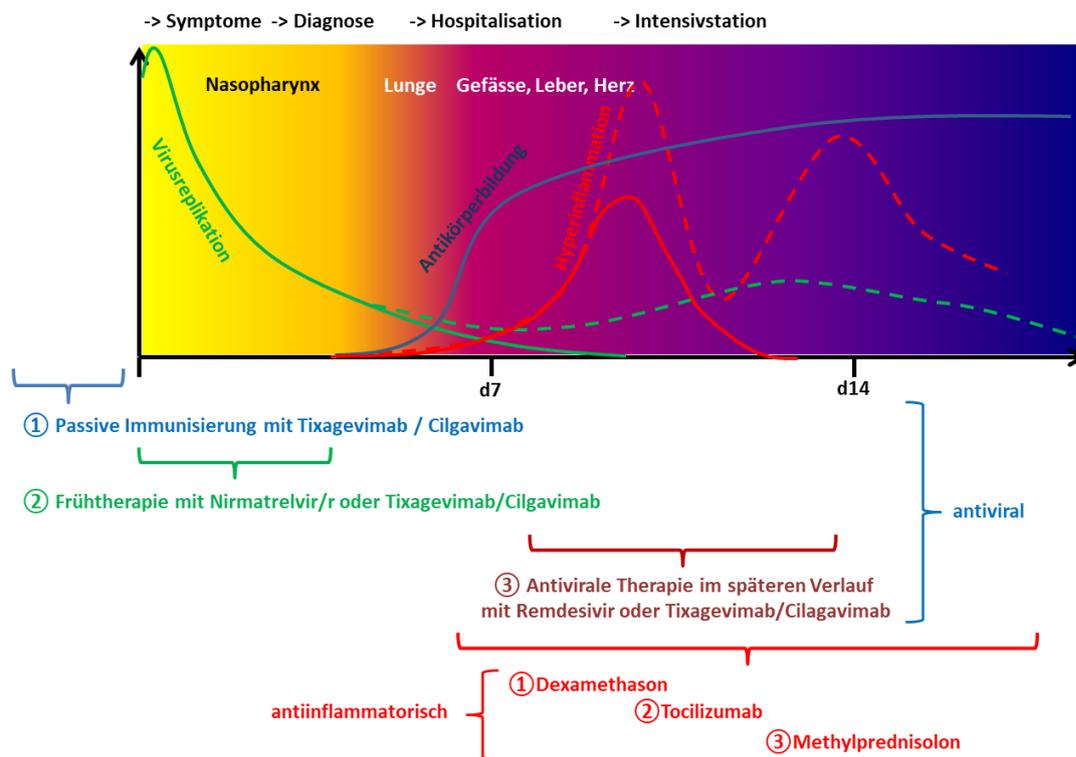


Interne Richtlinien zur antiviralen und immunmodulatorischen Behandlung von COVID-19 bei Personen ≥ 16 Jahre

Schematische Einordnung der Therapieoptionen



Behandlungen mit Antikörpern und kleinmolekularen Wirkstoffen (①, ② und ③)

① Prophylaktische passive Immunisierung mit Evusheld® (Tixagevimab / Cilgavimab)

Betrifft: Ambulatorien (nicht auf Notfallstation!)

Indikation für Evusheld®

- Beide Kriterien:
 - schwere Immundefizienz gemäss BAG / SSI (siehe unten)
 - eines von beiden:
 - SARS-CoV-2-S-IgG < 300 U/L nach mind. 3 Dosen eines RNA-Impfstoffes
 - oder
 - allogene HCT, CAR-T- oder anti-B-Zell-Therapien innerhalb der letzten 3 Monate

Praktischer Ablauf im Ambulatorium

- Die Indikation und Gabe von Evusheld® (Tixagevimab / Cilgavimab) wird durch den behandelnden (immunsupprimierenden) Arzt gewährleistet (in den jeweiligen Ambulatorien)
- Bestellung des Präparates über Pharmazie.
- laut Label soll Evusheld® i.m. appliziert werden:
 - o **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
 - o Der Inhalt von zwei Ampullen kann direkt in eine 4ml-Spritze aufgezogen werden, i.m. Applikation mit der gelben Nadel.
 - o anschliessend muss der Patient über 30min überwacht werden (Allergien, Anaphylaxien)
- Im Falle einer Kontraindikation für i.m. Applikation (z.B. Antikoagulation) auch i.v. Gabe vertretbar:
 - o **Je 300mg Tixagevimab und 300mg Cilgavimab zusammen in 100ml NaCl 0.9% verdünnen; Gabe über 30min durch einen 0.2µm Filter**, Nachspülen mit 50ml NaCl 0.9% (Zubereitung und Gabe analog Merkblatt «Antikörpertherapie mit Sotrovimab»)
 - o anschliessend mind. 30min überwachen

Definition schwere humorale Immundefizienz (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)
- Hämatologischen Malignomen (z. B. Leukämie, Lymphom, GVHD; einschliesslich autologer und allogener HSCT und CAR-T, multiples Myelom, myeloproliferative Erkrankungen) mit Neutropenie (< 1'000 Neutrophile/µl für ≥ 1 Woche) oder unter aktiver Therapie oder nach HSCT
- Sichelzellenanämie
- Empfänger von Transplantaten fester Organe
- Dialysepatienten

② Behandlung im frühen Krankheitsverlauf

Betrifft: Notfallstation oder Bettenstation bei nosokomialen Fällen

Indikation für **prioritäre** Frühbehandlung gemäss SSI / BAG

- alle der folgenden Kriterien
 - o schwere Immundefizienz gemäss BAG / SSI (siehe oben)
 - o SARS-CoV-2-S-IgG < 300 U/L
 - o mildes COVID-19, vorzugsweise innerhalb von 5 Tagen nach Auftreten der Symptome

Erweiterte Indikation

Gemäss der Verlautbarung von BAG / SSI vom 13.7.2022 müssen die oben aufgeführten Kriterien für die Frühbehandlung mit **Paxlovid** nicht mehr strikt eingehalten werden. Somit können auch andere Patienten mit mässig erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf behandelt werden, z.B.:

- ungeimpfte / ungenesene ältere Patienten
- geimpfte Hochrisikopatienten ungeachtet des SARS-CoV-2-IgG Titers
- immunsupprimierte Patienten unter Evusheld®

Praktische Bemerkung für Indikationsstellung

Für Paxlovid®

- In der aktuellen Situation mit rel. hoher Inzidenz, hoher Grundimmunität in der Population, meist sehr milden Verläufen aber erratisch auftretenden Fällen schwerer Pneumonien ist ein sinnvoller Einsatz von Frühtherapien tatsächlich schwierig (number needed to treat sehr hoch!). Patienten, welche für

prioritäre Frühbehandlung qualifizieren, sollten jedenfalls auch so behandelt werden. Unseres Erachtens sollten insbesondere nosokomiale Patienten, welche oftmals mehrere Risikofaktoren haben, niederschwellig mit Paxlovid behandelt werden, sofern keine Kontraindikationen bestehen. Bezüglich der Indikationsstellung für ambulante Patienten besteht ein Ermessensspielraum, der auch ausgenutzt werden darf.

Für Antikörpertherapie (Evusheld®, Xevudy®)

- Gabe von Antikörpern ist nur bei negativer oder insuffizienten anti-Spike Serologie sinnvoll (<300BAU/ml).
- Immunsupprimierte Patienten sollten **in den Ambulatorien ihre Titer nach aktiver Impfung kontrolliert** bekommen und **ggf prophylaktisch mit Evusheld®** versorgt werden.
- Liegen keine vorgängigen Angaben vor, kann bei Hochrisikopatienten auf der Notfallstation ein anti-SARS-CoV-2-Ak Schnelltest (nur qualitative Aussage) angefordert werden.
- Patienten mit prioritärer Indikation für Frühbehandlung dürfen mit Paxlovid® und Evusheld® gleichzeitig behandelt werden.

Medikation & Differentialindikation

1. Wahl: Paxlovid® (Nirmatrelvir / Ritonavir)

Dosierung nach Nierenfunktion:

- eGFR > 60ml/min: 2 Tabl Nirmatrelvir 150mg & 1 Tabl Ritonavir 100mg gleichzeitig po 12-stündlich für 5d
- eGFR 30 – 60ml/min: 1 Tabl Nirmatrelvir 150mg & 1 Tabl Ritonavir 100mg gleichzeitig po 12-stündlich für 5d
- eGFR < 30ml/min: Tag 1: 2 Tabl Nirmatrelvir 150mg & 1 Tabl Ritonavir 100mg einmalig; Tag 2-5: 1 Tabl Nirmatrelvir & 1 Tabl Ritonavir 100mg einmalig
- Dialyse: > 40kg: gleich wie eGFR < 30 ml/min
< 40kg: Tag 1: 1 Tabl Nirmatrelvir 150mg & 1 Tabl Ritonavir 100mg; Tag 3 und Tag 5: 1 Tabl Nirmatrelvir 150mg & 1 Tabl Ritonavir 100mg

Kontraindikationen

- Leberinsuffizienz CHILD C
- Niereninsuffizienz GFR < 30 ml/min: relative Kontraindikation da off-label Dosierungen. Unseres Erachtens kann und soll Paxlovid auch bei terminaler Niereninsuffizienz angewendet werden, sofern keine gefährlichen Medikamenteninteraktionen bestehen.
- Medikamenteninteraktionen (über CYP 3A4), vgl. <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>

2. Wahl (stationärer Bereich): Veklury® 200mg initial, dann 100mg 24-stündlich für 2 weitere Tage (Kontraindikationen siehe unten)

3. Wahl (wenn KI zu Paxlovid): Evusheld® 300mg + 300mg iv einmalig
Xevudy® (Sotrovimab 1g iv einmalig) soll nur noch eingesetzt werden, wenn Evusheld® nicht verfügbar ist.

Praktischer Ablauf Frühtherapie mit Xevudy® auf der Notfallstation

Evusheld® kann weiterhin nur über designierte Zentren appliziert werden. Zwischenzeitlich sollte Paxlovid® auch in den öffentlichen Apotheken und über selbstdispensierende Hausärzte erhältlich sei (in Luzern: tatsächlich nur in St. Anna Apotheke zusch Bürozeiten).

- 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 keine Antikörperbestimmung vorliegt, können notfallmässig SARS-CoV-2 S-Antikörper bestimmt werden.

- Iv oder i.m. Gabe von Evusheld®: siehe oben
- 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).

③ Antivirale Therapien für Patienten mit COVID-19 Pneumonie (oder anderen schwereren Verlaufsformen)

Betrifft: Bettenstationen

Anmerkung:

Die Kosten für antivirale Therapie werden vom BAG resp. den Krankenkassen für die oben genannten Indikationen (prophylaktisch, Frühtherapie) sowie für Patienten mit Pneumonie (Veklury® für 5 Tage) übernommen. Andere Indikationen sowie die gleichzeitige Gabe von Veklury® (Remdesivir) und Xevudy® ist nicht vorgesehen, macht aber unter bestimmten Umständen Sinn.

Behandlung mit Veklury® (Remdesivir)

Indikation für Veklury® gemäss BAG:

Alle drei Kriterien:

- klinisch und molekular gesicherte COVID-19 Pneumonie
- keine mechanische Beatmung

Veklury® von uns empfohlen:

- COVID-19 Pneumonie im frühen Verlauf (bis Tag 7 der Symptomatik)
- immunsupprimierte Patienten mit COVID-19 Pneumonie ungeachtet der Symptomdauer
- ZNS-Symptomatik in der Frühphase

Kontraindikationen

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

Medikation

Veklury® 200mg iv Ladedosis, dann 100mg iv 24-stündlich für 4 (-9) weitere Tage

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

Zusätzliche Behandlung mit Antikörpern

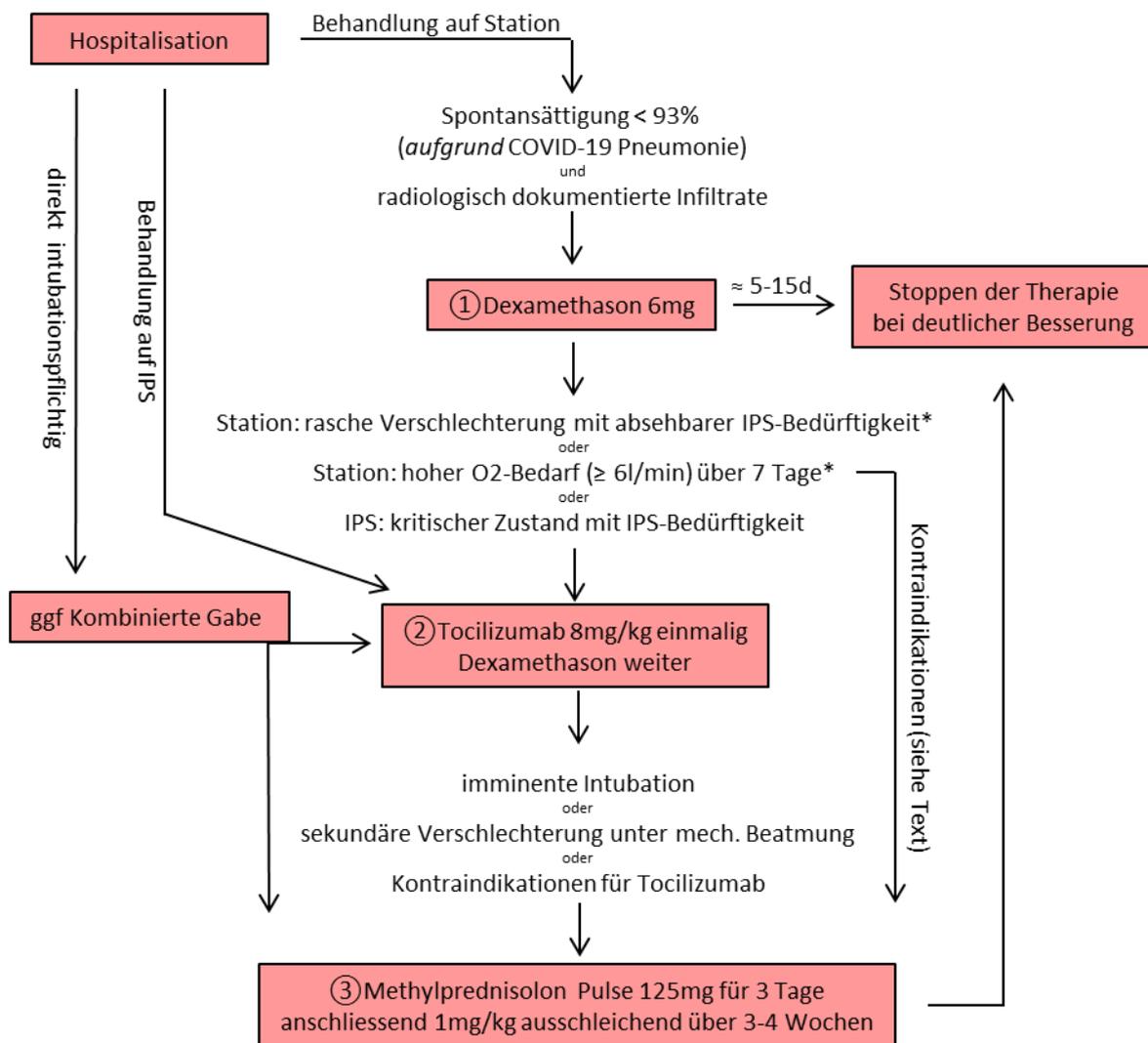
Patienten mit COVID-Pneumonie und negativer oder insuffizienter Serologie (also ungeimpfte, ungenesene oder humoral immundefiziente Patienten) sollten zusätzlich mit [Evusheld® 300 & 300mg iv](#) oder [Xevudy 1g iv](#) behandelt werden. Ein infektiologisches Konsil wird empfohlen.

Immunsuppressive Behandlung mit Glukokortikoiden und Tocilizumab (①, ② und ③)

Betreff: Betten- und Intensivstation

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.
- 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 ($> 30\mu g/L$)

Vorsicht angezeigt bei

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

- massive Immunsuppression, z.B.:
 - o Organ- oder Stamm-Zell-Tpl
 - o Chemotherapien +/- biologicals im Verlauf des letzten Monats
- 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 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.
27	Ph. Kaiser	23.6.2022	i.v. Evusheld®
28	Ph. Kaiser	27.6.2022	Kürzung und Layout für bessere Lesbarkeit Abschnitt Antivirale Therapie im späteren Verlauf neu formuliert.
29	Ph. Kaiser	13.7.2022	Indikationslockerung Paxlovid® Nieren-adaptierte Dosierung Paxlovid®
30	Ph. Kaiser	15.9.2022	Paxlovid als Frühtherapie der 1. Wahl betont Kombinationsbehandlung Remdesivir / Evusheld oder Paxlovid / Evusheld in ausgewählten Situationen