

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

### Was ist neu in der Saison 2023/24?

- Es gibt **kaum mehr Menschen** ohne eine gewisse T-Zell-Immunität gegen SARS-CoV-2, entsprechend selten sind «klassische» COVID-19 Pneumonien mit Hyperinflammation, **welche Dexamethason bedürfen**.
- Häufiger sind Situationen, in welcher **anhaltende Virusreplikation** eine Rolle spielt und antivirale Behandlung sinnvoll ist.
- **Remdesivir** kann neu **unabhängig von der Nierenfunktion oder – ersatzverfahren** verwendet werden.
- **Paxlovid** soll bei **Nierentransplantierten nicht** angewendet werden.

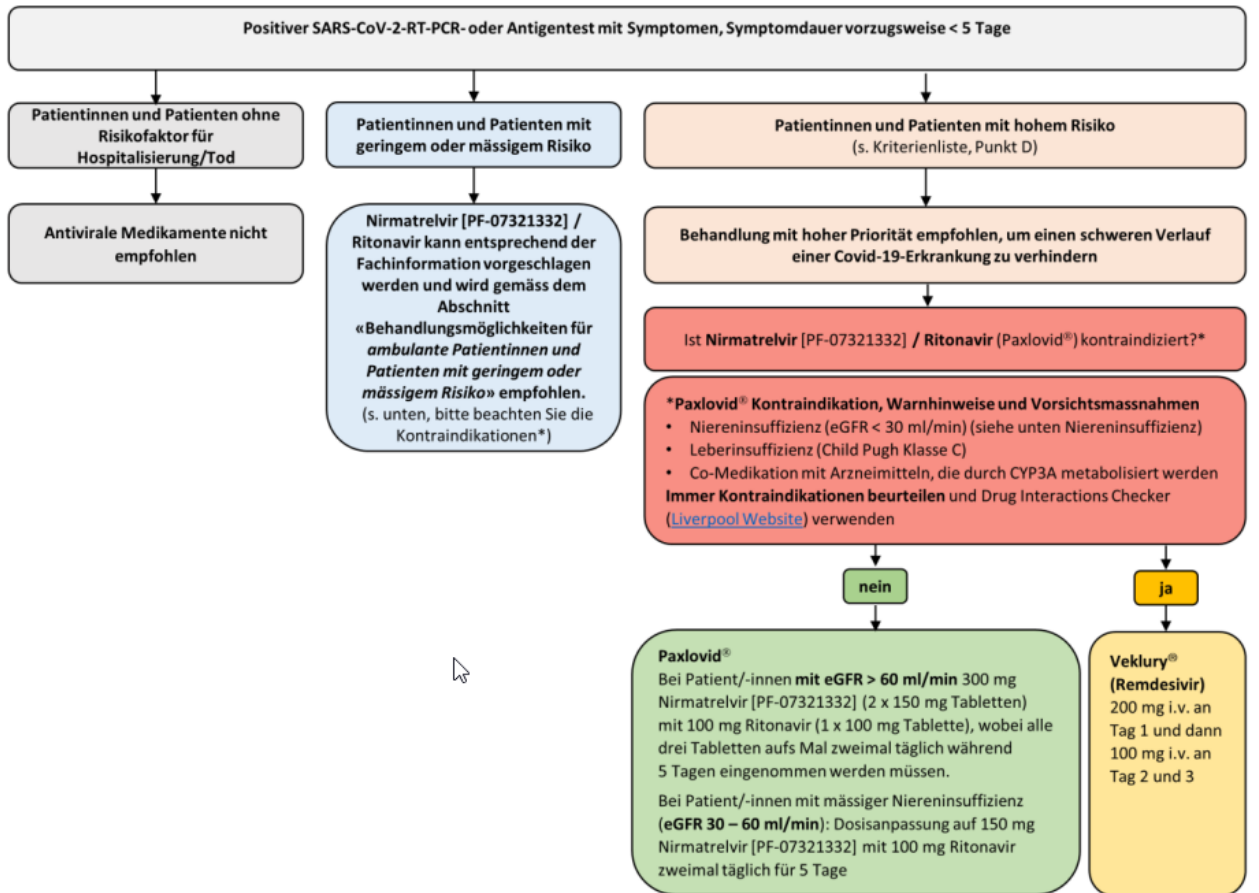
### Vorbemerkung

**Wir orientieren uns prinzipiell an den Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie (SSI) / BAG (s.u.).** Diese unterscheiden zwischen einem Einsatz von antiviralen Substanzen gegen SARS-CoV-2 im frühen Krankheitsverlauf mit ausschliesslich präventiver Absicht (eines «schweren Verlaufes») und einem Einsatz im späteren Verlauf mit therapeutischer Intention. Im praktischen Alltag verfließen diese Indikationen zunehmend, einerseits aufgrund der veränderten Patientenpopulation und immunologischer Situation, andererseits aufgrund der gültigen Test-Strategie, welche die Diagnose der Infektion oftmals verzögert. Dennoch hilft die Unterscheidung zwischen präventivem und therapeutischem Einsatz als Orientierung bei der Indikationsstellung.

Die folgenden Ausführungen sollen helfen, anhand von FAQ zu bestimmten Patientengruppen, die Indikationsstellung für Remdesivir, Paxlovid® und allenfalls immunmodulierenden Substanzen zu erleichtern. In unklaren Situationen widerspiegelt dies unsere persönliche Meinung.

[https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/biomed/heilmittel/COVID-19/ak-kriterienliste-ssi.pdf.download.pdf/Kriterienliste\\_SSI\\_D.pdf](https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/biomed/heilmittel/COVID-19/ak-kriterienliste-ssi.pdf.download.pdf/Kriterienliste_SSI_D.pdf)

## Antivirale Therapien für ambulante Patientinnen und Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion



### D. Hochrisikogruppe, für die eine frühe DAA-, mkAK-Behandlung oder -Prophylaxe empfohlen wird

- HIV-Infektion mit einer CD4+ T-Zellzahl von < 200 pro  $\mu$ l
- Vererbte Immunschwäche
- Behandlung mit monoklonalen Anti-CD20- oder Anti-CD19-Antikörpern oder anderen B-Zell-depletierenden Therapien, Bruton-Tyrosin-Kinase-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
- Sichelzellenanämie
- Organtransplantierte

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

### **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

### **Haben monoklonale Antikörper wie Sotrovimab (Xevudy®) heute noch Verwendung?**

Nein. Gegen die aktuell zirkulierenden Viren sind keine gut wirksamen Antikörper erhältlich.

### **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, ältere oder komorbide Personen, die wohl selten rechtzeitig getestet werden, was das Dilemma der «Frühtherapie» aufzeigt.

Die immundefiziente Hochrisikogruppe (unter D, s.o.) haben ebenfalls 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.

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

Der Ermessensspielraum ist hier weit, zu berücksichtigen sind der Schweregrad der Komorbidität, Alter und Patientenwunsch. Eine gewisse Willkürlichkeit ist – bedingt durch den Entscheid zum Test – unausweichlich.

- schwere chronische Lungenerkrankungen: Zystische Fibrose, hochgradige COPD / Emphysem oder interstitielle Pneumopathie
- schwere Herzinsuffizienz
- Alter > 75 Jahre
- unvollständiger Impfschutz und Risikofaktoren

### **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 grosszügig indiziert resp. angeboten werden. Im stationären Setting ist die Gabe von Remdesivir meist attraktiver als Paxlovid®.

### **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® meist indiziert ist. 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. Hier besteht Ermessensspielraum, welcher die aktuelle Symptomatik, den Patientenwunsch und allfällige weitere Risikofaktoren berücksichtigen soll. Bei Einnahme von Calcineurin-Inhibitoren ist Paxlovid® kontraindiziert.

### **Wie ist das Vorgehen bei nierentransplantierten 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 erscheint. 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 Nephrologen.

Wir empfehlen analoges Vorgehen bei anderen Patient\*innen mit Calcineurin-Inhibitoren.

### **Sollen Post-COVID-Patient\*innen bei Reinfektion mit Paxlovid® behandelt werden?**

Eine Reinfektion kann bei einem Teil der Betroffenen zu einer anhaltenden Verschlechterung der Symptomatik führen. Eine diesbezügliche Wirksamkeit von Paxlovid® ist nicht abschliessend geklärt. Bei entsprechendem Patientenwunsch scheint eine off-label Verschreibung gerechtfertigt.

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

### **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
- Paxlovid® wird bloss in Ausnahmesituationen erwogen (z.B. ambulante Behandlung persistierender COVID-19 Infektion)
- Dexamethason

### **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.

### **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)

### **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.

### **Was ist 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).

### **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 (10-20 Tage). 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

(Relative) Kontraindikationen

- Leberinsuffizienz CHLD C
- Niereninsuffizienz GFR < 30 ml/min: off-label Dosierungen. Unseres Erachtens kann und soll Paxlovid auch bei terminaler Niereninsuffizienz angewendet werden, sofern keine gefährlichen Medikamenteninteraktionen bestehen.
- Kein Paxlovid bei Nierentransplantierten Patienten (CYP 3A4 Interaktionen)
- 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 kontraindiziert (off-label), jedoch von FDA zugelassen.
- Medikamenteninteraktionen sehr selten, vgl [ttps://www.covid19-druginteractions.org/checker](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 (Elecys) 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
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