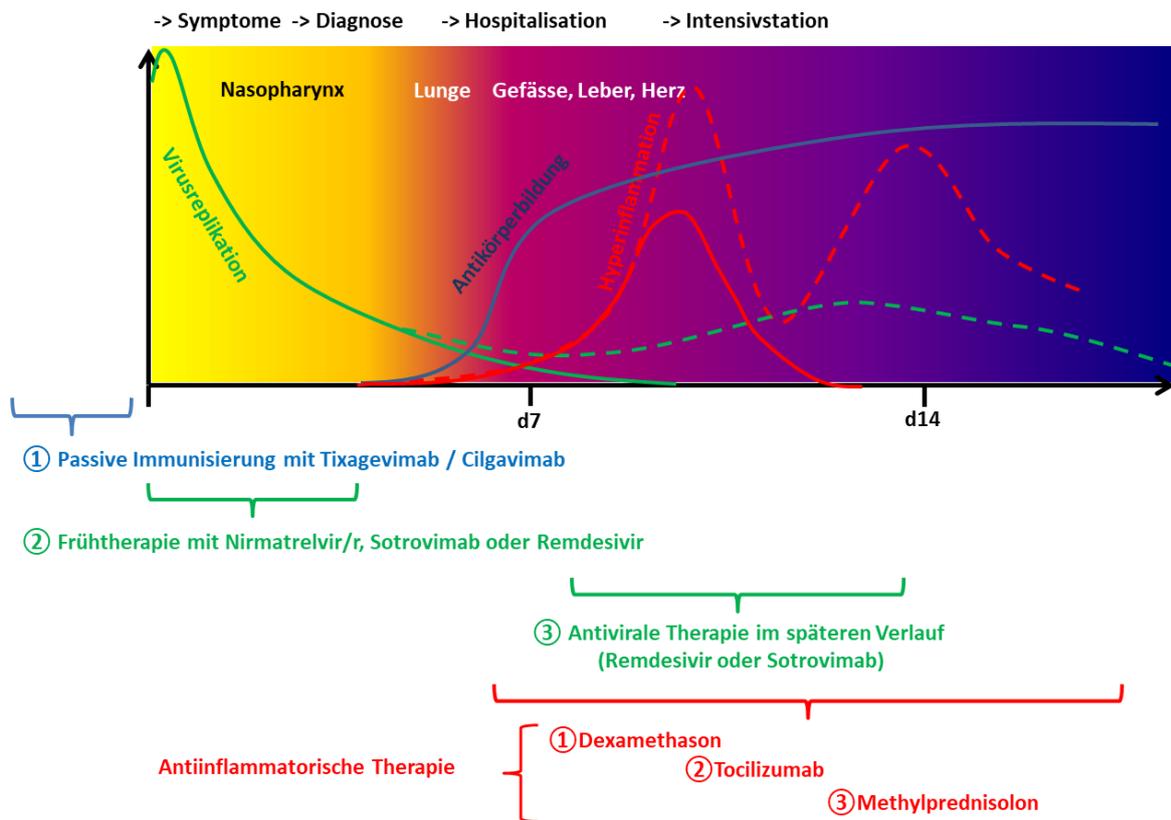


Interne Richtlinien zur antiviralen und immunmodulatorischen Behandlung von COVID-19 bei Personen ≥ 16 Jahre

Schematische Einordnung der Therapieoptionen



Behandlungen mit Antikörpern und kleinmolekularen Wirkstoffen gegen SARS-CoV-2

Gemäss den BAG-gestützten Empfehlungen der SSI sollten in der aktuellen Situation, welche sich durch hohe Seropositivität in der Gesamtbevölkerung, verhältnismässig wenig virulenten zirkulierenden Varianten und beschränkter Verfügbarkeit von Medikamenten-Dosen auszeichnet, bloss Patienten mit schwer eingeschränkter (humoralen) Immunität und aktuellem Nachweis insuffizienter Antikörperbildung mit antiviralen Substanzen behandelt resp. immunisiert werden. Die Prophylaxe (passive Immunisierung) ist dabei dem Produkt Evusheld® vorbehalten, während im frühen Verlauf der Erkrankung je nach Kontraindikationen die Produkte Paxlovid®, Xevudy® sowie Veklury® zur Verfügung stehen. Eine simultane Behandlung mit einem Antikörper und einem kleinmolekularen Inhibitor ist gegenwärtig nicht vorgesehen.

Schwere Immundefizienz bez. humoraler Immunantwort¹ (gemäss BAG 05/22)

- HIV mit CD4 Zellzahl <200/ul
- Hereditäre Immundefizienzen
- Behandlung mit monoklonalen Anti-CD20- oder Anti-CD19-Antikörpern oder anderen B-Zell-depletierenden Therapien, Bruton-Tyrosin-Kinase-Hemmern, einschliesslich immunsuppressiver Kombinationstherapien (insbesondere bei langfristiger Anwendung von Glukokortikoiden >20mg Prednisolonequivalent/Tag)²
- Hämatologischen Malignomen (z. B. Leukämie, Lymphom, GVHD; einschliesslich autologer und allogener HSCT und CAR-T, multiples Myelom, myeloproliferative Erkrankungen) mit Neutropenie (< 1'000 Neutrophile/ μ l für \geq 1 Woche) oder unter aktiver Therapie oder nach HSCT
- Sichelzellenanämie
- Empfänger von Transplantaten fester Organe
- Dialysepatienten³

Unsere Kommentare dazu:

¹ BAG / SSI empfehlen, diese Patienten mit «hoher Priorität» zu berücksichtigen. Es wird jedoch explizit eingeräumt, dass im Rahmen interdisziplinärer Einzelentscheide auch andere Patienten mit nachweislich erhöhtem Risiko für einen schweren COVID-19 Verlauf behandelt werden können (z.B. Schwangerschaft & Risikofaktoren; ungeimpfte / ungenesene Personen > 80 Jahre).

² Die Kategorie «Krebspatient unter Chemotherapie» ist in der aktuellen (05/22) SSI-Empfehlung nicht mehr enthalten. Die Formulierung «immunsuppressive Kombinationstherapie» lässt allerdings Interpretationsspielraum.

³ Dialyse-Patienten werden offiziell ebenfalls nicht mehr berücksichtigt, sind aber in unserer Erfahrung oftmals humoral schwer immundefizient. Angesichts des geforderten negativen anti-Spike-Tests scheint es uns nicht unverhältnismässig, Dialysepatienten hier prinzipiell zu berücksichtigen.

① Passive Impfung mit Evusheld® (Tixagevimab / Cilgavimab)

Indikation für Evusheld®

- Beide Kriterien:
 - o schwere Immundefizienz gemäss BAG / SSI (siehe oben)
 - o eines von beiden:
 - Insuffiziente anti-Spike-IgG nach mind. 3 Dosen eines RNA-Impfstoffes^{1,2}
 - oder
 - allogene HCT, CAR-T- oder anti-B-Zell-Therapien innerhalb der letzten 3 Monate

Ablauf

- Die Indikation und Gabe von Evusheld® wird durch den behandelnden (immunsupprimierenden) Arzt gewährleistet (in den jeweiligen Ambulatorien)
- Bestellung des Präparates über Pharmazie.
- **Getrennte i.m. Injektion (a.e. gluteal links und rechts) von 300mg Tixagevimab und 300mg Cilgavimab (d.h. je zwei Ampullen à 1.5ml) alle 6 Monate**
- Der Inhalt von zwei Ampullen kann direkt in eine 4ml-Spritze aufgezogen werden, i.m. Applikation mit der gelben Nadel.
- anschliessend muss der Patient über 30min überwacht werden (Allergien, Anaphylaxien)

② Behandlung im frühen Krankheitsverlauf

Der orale kleinmolekulare Inhibitor Paxlovid® (Nirmatrelvir / Ritonavir), der SARS-CoV-2-Spike-Antikörper Xevudy® (Sotrovimab) sowie der nur intravenös verabreichbare Inhibitor Xavudy® (Remdesivir) werden als Therapieoptionen in absteigender Präferenz empfohlen, wobei die Differentialindikation durch die Kontraindikationen der einzelnen Substanzen bedingt wird:

Indikation für Frühbehandlung

- alle der folgenden Kriterien
 - o schwere Immundefizienz gemäss BAG / SSI (siehe oben)
 - o insuffiziente anti-Spike-IgG^{1,3}
 - o mildes COVID-19, vorzugsweise innerhalb von 5 Tagen nach Auftreten der Symptome⁴

Medikation & Differentialindikation (vgl. Entscheidungsbaum unten)

1. Wahl: Paxlovid® 3 Tabletten (2 Tabl à 150mg Nirmatrelvir & 1 Tabl à 100mg Ritonavir gleichzeitig) po 12-stündlich für 5 Tage

Kontraindikationen

- Niereninsuffizienz < GFR 30ml/min (30-60ml/min: halbe Dosis Nirmatrelvir, also 1 Tabl à 150mg)
- Leberinsuffizienz CHILD C
- Medikamenteninteraktionen (über CYP 3A4), vgl. <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>

2. Wahl: Xevudy® 1g iv einmalig⁵

Kontraindikationen

- Anaphylaxie auf vorhergehende Gaben monoklonaler Antikörpern

3. Wahl⁶: Veklury® 200mg iv erster Tag, dann 100mg iv 24-stündlich Tag 2 und 3⁷

Kontraindikationen:

- Niereninsuffizienz < GFR 30ml/min (30-60ml/min: halbe Dosis)
- Leberinsuffizienz CHILD C oder ALAT > 5x ULN

Ablauf

Gegenwärtig kann Paxlovid® wie Xevudy® noch nicht über die üblichen Kanäle (Apotheken, dispensierende Ärzte) abgegeben werden. Deswegen Abwicklung über Notfallstationen LUKS:

- Der behandelnde Arzt (z.B. Onkologe, Hämatologe, Hausarzt) identifiziert Kandidaten
- Zuweisung an Notfallstation (in der Regel telefonisch), dabei Terminvergabe (i.d.R. vormittags).
- Die Indikation / Kontraindikation wird vom behandelnden Team auf Plausibilität geprüft.
- Wenn nicht bereits vorliegend wird ein SARS-CoV-2-Antikörper-Schnelltest abgenommen. Das Resultat liegt innerhalb max 2 Stunden vor.
- Abgabe der Paxlovid®-Tabletten resp iv Gabe von Xevudy®
- Lagerbestände finden sich auf den Notfallstationen. Wenn kein Material vorhanden, bitte via SAP bestellen (bei Problemen Tel 5554 Mo bis Fr 0800 bis 1700 Uhr, resp mit Pikettapotheker (über Zentrale) am Wochenende (0800 bis 1700 Uhr).

Anmerkungen

¹ In den BAG / SSI – Empfehlungen ist kein konkreter cut-off erwähnt. Gemäss Daten aus Neutralisations-Assays kann der cut-off für einen «suffizienten» Antikörpertiter bei 264 BAU/ml (= **ungefähr 300 U/ml** in unserem Roche-ELISA) angesetzt werden.

² Wenn eine sich bessernde Immunitätslage vermutet wird (z.B. nach Beendigung einer Lymphomtherapie) sollte erst eine 4. aktive Impfdosis erwogen werden.

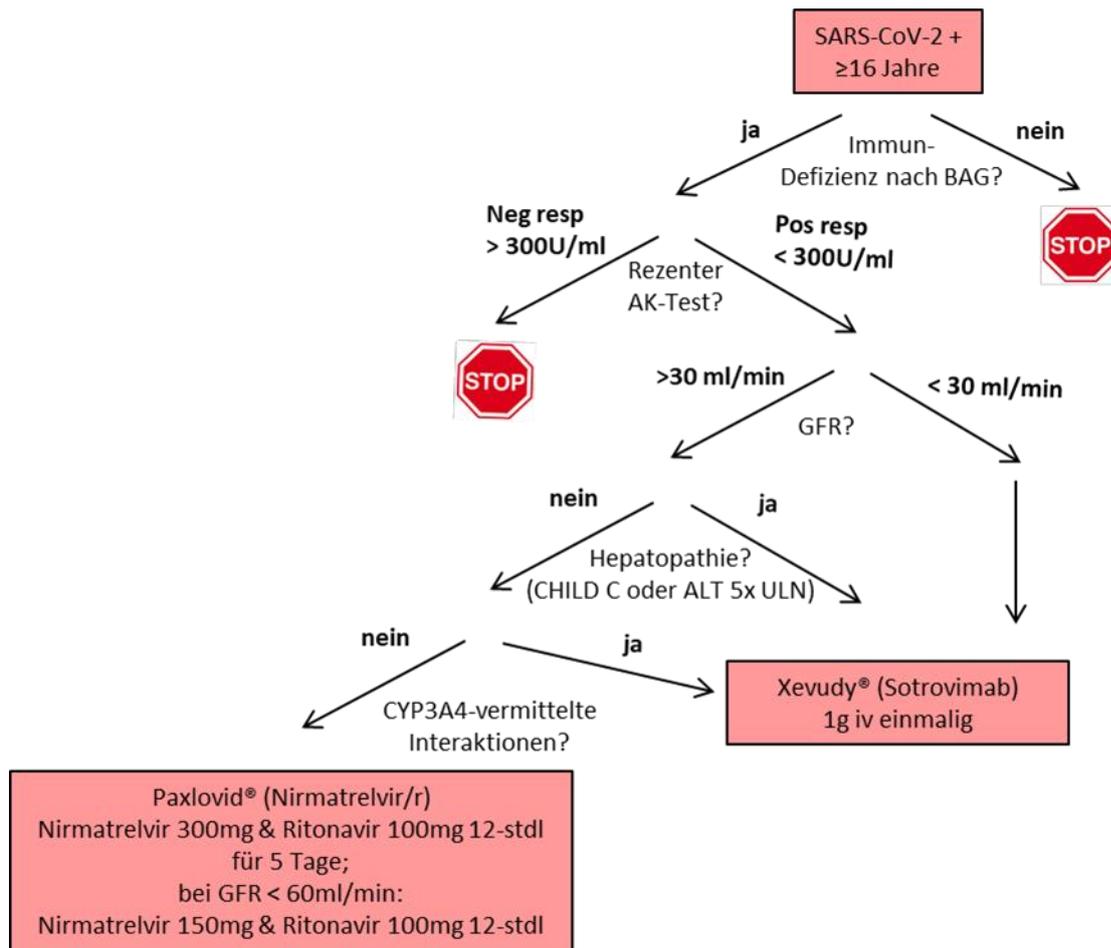
³ Bereits vorliegende Impftiterkontrollen nach letzter Impfdosis können verwendet werden. Wenn kein Antikörpertiter vorliegt, kann auf der Notfallstation ein anti-S-ELISA oder auch ein lateral flow Test durchgeführt werden (beides im EPIC als SARS-CoV-2-Antikörper-Schnelltest zu verordnen). Eine laufende (d.h. < 3 Monate) B-Zell-depletierende Therapie, CAR-T Behandlung oder allogene HCT «zählen» als negativen Antikörpertest

⁴ Im Gegensatz zu früheren Versionen definiert die BAG/SSI 05/22 Empfehlungen «mildes COVID» nicht mehr weiter (hinsichtlich des Nicht-Vorliegens eines Infiltrates, des Sauerstoffbedarfs oder einer strikten Symptombdauer). Es besteht also mehr Entscheidungsfreiheit bezüglich der Behandlung von Patienten mit protrahierter SARS-CoV-2 Replikation.

⁵ Zubereitung des Präparats gemäss Wegleitung Pharmazie: Verdünnung in 100ml NaCl 0.9%, Verabreichung über 30min (240ml/h) über ein 0.2µm Filterbesteck; Infusion über 20-30min, anschliessend muss der Patient mind 30min überwacht werden.

⁶ Da Xevudy® kaum Kontraindikationen kennt und nicht regelmässig in Kombination mit Veklury® gegeben werden soll, erübrigt sich diese Option nahezu.

⁷ Verabreichung: 40ml resp 20ml konzentrierter Lösung in 250ml NaCl verdünnt; Infusion über 30 – 120min.



Flussdiagramm Indikationen antivirale Frühtherapie von COVID-19

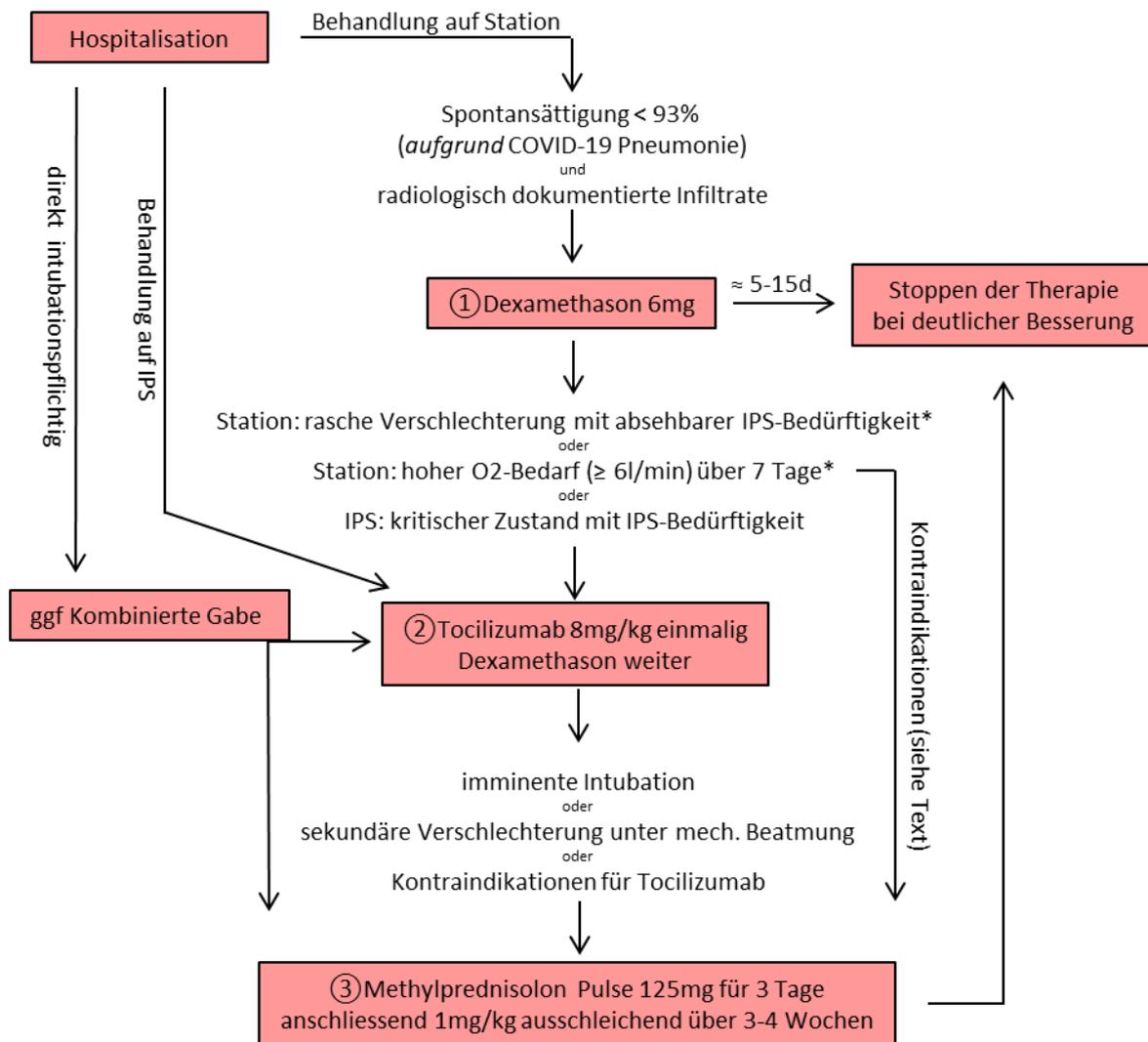
③ Therapien für stationäre Patienten und atypische Situationen

Für stationäre Patienten mit COVID-19 Pneumonie (ohne mechanische Beatmung) besteht weiterhin die BAG/SSI-unterstützte Möglichkeit einer Behandlung mit Xevudy® (über 5 Tage) unabhängig vom Immunstatus. Allerdings spielt bei immunkompetenten Patienten mit schwerem COVID-19 Verlauf persistierende Virusreplikation gegenüber der hyperinflammatorischen Immunreaktion eine untergeordnete Rolle, sodass - wie in diversen Studien gezeigt - der Verlauf der Erkrankung durch Gabe von Veklury® kaum beeinflusst wird. Demgegenüber kann der (wiederholte) Einsatz von Veklury® (+/- Xevudy®) bei immunsupprimierten Patienten mit persistierender Virusreplikation im späteren Verlauf der Erkrankung durchaus Sinn machen, wobei diese Indikationen individualisiert u.U. unter Einbezug des infektiologischen Konsiliardienstes gestellt werden sollten.

Immunsuppressive Behandlung mit Glukokortikoiden und Tocilizumab

Unter Berücksichtigung der gegenwärtigen Datenlage 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.
- In der Schwangerschaft ist aufgrund der geringeren Plazentagängigkeit Prednisolon vorzuziehen (Ausnahme: Spätschwangerschaft, Lungenreifungsinduktion)

② Actemra® (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 < 30ug/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 sollte daher im Rahmen der situativ gegebenen Möglichkeiten über die Gabe und deren Risiken (i.e.L. Immunsuppression für ca 4 Wochen) informiert werden.

③ Höher 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.

Änderungsverlauf

Version:	Geändert:	Datum:	Beschreibung der Änderung:
18	Ph. Kaiser	02.12.2021	Erweiterung Indikation Casirivimab / Imdevimab
19	Ph. Kaiser	28.12.2021	Ersatz von C/I durch Sotrovimab für ambulante Pat.
20	Ph. Kaiser	21.1.2022	Flow-Chart angepasst Cut-off S-Ak auf 300 U/ml erhöht (Elecsys) Prednisolon statt Dexa in Schwangerschaft
21	Ph. Kaiser	8.2.2022	Einsatz von Casirivimab / Imdevimab nur noch für Einzelfälle
22	Ph. Kaiser	7.3.2022	Casirivimab / Imdevimab gestrichen
23	Ph. Kaiser	28.3.2022	Sotrovimab in erhöhter Dosierung nur noch bei bestimmten immunsupprimierten Patienten empfohlen Remdesivir bei immunsupprimierten Patienten mit Pneumonie empfohlen
24	Ph. Kaiser	7.4.2022	Dialysepatienten unter Kriterien für Sotrovimab aufgenommen
25	Ph. Kaiser	17.5.2022	Einführungstexte und -graphiken angepasst Definition «relevante Immunsuppression» gemäss BAG/SSI 05/22 Einführung von Evusheld® Kapitel Veklury® neu formuliert, Indikationen geschärft Kapitel immunsuppressive Therapie unverändert
26	Ph. Kaiser	24.5.2022	Einführungsgraphiken angepasst Neu Paxlovid® Neuformulierung Antikörper- resp antivirale Therapie, aufgeteilt in 1. Prophylaxe, 2. Frühtherapie, 3. Stationäre Therapie.