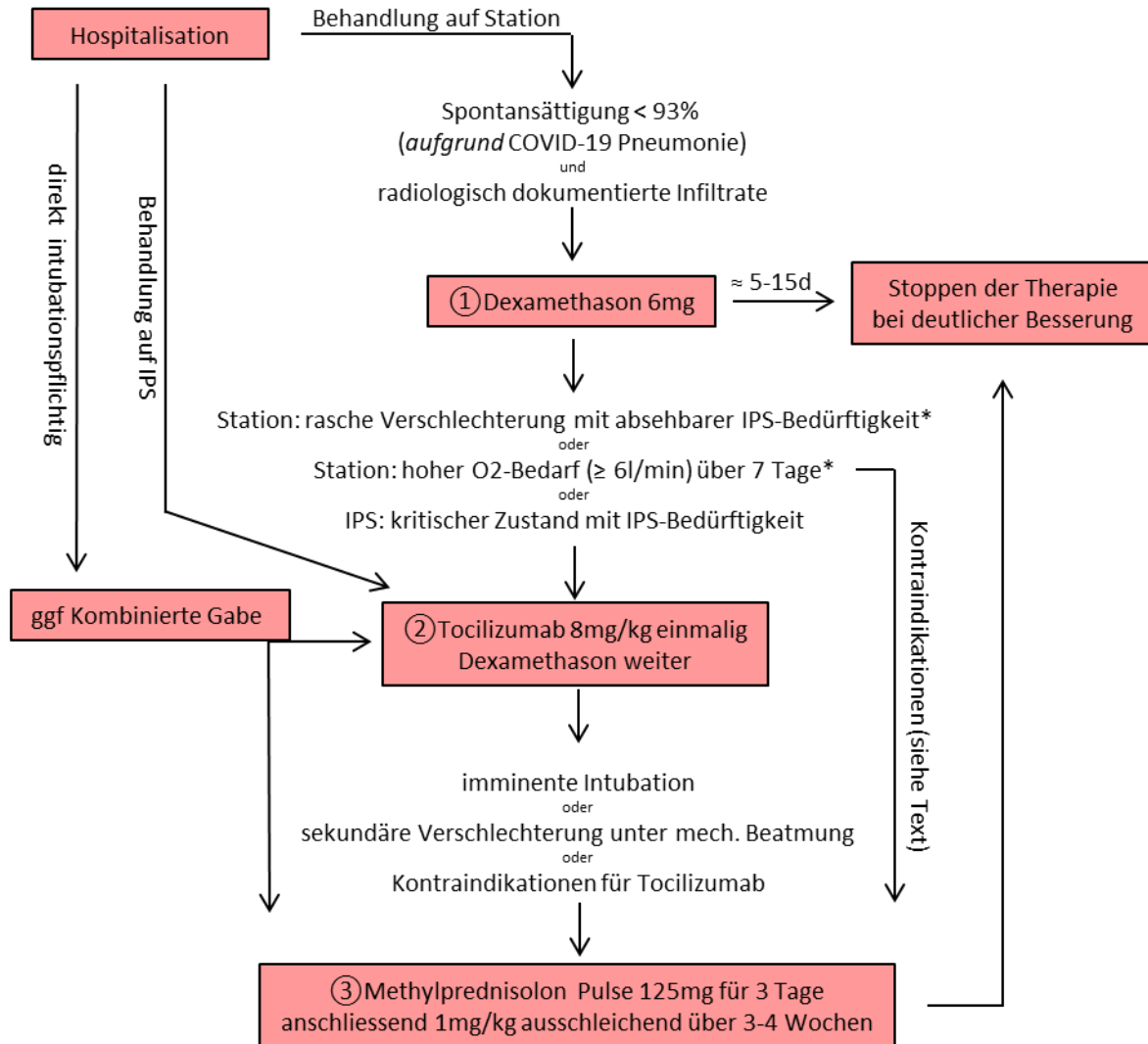
### **Bestellung des Medikamentes**

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 Pikketapothecker 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.

## C. Immunsuppressive Behandlung mit Glukokortikoiden und Tocilizumab

Unter Berücksichtigung der gegenwärtigen Datenlage (Februar 2021) und intensivmedizinischer Erfahrung mit höher dosierten Glukokortikoiden empfehlen wir **folgende Eskalationsstufen** in der Behandlung der COVID-19 assoziierten Hyperinflammation.

### Schematische Indikationen für immunsuppressive Therapien bei COVID-19



\*gedacht als Anhaltspunkte für individualisierten Entscheid, nicht als absoluter Algorithmus

#### ① Tief dosierte Glukokortikoide

##### Indikation

- Spontansättigung < 93% (aufgrund einer COVID-19 Pneumonie) und radiologisch dokumentierte Infiltrate

##### Medikation

Dexamethason 6mg po oder iv 24-stündlich

Prednisolon 40mg po 24-stündlich (z.B. bei Interaktionen von Dexamethason)

Methylprednisolon 10mg iv 6-stündlich

Dauer: bis zur deutlichen Besserung (d.h. z.B. Unabhängigkeit von Sauerstoff), meist 5-15d

### **Bemerkungen zur Dauer der Glukokortikoid-Therapie**

- Sinn der Therapie ist eine Dämpfung der COVID-19-induzierten Hyperinflammation und der damit verbundenen Endorganschädigung (Evidenz: Lunge). Es gilt: so viel als nötig, so wenig wie möglich.
- Die "Recovery-Dauer" von 10 Tagen ist ein willkürlicher Richtwert. Ein zu frühes Stoppen führt meist zu einer prompten Verschlechterung der Entzündungsparameter und oft auch der klinischen Zeichen.
- Bei schwerer Hyperinflammation und höheren Steroiddosen (s.u.) ist oftmals ein Ausschleichen der Steroiddosis über 3-4 Wochen angebracht.
- Selten tritt mit / im Anschluss an eine COVID-19 Pneumonie eine assoziierte organisierende Pneumonie (Leitbefund: wandernde Infiltrate im CT) auf, welche länger andauernde Glukokortikoid-Therapien benötigt (3-6 Monate)
- Bei Glukokortikoid-Therapie von > 20 Tagen ist eine Pneumozystis-Prophylaxe ([Nopil forte 1 Tabl Mo, Mi, Fr](#)) zu erwägen.

## **② Tocilizumab**

### **Indikationen (als Anhaltspunkte für individualisierten Entscheid zu verstehen)**

- kritischer Zustand mit IPS-Bedürftigkeit *oder*
- rasche Verschlechterung mit absehbarer IPS-Bedürftigkeit (Bettenstation) *oder*
- anhaltend hoher Sauerstoffbedarf über 7 Tage trotz tief dosierter Glukokortikoiden (unter Gesichtsmaske  $\geq 6l/min$ )

### **Medikation**

[Actemra 8mg/kgKG gerundet auf Kombination Ampullen à 400mg, 200mg, 80mg einmalig, max 800mg](#)  
[Prämedikation mit Tavegyl 2mg iv ca 15min vorher](#)

### **Zusätzliche Labor-Diagnostik und Monitoring**

- Serologien HIV, HBV, HCV vor Beginn (muss nicht abgewartet werden)
- IL-6 einmalig ( $> 30\mu g/L$ )

### **Kontraindikationen**

- bekannte Hypersensitivität auf Actemra
- bestehende Therapie mit Actemra

### **Vorsicht angezeigt bei**

bei folgenden Zuständen ist die Indikation sehr gut zu prüfen (relative Kontraindikationen)

- massive Immunsuppression, z.B.:
  - o Organ- oder Stamm-Zell-Tpl
  - o Chemotherapien +/- biologicals im Verlauf des letzten Monats
  - o Explizite Ausnahmen: Glukokortikoide, MTX  $< 20mg/w$ , Leflunomid  $< 20mg/d$ , behandelte HIV-Infektion
- bekannte Erkrankungen
  - o primäre Immundefizienz
  - o unkontrollierte bakterielle Infektion
  - o aktive Divertikulitis oder St. n.  $> 1$  Divertikulitis-Episoden
  - o aktive maligne Erkrankung
  - o höhergradige Lebererkrankung ( $> Child-Pugh A$ )
- Laborparameter
  - o Neutrophile Granulozyten  $< 1.0 G/L$  oder Thrombozyten  $< 50 G/L$
  - o ALAT/ASAT  $> 5 ULN$

### **Bemerkungen**

- Nach Tocilizumab-Gabe sind CRP, BSR und IL-6 als Entzündungsparameter für mind. 4 Wochen nicht mehr verlässlich. Neutrophilenzahl und Procalcitonin sind weniger betroffen.
- Bei Patienten ohne labormedizinischen Zeichen einer Hyperinflammation (z.B. IL-6  $< 30\mu g/L$ , CRP  $< 75mg/L$ ) ist die Indikation für Tocilizumab nicht gegeben

- Tocilizumab blockiert den IL-6-Rezeptor: nach der Gabe steigt IL-6 regelhaft rapide an, um dann markant abzufallen.
- Quantiferon-Test halten wir für nicht notwendig, da dieser meist in der Hyperinflammation meist nicht beurteilbar ist und das Tbc-Reaktivierung-Risiko nach einmaliger Tocilizumab-Gabe als gering eingeschätzt werden kann
- Es handelt sich um "off label use". Der Patient muss daher im Rahmen der situativ gegebenen Möglichkeiten über die Gabe und deren Risiken (i.e.L. Immunsuppression für ca 4 Wochen) informiert werden.

### ③ Hoch dosierte Glukokortikoide

#### Indikation

- rasch progrediente kritische Erkrankung mit imminenter Intubation (in Kombination mit Tocilizumab) *oder*
- sekundäre Hyperinflammations-bedingte Verschlechterung unter mechanischer Beatmung *oder*
- Kontraindikation für Tocilizumab (und entsprechende Indikationen)

#### Kontraindikationen

- unkontrollierte bakterielle Infektion

#### Medikation

Methylprednisolon 125mg für 3 Tage, gefolgt von 1mg/kg in ausschleichender Dosierung

#### Bemerkungen

- vgl. Anmerkungen zur Dauer der Therapie oben

## D. 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 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*) vermeldet. Nachweis von Schimmelpilzen in respiratorischen Proben stellt daher in der Regel eine Therapieindikation dar.