

## Interne Richtlinien zur antiviralen und immunmodulatorischen Behandlung von COVID-19 bei Personen $\geq 16$ Jahre

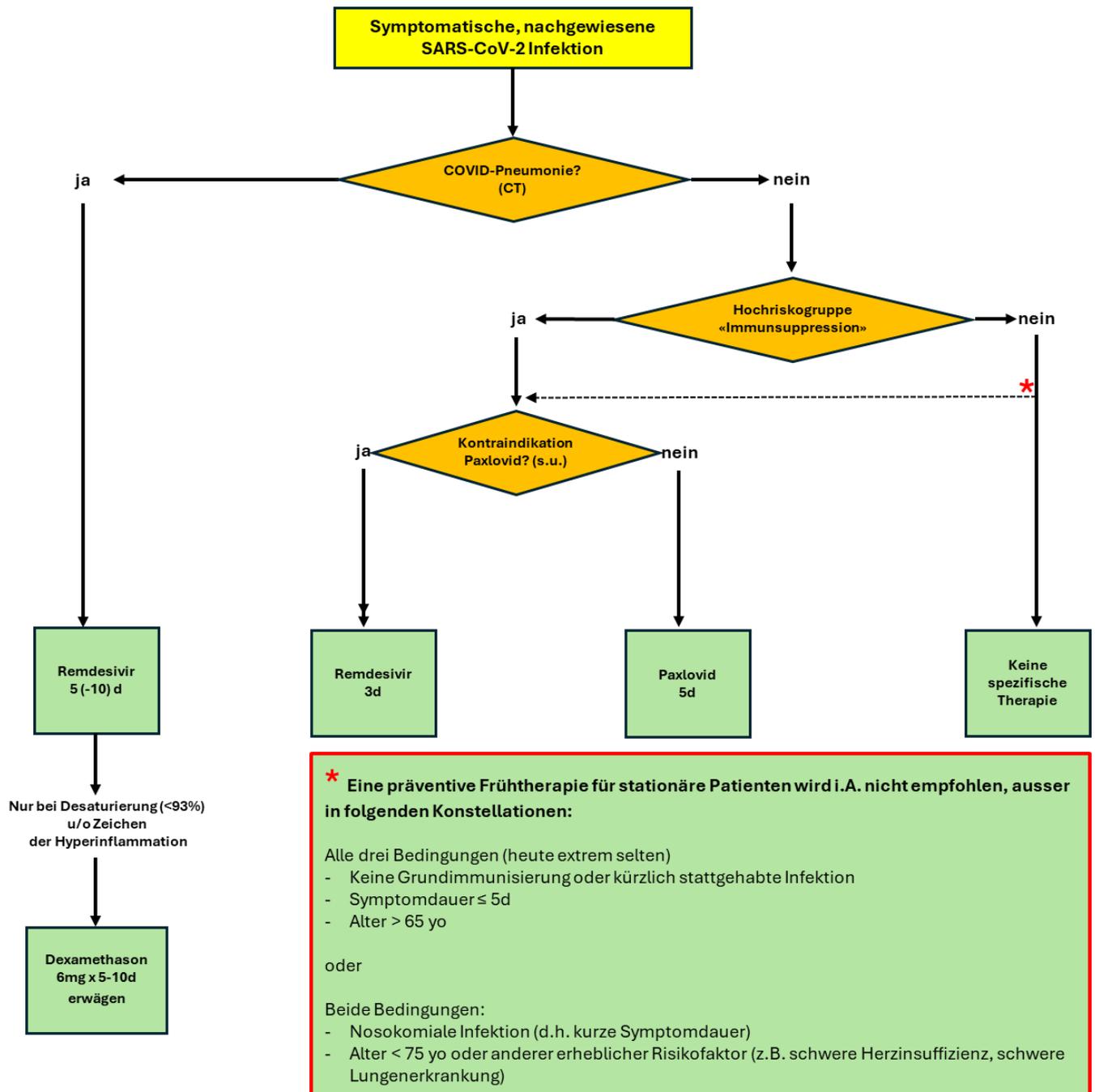
### Zusammenfassung

Im ambulanten Setting orientieren wir uns prinzipiell an den Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie (SSI) / BAG vom 21.12.2023 (siehe separates Dokument). Bezüglich stationärer respektive stationär werdender Patienten zur Verdeutlichung unten angefügter flow-chart.

Patientenpopulation	«Präventive» Früh-Therapie (Symptombdauer < 5d) ambulant oder stationär	Späterer Verlauf (Symptombdauer $\geq$ 5d) meist stationär
<b>Hochrisikogruppe</b> (immundefizient gemäss SSI / BAG Gruppe D*)	Meist indiziert; Paxlovid oder Remdesivir 3d je nach Kontraindikation. CAVE: Calcineurin-Inhibitoren  → Fragen 3 - 5	Meist indiziert: Remdesivir 5d oder Paxlovid je nach Kontraindikation CAVE: Calcineurin-Inhibitoren  → Fragen 11-13
«mittleres Risiko» gemäss SSI / BAG	Bei Hospitalisation aus anderem unmittelbarem Grund (z.B. Schenkelhalsbruch): in der Regel nur bei fehlender Grundimmunsierung indiziert. Paxlovid oder Remdesivir 3d  → Frage 6	Nicht indiziert, sofern keine COVID-Pneumonie
<b>Nosokomiale Übertragung</b> «mittleres Risiko» gemäss SSI / BAG	s.o., ggf grosszügigere Indikationsstellung bei Hochbetagten (> 75yo) oder zusätzlichen Risikofaktoren unabhängig vom Impfstatus  → Frage 7	Nicht indiziert, sofern keine COVID-Pneumonie
<b>COVID-Pneumonie</b> (typische Infiltrate & Sauerstoffbedarf)	Nicht zutreffend	Remdesivir 5d (-10d) (& ggf immunmodulierende Substanzen)  → Fragen 9 -10

\* **Hochrisikogruppe «Immunsuppression» gemäss SSI / BAG:** HIV-Infektion CD4 Zellzahl > 200/ul; **hereditäre Immunschwäche; Behandlung** mit monoklonalen Anti-CD20- oder Anti-CD19-Antikörpern oder anderen B-Zell-depletierenden Therapien, Bruton-Tyrosinkinase-Hemmern, einschliesslich immunsuppressiver Therapien (insbesondere bei langfristiger Anwendung von Glukokortikoiden >20mg Prednisonäquivalent/Tag oder Krebs unter Chemotherapie); **Hämatologische Malignitäten** (z. B. Leukämie, Lymphom, GVHD; einschliesslich autologer und allogener HSCT und CAR-T, multiples Myelom, myeloproliferative Erkrankungen) mit Neutropenie (< 1000 Neutrophile/  $\mu$ l für  $\geq$  1 Woche) oder unter aktiver Therapie oder nach HSCT; **Sichelzellanämie; Organtransplantierte**

## Behandlung von stationären / stationär werdenden Personen mit positivem COVID-19-Test



## **Präventive Behandlung im frühen Krankheitsverlauf (bis ca 5d nach Symptombeginn)**

### **Frage 1.: Welche Medikamente stehen für die Therapie im frühen Krankheitsverlauf zur Verfügung?**

- Paxlovid® (Nirmatrelvir/Ritonavir) p.o. für 5 Tage
  - CAVE: Interaktionen, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Transplantation (s.u.)
- Remdesivir (Veklury®) i.v. für 3 Tage

### **Frage 2.: Haben monoklonale Antikörper wie Sotrovimab (Xevudy®) heute noch Verwendung?**

Nein. Gegen die aktuell zirkulierenden Viren sind in der Schweiz aktuell keine wirksamen Antikörper erhältlich.

### **Frage 3.: Welche Patient\*innen haben das höchste Risiko für eine schwere COVID-19 Pneumonie und sollten daher möglichst früh getestet und behandelt werden?**

In erster Linie ungeimpfte-nicht-genesene, hochbetagte oder komorbide Personen, die wohl selten rechtzeitig getestet werden, was das Dilemma der «Frühtherapie» aufzeigt.

Die immundefiziente Hochrisikogruppe (unter D SSI / BAG Dokument) haben ein erhöhtes Risiko für einen schweren oder protrahierten Verlauf, sodass sie bei positivem Test eine «Frühtherapie» angeboten erhalten sollten, sofern keine Kontraindikation besteht. Glücklicherweise verlaufen viele COVID-19 Infektionen auch in dieser Patientengruppe milde oder langsam fortschreitend, sodass bei ungünstiger Entwicklung und verzögerter Diagnose auch später noch eine antivirale Behandlung erfolgen kann. Das Label von Paxlovid® / Remdesivir ist bei Immundefizienz nicht auf 5 Tage nach Symptombeginn beschränkt.

### **Frage 4.: Brauchen auch jüngere, sonst gesunde Patient\*innen mit autoimmunen Erkrankungen unter Biologika eine antivirale Frühbehandlung?**

Ein erhöhtes Risiko insbesondere für einen protrahierten Verlauf besteht v.a. bei B-Zell-depletierenden Substanzen und längerfristigen hochdosierter Steroidtherapien oder Mycophenolat, sodass eine Frühtherapie mit Paxlovid® erwogen werden sollte. Junge, ansonsten ganz gesunde und geimpfte Patient\*innen unter alleiniger B-Zell-depletierender Therapie (z.B. bei MS) stellen allenfalls Ausnahmen dar. Prinzipiell weniger problematisch sind TNF-a- und Interleukin-Inhibitoren und konventionelle DMARDs. Bei Einnahme von Calcineurin-Inhibitoren ist Paxlovid® kontraindiziert.

### **Frage 5.: Wie ist das Vorgehen bei transplantierten Patient\*innen bez. «Frühtherapie»?**

Tacrolimus und Cyclosporin interagieren unkalkulierbar mit Paxlovid®, weswegen auf Gabe von Paxlovid® verzichtet werden soll. Nierentransplantierte unter Erhaltungssimmunsuppression (d.h. > 6 Monate nach TPL, keine Intensivierung aufgrund einer Abstossung) zeigen häufig milde oder langsam progrediente COVID-19 Verläufe, sodass ein Verzicht auf eine Frühtherapie vertretbar ist. Andernfalls oder bei relevant schwerer Symptomatik kann eine Therapie mit Remdesivir (im stationären Rahmen) indiziert sein. In jedem Fall empfiehlt sich Rücksprache mit den behandelnden Fachärzten (z.B. Nephrologen).

### **Frage 6.: Was sind Beispiele für sinnvolle Indikationen im «mittleren» Risikosegment gemäss SSI/BAG?**

Im Rahmen der restriktiven Teststrategie des BAG werden diese Personen im ambulanten Setting kaum erfasst. Relativ häufig aber werden solche Patient\*innen bei Spitalaufnahme infolge einer meist indirekten Folge einer COVID-19 Infektion (z.B. Sturz und Schenkelhalsbruch, AZ-Minderung mit Dehydratation) diagnostiziert. Hier besteht ein Ermessenspielraum, welcher bei der aktuellen epidemiologischen Lage (wenig virulente Varianten, kaum schwere Erkrankungen) restriktiv gehandhabt werden kann:

- Fehlende Grundimmunisierung oder frühere Erkrankungsepisoden &
- Symptombdauer ≤ 5d &
- Alter > 65y

### **Frage 7.: Wie soll man bei nosokomialer Erkrankung oder Übertragung vorgehen?**

Prinzipiell gleich wie bei ambulanten Patient\*innen. Viele Fälle werden ins mittlere Risikosegment fallen und die Diagnose wird häufig rasch gestellt. Eine «Frühtherapie» kann entsprechend grosszügiger indiziert resp. angeboten werden, z.B. bei hochbetagten (> 75y) Patient\*innen, evtl. mit zusätzlichen Risikofaktoren (unabhängig vom Impfstatus)

### **Behandlung im späteren Krankheitsverlauf (resp. Hospitalisation wegen COVID-19)**

#### **Frage 8.: Welche Medikamente stehen für die Therapie im späteren Krankheitsverlauf zur Verfügung?**

- In erster Linie Remdesivir (Veklury®) i.v. für 5 Tage, je nach Indikation auch länger
- Dexamethason 6mg 24.stündlich, po oder iv

#### **Frage 9.: Welche COVID-19 Patient\*innen profitieren von einer Behandlung mit Kortikosteroiden?**

Die Wirksamkeit von Dexamethason 6mg/d wurde bei Patienten mit «klassischer» COVID-19 Pneumonie von relevantem Schweregrad gezeigt (= COVID-19-typische Infiltrate & Sauerstoffbedarf); bei allen anderen Formen von COVID-19 muss der Einsatz kritisch geprüft werden, sofern keine anderen Umstände eine Therapie mit Kortikosteroiden bedingen (exazerbierende COPD, Sepsis usw). Vorbestehend immundefiziente Patient\*innen mit COVID-19 Pneumonie sollten jedenfalls begleitend mit Remdesivir behandelt werden.

Intensivere Immunsuppression (höher dosierte Steroide, Tocilizumab, Baricitinib) spielten eine Rolle bei Patient\*innen mit schwerstem Hyperinflammationssyndrom. Dieses Krankheitsbild ist heute Gegenstand von Einzelfallentscheiden.

#### **Frage 10.: Wann sollte eine Behandlung mit Remdesivir im späteren Krankheitsverlauf erwogen werden?**

- COVID-19 Pneumonie (offizielles Label)
- immundefiziente Patient\*innen, welche wegen COVID-19 hospitalisiert sind
- Patient\*innen mit seltenen Manifestationen (ZNS, Myokarditis)

#### **Frage 11.: Wann ist es «zu spät» für eine Behandlung mit Remdesivir?**

Bei voll immunkompetenten Individuen kann nach 10 Tagen von einer neutralisierenden Immunantwortausgegangen werden, was sich in den initialen Studien mit fehlendem Benefit einer antiviralen Therapie bei Patient\*innen im späteren Verlauf einer COVID-Pneumonie niederschlug. Dies trifft nicht notwendigerweise auf vorbestehend immundefiziente Individuen zu.

#### **Frage 12.: Was ist bei immunsupprimierten Patient\*innen mit COVID-19-bedingter Hospitalisation zu beachten?**

Eine antivirale Behandlung mit Remdesivir ist meist indiziert, unabhängig von der Symptombdauer. Eine Modifikation der immunsupprimierenden Therapie sollte mit den behandelnden Fachdisziplinen besprochen werden (z.B. pausieren oder Dosisreduktion von Mycophenolat).

#### **Frage 13.: Wann besteht Verdacht auf eine persistierende COVID-19-Infektion?**

Fieber und Pneumonie-Symptome, erhöhte Entzündungsparameter (CRP um 50-100mg/L) in fluktuierendem Verlauf über Wochen, meist bei B-Zell-depletierten und T-Zell-supprimierten Individuen (z.B. Lymphomtherapie, Vaskulitis). CT-graphisch zeigt sich meist das Bild einer organisierenden Pneumonie mit wandernden Infiltraten. SARS-CoV-2 ist dabei manchmal bloss in tiefen respiratorischen Proben nachzuweisen.

Diese Patienten profitieren von einer verlängerten antiviralen Therapie (≥10dTage). Die Diagnose bestätigt sich im raschem Ansprechen (nach Möglichkeit ohne Steroide und Antibiotika).

## **Anhang zur Dosierung**

### **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
- Calcineurin-Inhibitoren (Tacrolimus, Cyclosporin A)
- Weitere Medikamenteninteraktionen (über CYP 3A4), vgl. <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>

### **Veklury® (Remdesivir)**

Remdesivir 200mg iv Ladedosis, dann 100mg iv 24-stündlich, unabhängig von Nierenfunktion

Typische Therapiedauer:

- Früher Krankheitsverlauf: 3d
- Pneumonie: 5-10d
- Persistierende Infektion: individuell
- Bei GFR < 30ml/min Therapiedauer > 5d nur nach eingehender individueller Prüfung

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

(Relative) Kontraindikationen

- akute Hepatopathie mit ALAT > 5ULN
- Niereninsuffizienz GFR < 30 ml/min oder Nierenersatzverfahren gemäss Schweizer Label off-label, jedoch von FDA zugelassen.
- Medikamenteninteraktionen sehr selten, vgl <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>

## 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 Dexamethason 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	Einführungsglyphen 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
31	Ph. Kaiser	10.2.2023	Prophylaktische und therapeutische Antikörper (Evusheld®, Xevudy®) obsolet wegen Unwirksamkeit
32	Ph.Kaiser	28.11.2023	Umformulierung in FAQ. Grösseres Gewicht auf immunkompromittierte Patienten. Remdesivir unabhängig von Nierenfunktion Tocilizumab nur noch am Rande erwähnt Kein Paxlovid bei Calcineurininhibitoren
33	Ph. Kaiser	1.11.2024	Antivirale Therapie für Patienten mit mittlerem Risiko und Hospitalisation restriktiver empfohlen. Neu Tabelle Zusammenfassung und flow-chart für stationäre Patienten