

COVID-19 – BEHANDLUNGSEMPFEHLUNGEN für Bettenstationen

COVID Clinical Management INSEL

Version 31.10.2022

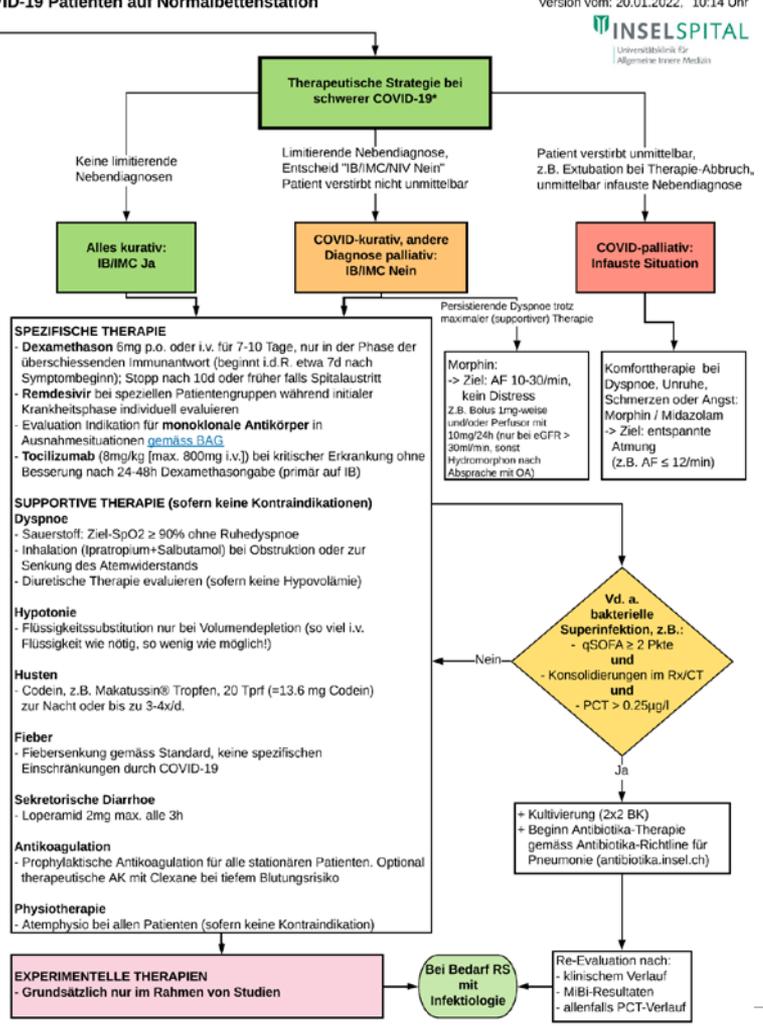
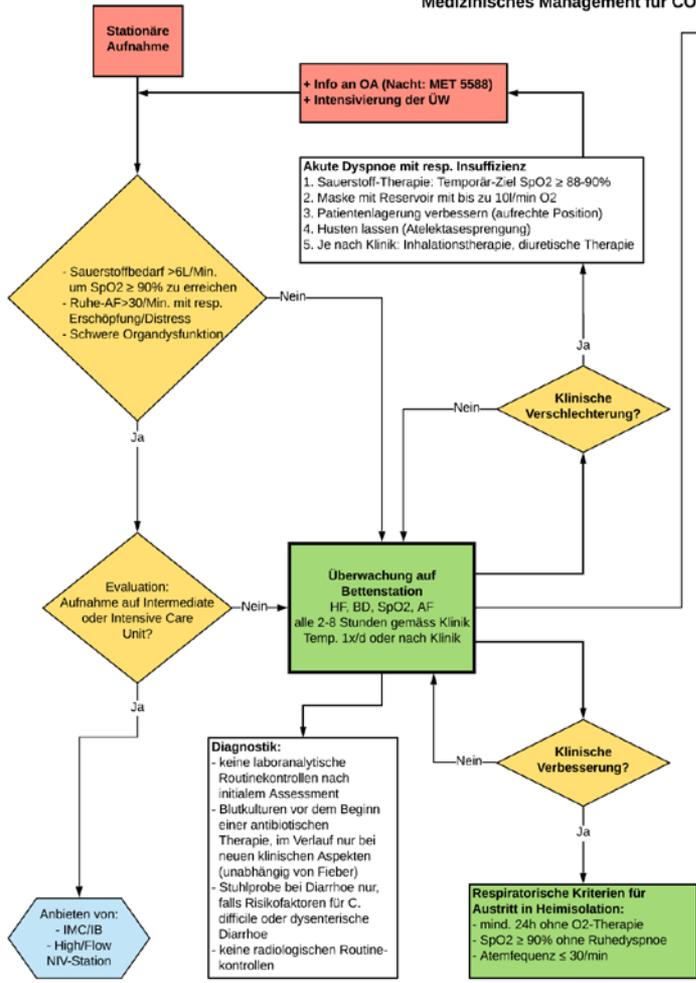


INSELGRUPPE **Neuigkeiten**

- Präexpositionsprophylaxe mit monoklonalen Antikörpern Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld®) bei Immunsupprimierten (slide 20) mit [Kriterienliste 31.10.22](#)
- Update zu antiviralen Mitteln Remdesivir, Nirmatrelvir/r (Paxlovid®) für ambulante und evtl. stationäre Behandlung (slide 18-20) und zu immunmodulierenden Behandlungen (24 ff), Paxlovid bei Niereninsuffizienz (18)
- Ablauf der Verschreibung von Evusheld® und Paxlovid® in der InselGruppe (slide 21-23)
- Antibiotika sehr selten notwendig bei a priori restriktiven Vorgaben im Gegensatz zu früheren Serien (slide 15)
- Charakteristika von und Behandlungsstrategien bei Omicron-Varianten (slide 17)
- Verwendung der monoklonalen Antikörper; neue BAG Empfehlungen zu Evusheld angesichts Omicron BA.4/5 , Entscheidungsbaum Ak-Therapie (20,21) [Kriterienliste 31.10.22](#)
- Behandlung bei Immunsupprimierten, z.B. monoklonale Antikörper, Remdesivir, Nirmatrelvir/r (7,18, 19, 20, 21, 27)

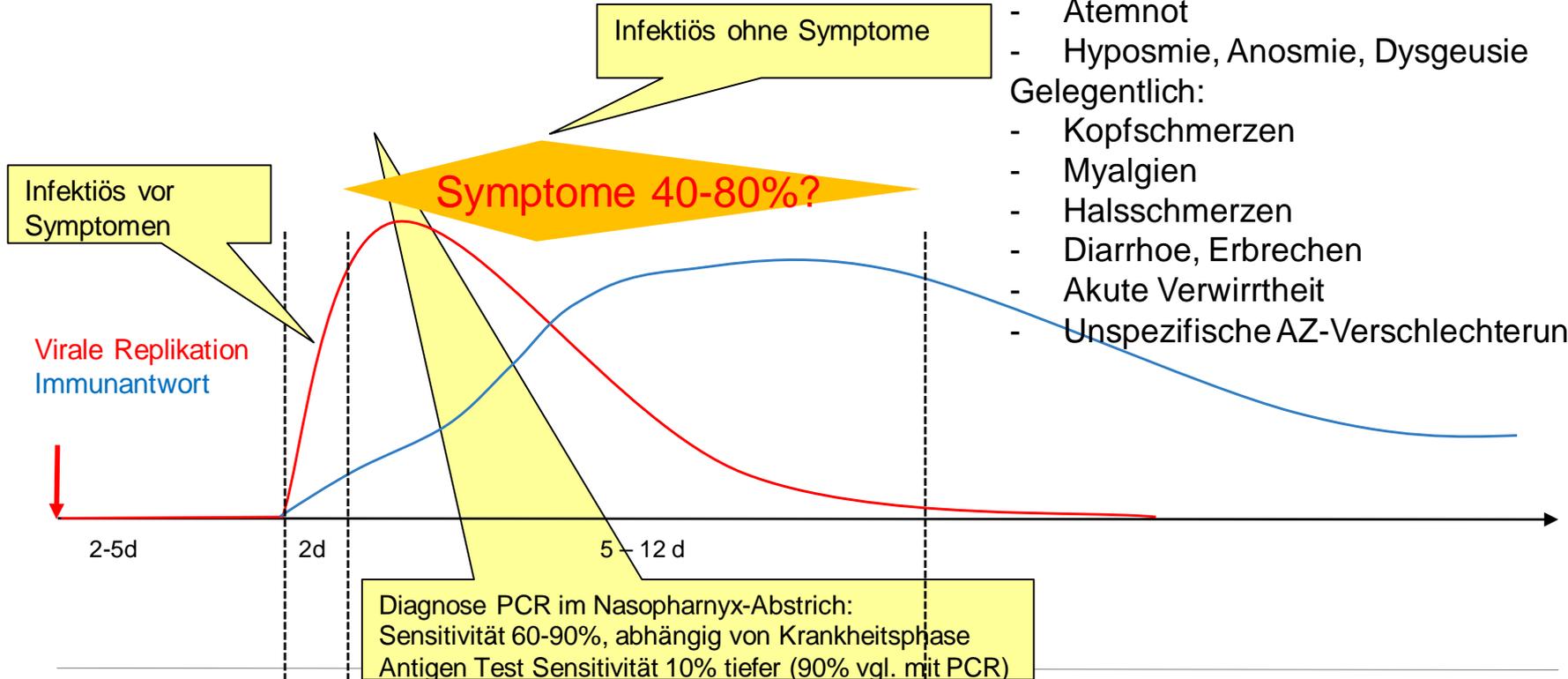
KAIM Flow-Chart

- Die Flow-Chart wurde von der Universitätsklinik für Allgemeine Innere Medizin für ihre COVID-19 Station erstellt
- Sie fasst die Behandlungsvorschläge der Arbeitsgruppe zusammen



* Schwere COVID-19: SpO2 < 90% bei Atemfrequenz > 30/min unter Raumluft; oder klinische Verschlechterung mit respiratorischem Distress

Günstiger Verlauf



Symptome

Meistens:

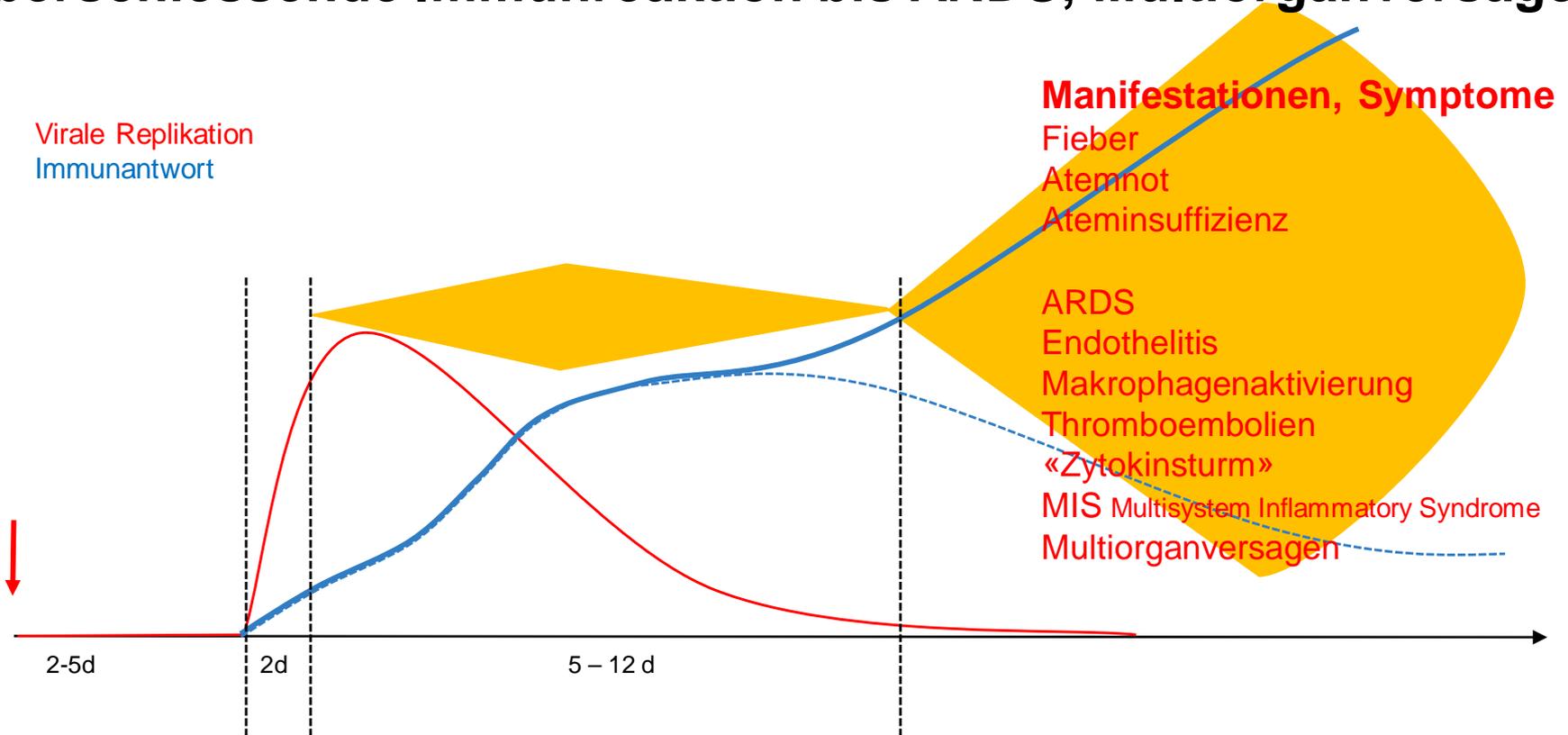
- Husten
- Fieber
- Atemnot
- Hyposmie, Anosmie, Dysgeusie

Gelegentlich:

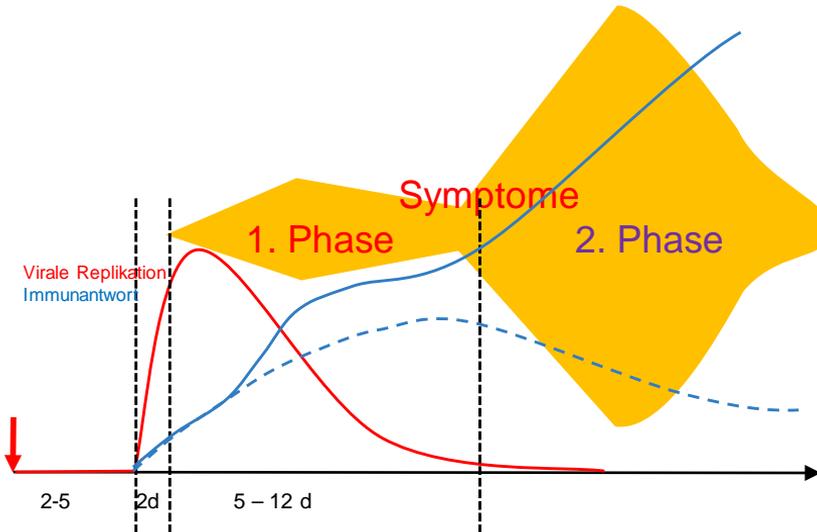
- Kopfschmerzen
- Myalgien
- Halsschmerzen
- Diarrhoe, Erbrechen
- Akute Verwirrtheit
- Unspezifische AZ-Verschlechterung

Ungünstiger Verlauf in einer 2. Phase

Überschiessende Immunreaktion bis ARDS, Multiorganversagen



COVID 19: Biphasischer Verlaufs



COVID-19 kann als Krankheit mit zwei in sich übergehenden Phasen charakterisiert werden

1. Phase (ca. 5 Tage nach Infektion)

- ausgeprägte **Virusreplikation**, welche rund 5-7 Tage nach Symptombeginn deutlich abnimmt
- Häufig wenig oder a-symptomatisch und selbstlimitierend.
- Kann zu Pneumonitis mit Sauerstoffbedarf führen

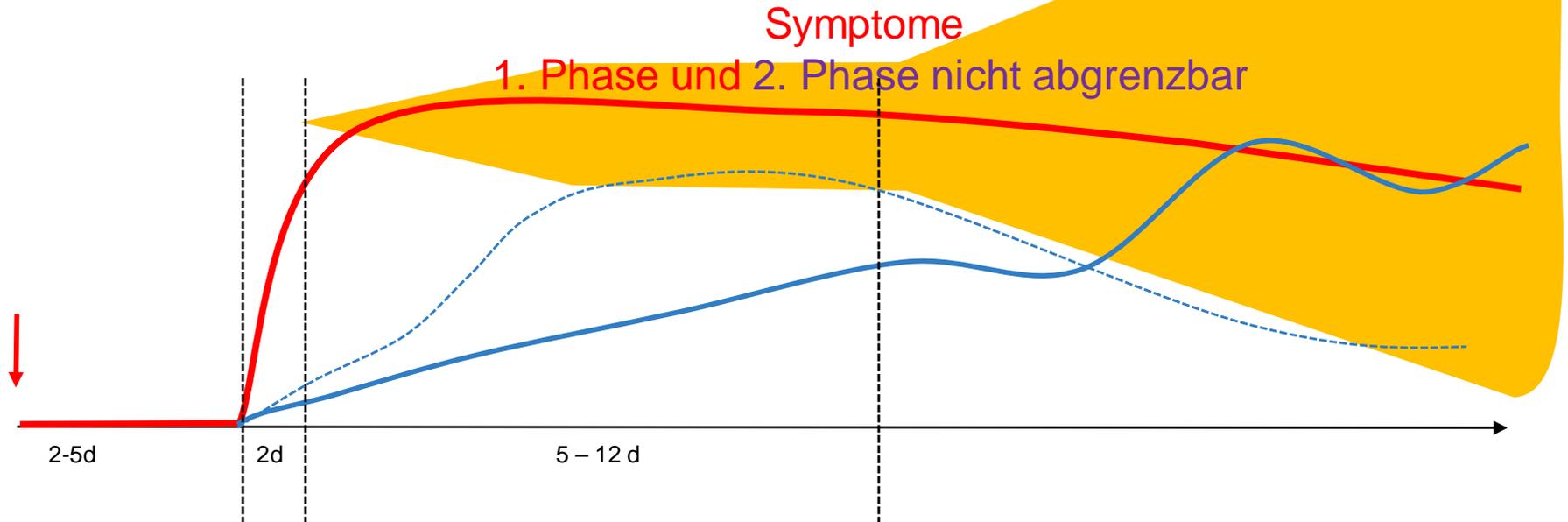
2. Phase (ab ca. 7-10 Tagen nach Symptombeginn)

- **Überschiessende Immunreaktion** ("Zytokinsturm", v.a. Überreaktion des angeborenen (innate) Immunsystems)
- ARDS und Multiorganversagen möglich
- In weniger als 10% klinisch schwer, bei Omicron noch tiefer
- Kann Wochen dauern
- Langzeitschäden wahrscheinlich

Immunsupprimierte

Fehlende spezifische Abwehr, **chronisch replizierende Infektion** mit dysfunktionaler teils überschüssender Immunantwort

Virale Replikation
Immunantwort



Vd. a. COVID-19 (+) PATIENTEN

TRIAGE von ambulant vs. stationär auf Notfall

ambulant

Guter AZ, normale AF

SpO₂ ≥ 90% ohne O₂-Therapie

Kein / minimales Infiltrat im Rx

Risikofaktoren für einen schwereren Verlauf
wie Diabetes, KHK, Gefässkrankheiten,
chronische Lungenerkrankung, höheres
Alter in Beurteilung einbeziehen

Aufklärung über mögliche Verschlechterung
oft 7-10 Tage nach Symptombeginn
(zunehmend Fieber, Atemnot)

stationär

Kriterien für ambulante Therapie nicht
erfüllt

(z.B. Sauerstoffbedürftigkeit, deutliche
bilaterale Infiltrate)

- Anamnese: Symptombeginn, Dynamik in letzten 24h, Impfung
- Weitere Diagnostik
 - Leuk-Diff, CRP, Kreatinin, Elektrolyte, Glucose
 - (ggf. Troponin, CK, Leberwerte → wird auf Notfall empfohlen, da Assoziation von COVID mit Myokardschaden und erhöhten Leberwerten (von unklarer Signifikanz) beschrieben [1], [2])
 - Urinstatus (Nephritis könnte mit schlechterem Verlauf assoziiert sein)
 - Legionellen- und Pneumokokken-AG im Urin – MiBi
 - Abstriche SARS-CoV-2 (falls noch nicht gemacht), in Grippesaison RSV/Influenza
 - **Serum**: Nullserum IFIK, **Anti-SARS-CoV2 Antikörper** falls SARS-CoV2 Infektion (das Nichtvorhandensein von Antikörpern beeinflusst die Behandlung (z.B. monoklonale Antikörper), gibt Hinweise auf Impfeffizienz
 - Strongyloides Serologie, falls aus oder Reisen in Endemiegebiet (Tropen und Subtropen)
 - Radiologie:
 - Rx Thorax falls keine klinische Indikation für CT
 - CT falls SARS-CoV-2 PCR negativ, charakteristische CT-Veränderungen können angesichts der nur 70 - 90% Sensitivität der PCR den COVID Verdacht erhärten. Angio-CT erwägen.
 - EKG
 - Procalcitonin zur Hilfe der Indikation für Antibiotika (kein Antibiotikum < 0.25ug/l; falls darüber nur wenn noch andere Hinweise für bakterielle Infektion: z.B. Milchglastfiltrate und ≥ 2 Punkte im Quick-SOFA)

- Nasopharyngeale PCR hat in den ersten Tagen der Krankheit eine Sensitivität von 70-95%
- Ein Anstieg der spezifischen Antikörper gegen SARS-CoV-2 beim individuellen Patienten hat aber einen guten positiven prädiktiven Wert. Darum initial Nullserum.
- **Vorgehen bei klinischem Verdacht, negativer initialer PCR und keiner anderen ätiologischen Erklärung**
 - Weiterhin Tröpfchen-, und Kontakt-Isolation (vgl. [Hygieneordner Merkblatt 326](#))
 - CT Thorax
 - Falls charakteristische Radiologie und Klinik: Wahrscheinlicher COVID 19 Fall:
 - zweite PCR, falls möglich aus respiratorischer Probe (Sputum, TBS, BAL), sonst nasopharyngeal
 - Falls zweite PCR negativ, Verlaufsserologie (ifik) 5-10 Tage nach Nullserum
 - Falls Anstieg der spezifischen Antikörper: COVID-19 Diagnose sehr wahrscheinlich
 - Ein negativer Anstieg schliesst aber eine COVID-19 nicht sicher aus, insbesondere bei Immunsuppression

Vd. a. COVID-19 – TRIAGE von spitalbedürftigen Patienten

Indikationen für Rücksprache mit MET-Team 181 5588

BETTENSTATION

Sauerstoffbedarf $\leq 6\text{L/min}$

$\text{SpO}_2 \geq 90\%$

Keine Rhythmusstörung

INTERMEDIATE CARE

Sauerstoffbedarf $> 6\text{L/min}$

$\text{SpO}_2 \geq 90\%$

Andere Organdysfunktion, die
Überwachung braucht

INTENSIVSTATION

Falls eines dieser Kriterien:

- **Atemfrequenz $> 30/\text{min. plus respiratory distress}$**
- **$\text{SpO}_2 \leq 90\%$ trotz $\text{F}_1\text{O}_2 > 40\%$**
- **$\text{SpO}_2 \leq 90\%$ trotz $\text{O}_2 > 6\text{L/min}$**
- **Laktatazidose**
- **Schock**

INTUBATION

COVID-19 PATIENTEN – Management

Überwachung

- Blutdruck/Puls, SpO₂: mind. 3x/d oder häufiger gemäss Klinik
- Atemfrequenz routinemässig mind. 3x/d oder häufiger gemäss Klinik
- Temperatur: mind. 1x/d oder häufiger gemäss Klinik
- Intensivierung bzw. Reduktion der Überwachung gemäss klinischem Verlauf
- Medikamenten-Interaktionen auf Bettenstationen automatisch durch klinische Pharmakologie
 - s.a. www.covid19-druginteractions.org

Supportive Therapie

- Restriktive Volumengabe solange Hämodynamik stabil
- Kardiale Kompensation beachten
- So viel i.v. Flüssigkeit wie nötig, so wenig wie möglich!
- Lagerung ([self-proning](#))
- Antipyretische Therapie: keine spezifischen Einschränkungen durch COVID-19
- COVID-19 ist keine Kontraindikation für ACE-Hemmer / Sartane
- Sauerstoff !!

Regelmässige Besprechung mit [Infektiologie-Konsiliardienst](#) (181 6666)

COVID-19 – SAUERSTOFF/BEATMUNG

Sauerstoff / Nicht-invasive Beatmung

- Bei O₂-Gabe Zielbiox ≥ 90 %
- Keine nicht-invasive Beatmung (NIV, BiPAP, High Flow) auf Notfall oder Bettenstationen – Aufnahme NIV Patienten primär auf **KIM** bzw. nach Rücksprache auf **Pneumologie** (Kons Pneumo (Sucher 6019))

COVID-19 - Thromboseprophylaxe

- COVID-19 ist auf der Intensivstation mit einem erhöhten thrombo-embolischen Risiko assoziiert. Ob auf der Bettenstation ein deutlich höheres Risiko als bei andere Krankheiten besteht, ist nicht völlig klar. Das Risiko steigt mit zusätzlichen Risikofaktoren (z.B. Padua Score¹) und ist bei Ambulanten auch nach Spitalentlassung klein ([Piazza JACC 2020](#), [Roubinian JAMAIntMed 2021](#), [CukerASH 2022](#)). Allerdings konnte eine Prophylaxe nach Spitalentlassung mit Rivaroxaban 10 mg/d für 35 Tage die Frequenz von Thromboembolien bei Hochrisikopatienten reduzieren ([Ramacciotti Lancet 2022](#)).
- Ein [Multiplattform RCT](#) (NEJM 2021) zeigt einen positiven Effekt einer therapeutischen Antikoagulation (Heparin) bei hospitalisierten nicht kritisch kranken Patienten auf den kombinierten Endpunkt «Überleben ohne Intubation, high flow Sauerstoff, ECMO», höhere Blutungsrate und keinen signifikanten Einfluss auf Gesamtmortalität. Bei kritisch Kranken konnte eine Überlegenheit der therapeutischen Antikoagulation nicht gezeigt werden ([NEJM 2021](#)). Bei Hochrisikopatienten ausserhalb der Intensivmedizin verminderte eine therapeutische Heparinisierung gegenüber einer prophylaktischen in einem RCT die Inzidenz von Thromboembolien signifikant ohne signifikanten Einfluss auf die Mortalität ([Spyropoulos 2021](#)). Im [RAPID](#) Trial hingegen Reduktion der Mortalität aber nicht signifikante Reduktion des kombinierten Endpunkts. Eine grosse Kohortenstudie ([Vaughn 2021](#)) zeigte einen signifikanten Überlebensbenefit von prophylaktischer Antikoagulation gegenüber therapeutischer oder keiner.
- Aspirin zeigte bei Hospitalisierten in einem RCT ([Recovery](#)) keinen Einfluss auf Mortalität oder invasive Ventilation, war aber in einer grossen Kohortenstudie mit inverse probability weighting ([Chow 2022](#)) mit einer geringeren Mortalität assoziiert (10.2 vs 11.8%). Dieser Effekt wurde nur bei >60 jährigen gesehen.
- Bei insgesamt etwas widersprüchlichen Resultaten empfehlen wir für die Bettenstationen bei COVID-19 Hospitalisierten ohne Kontraindikation weiterhin mindestens eine pharmakologische Thromboembolie-Prophylaxe (analog hohes Risiko Padua Score ≥ 4 Punkte¹: Reduzierte Mobilität plus Akute Infektion):
 - Enoxaparin (Clexane®) 40mg s.c.1x/d bis Patient wieder mobil oder Spitalaustritt
 - Bei KreaClearance <30ml/min: Heparin (Calciparine®) 5000 IE s.c. 8-12 stdl.
 - Bei erhöhtem Blutungsrisiko: graduierte KompressionsstrümpfeIn tiefem Blutungsrisiko kann eine therapeutische Antikoagulation z.B. mit Enoxaparin, v.a. bei hohen D-Dimeren, eingesetzt werden.

ANTIBIOTIKA

- Die COVID-19 Pneumonitis ist viral und benötigt **keine Antibiotika**. Bakterielle Superinfektionen sind ausserhalb der Intensivstation selten. Keine systematische Verabreichung von Antibiotika bei COVID-19
- Ein hoher, whs. meist unnötiger Einsatz von Antibiotika im Rahmen von COVID-19 wurde mit Zunahme der lokalen Antibiotikaresistenz assoziiert (z.B. [Temperoni 2021](#)). Eine japanische Studie ([JAMA Open 2022](#)) zeigt, dass bei Hospitalisierten mit COVID-19 sehr selten eine antibiotische Therapie nötig ist, sofern auf gute Indikation geachtet wird.
- Die Entzündungsparameter (z.B. CRP, PCT) sind in der 2. Phase auch ausserhalb bakterieller Infektion erhöht sein. Ein PCT <0.25 µg/l spricht stark gegen eine, **ein höheres PCT ist nicht beweisend** für bakterielle Superinfektion.
- Empirische initiale Therapie **NUR** bei hohem klinischen, radiologischem Verdacht auf bakterielle Superinfektion z.B. bei Erstmanifestation Konsolidierung im Rx anstatt Milchglasinfiltrate und ≥ 2 Punkte im Quick-SOFA **und** erhöhtes PCT
- Eine Verschlechterung mit zunehmenden Entzündungsparametern während der Hospitalisation kann einerseits der natürliche Verlauf von COVID-19 sein. Andererseits muss das ganze klinische und radiologische Bild evaluiert werden, um den Verdacht auf bakterielle Superinfektion zu erhärten und eine antibiotische Behandlung einzuleiten.
- Vor Beginn immer BK
- Ceftriaxon (1x/T) oder Co-Amoxi 3x/T; bei Peni/Cephalosporin-Allergie: Moxifloxacin
Re-Evaluation je nach MiBi Resultaten nach 48 Std.
 - Bei Verdacht auf zusätzliche atypische Pneumonie → falls Ceftriaxon oder CoAmoxi: zusätzlich Doxycyclin oder Clarithromycin
- 2. Wahl: Moxifloxacin Monotherapie bei Betalactamallergie (v.a. Soforttyp)

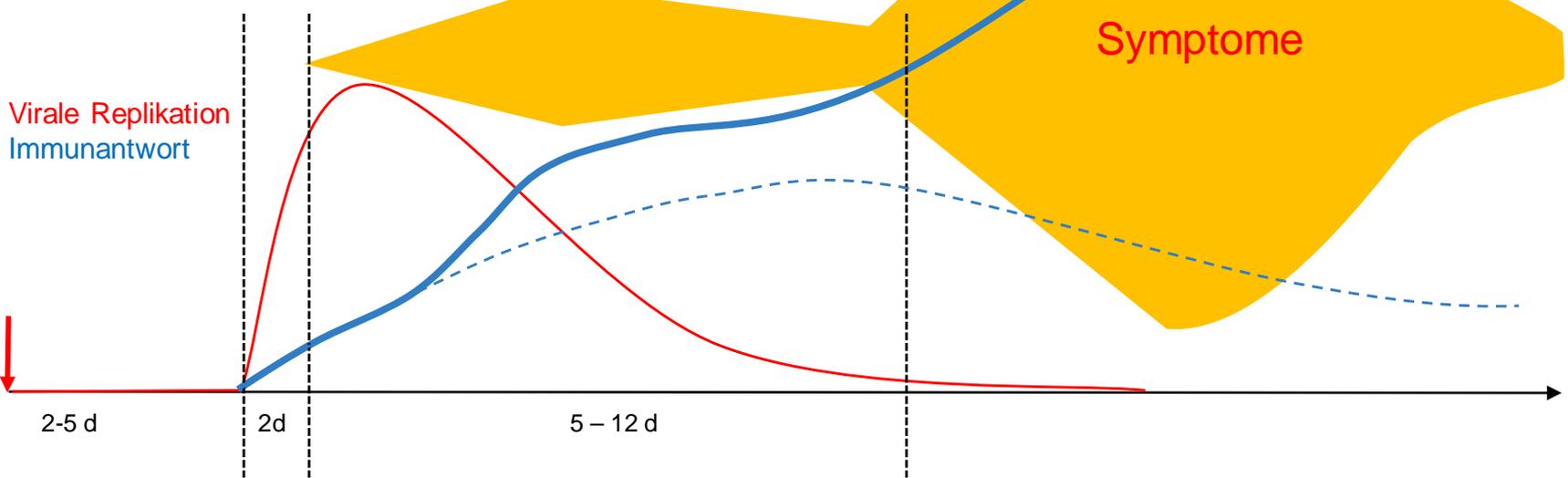
COVID-19, Mögliche Behandlungsstrategien

Impfung
aktiv/passiv

Antiviral
Thromboprophylaxe

Immunmodulation
Steroide (evtl Tocilizumab, etc)
Thromboprophylaxe

Prophylaxe, Behandlung von Langzeitfolgen



Behandlungsstrategien bei **Omicron** Variante

- **Omicron**
 - Es finden sich zunehmend neue Varianten, aktuell v.a. BA.4 und BA.5
 - Leichter übertragbar (R_0 whs 10 - 16)
 - Weniger schwere Verläufe als Delta ([Bouzid](#) AIM 2022, [Nyberg](#) Lancet 2022) insbesondere bei Geimpften
- Klinische Daten für antivirale und immunmodulierende Behandlung existieren für Omicron noch wenig. Antivirale Medikamente sind in vitro wirksam
- Zunehmend Varianten mit in vitro reduziertem Ansprechen auf gewisse monoklonale Antikörper
- Die number needed to treat (NNT) für antivirale Therapien zum Verhindern eines schweren Verlaufs dürften für Omicron höher sein
 - Die Indikation zu antiviralen Therapien sollte deshalb zurückhaltend und nur bei Infizierten mit hohem Risiko gestellt werden
- Bis Daten zu Omicron vorliegen, werden die Behandlungs-Algorithmen zu den früheren Variante im wesentlichen fortgeführt
 - Sotrovimab ist in vitro gegen BA.4 und BA.5 kaum wirksam. Das gegen BA.2 eine neutralisierende Wirkung zeigende Cilgavimab hat auch eine beschränkte Wirkung gegen BA.4 und BA.5 ([Takashita NEJM](#)) und ist seit August 2022 nicht nur zur Primärprophylaxe sondern auch zur Behandlung zugelassen

- Vgl. auch <https://ssi.guidelines.ch/guideline/3352> und [Guidelines 31.10.22](#) der Schweiz. Gesellschaft für Infektiologie
- Antivirale Therapie macht Sinn während hoher Virusreplikation in der 1. Phase oder bei Immunsuppression. Hinweise darauf sind
 - Symptome <5-7 Tage, wenig überschüssende Immunantwort für frühe Phase
 - Fehlende SARS-CoV2 Antikörper im Serum
 - Tiefer Ct Wert in der PCR (z.B. Ct<20), Achtung: bei Omicron sind die Ct Werte tiefer
- **Medikamente** ([Formulare](#) zur Bestellung in der Spitalpharmazie)
 - **Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®)**: Primär bei Ambulanten. Geboosteter peroraler Proteaseinhibitor reduzierte bei Infizierten mit ≤ 5 Tagen Symptomen und ≥ 1 Risikofaktor ([NEJM 2022](#)) Hospitalisation/Tod um 88% (0.8 vs 6.4% p <0.001, NNT 18; Tod 0 vs 1.2%, NNT 83). Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz. Hohes Interaktionspotential durch Ritonavir, deshalb www.covid19-druginteractions.org immer benutzen. Einsatz bei HochrisikopatientInnen v.a. mit fehlender Impfantwort. Nach interdisziplinärer Besprechung auch bei Hospitalisierten einsetzbar
 - Dosierung: 300mg Nirmatrelvir (2 Tabl à 150mg) plus 100mg Ritonavir (1Tabl) p.o. 12 stündlich für 5 Tage
 - Niereninsuffizienz:
 - eGFR 30-60 mL/min: 150 mg Nirmaltrelvir (1 Tabl) und 100 mg Ritonavir (1 Tabl) p.o.12 stündlich für 5 Tage.
 - eGFR unter 30mL/min, offiziell kontraindiziert. Therapieversuch ([Hiremath 2022](#)): Tag 1:Nirmatrelvir (2 Tabl à 150mg) plus 100mg Ritonavir (1Tabl); dann 150 mg Nirmaltrelvir (1 Tabl) und 100 mg Ritonavir (1 Tabl) p.o. 1x täglich für weitere 4 Tage
 - Ist in Spitalpharmazie verfügbar ([Bestellformular](#))
 - **Remdesivir (Veklury®)** In einem adaptiven RCT (ACTT-1) zeigte Remdesivir eine 4-5 Tage kürzere Zeit bis zur Erholung ([Beigel NEJM 2020](#)), aber nicht falls Einsatz >9 Tage nach Symptombeginn. Insgesamt teils widersprüchliche Resultate zur Wirksamkeit ([NEJM 2020](#), [Lancet 2022](#), [Ann Intern Med 2021](#)). [Meta Analyse](#): Mortalität nicht signifikant 0.92 (0.79-1.07), schnellere klinische Besserung HR 1.28 (1.12-1.46)
 - Insgesamt whs sinnvoll im frühen Stadium bei O2-bedürftigen aber nicht kritisch Kranken
 - Keine Hinweise für Wirksamkeit in der 2. Phase der überschüssenden Immunreaktion.
 - Kann mit Freigabe durch DA Infektiologie (181 6666) über Apotheke bezogen werden
 - **Indikation und Einsatz siehe nächste Seite**

- **Einsatz von Remdesivir bei Hospitalisierten (vgl. auch [BAG](#))**
 1. **Indikation erfüllt:**
 - Erfüllt BAG Falldefinition für SARS-CoV-2 plus
 - Radiologisch Lungeninfiltrate
 - Benötigt O₂ (SpO₂ <92% ohne O₂ in 2 Messungen)
 - Nicht intubiert und nicht am ECMO
 - Alter mindestens 18-jährig
 2. **Kontraindikationen/Vorsichtsmassnahmen**
 - Nicht empfohlen bei eGFR <30ml/min oder Nierenersatzverfahren (aktiver Metabolit wird v.a. renal eliminiert)
 - Interaktionen beachten (Substrat von CYP2C8, 2D6 und P-gP, Substrat und Hemmer von 3A4 und OATP1B1): klinische.pharmakologie@insel.ch oder www.covid19-druginteractions.org)
 - Hepatotoxizität möglich, Leberwerte vor Gabe und unter Therapie
 3. Bei **Immunsupprimierten** mit fehlender SARS-CoV2 Clearance kann Remdesivir auch später als 7 Tage nach Symptombeginn verabreicht werden, keine Daten dazu vorhanden
 4. Entscheid des Einsatzes nach [Rücksprache mit Infektiologie](#) Remdesivir, andere oder keine antivirale Therapie
 5. Ausfüllen des spezifischen Anwendungs-[Formulars](#) und senden an Spitalpharmazie arzneimittel-hotline@insel.ch.
 6. **Dosierung:** 1. Tag 2 Vials à 100mg i.v., 2.-5.Tag 1Vial à 100mg i.v.
 - Nach Entscheid im multidisziplinären Team kann Remdesivir auch bei nicht vollständig erfüllten Indikationskriterien angewandt werden
- **Einsatz von Remdesivir bei Ambulanten:** Remdesivir (Veklury) i.v. 200 mg am ersten Tag, dann 100 mg/d für 2 Tage
- **Molnupiravir** (noch nicht verfügbar) Ribonucleosid-Analogen zeigte in einer 2a Studie einen signifikanten antiviralen Effekt ([Fischer](#)) und reduzierte knapp signifikant Hospitalisationen/Tod ([Bernal NEJM](#)): Placebo 9.7% (9.6%/1.3%) versus Molnupiravir 6.8% (6.8%/0.1%) NNT 34.
- **Monoklonale Antikörper** s. nächste Seite

- Vgl. auch <https://ssi.guidelines.ch/guideline/3352> und [Kriterienliste 31.10.22](#) der Schweiz. Gesellschaft für Infektiologie

Monoklonale Antikörper:

- Monoklonale Antikörper müssen früh in der Infektion gegeben werden, damit sie evtl. vor einem schweren Verlauf schützen.
- Verlässliche klinische Daten zur Omicron Variante fehlen noch. Die Labordaten sprechen für einen Effekt von Sotrovimab aber nicht von Casirivimab/Imdevimab. Deshalb wird Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) nicht mehr eingesetzt, ausser non-Omicron sei bewiesen. Gegen die Variante Omicron BA.2 dürfte Sotrovimab evtl. weniger wirksam sein ([Iketani Nature 2022](#)).

In der Schweiz eingesetzte monoklonale Antikörper (Casirivimab/Imdevimab, Sotrovimab)

- Sotrovimab (Xevudy®) und Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) sind in der Schweiz erhältlich aber kaum gegen Omicron BA.4, BA.5 wirksam und werden in der Inselgruppe nicht mehr eingesetzt.
- **Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld®)** kann bei Hochrisikopatienten (Immunsuppression) seit August 2022 auch therapeutisch eingesetzt werden, dies vor allem aber nicht nur im ambulanten Bereich ([Kriterienliste 31.10.22](#))
- **Immunsupprimierte Hospitalisierte** können in nach interdisziplinärer Diskussion mit Evusheld behandelt werden ([Bestellformular](#)).

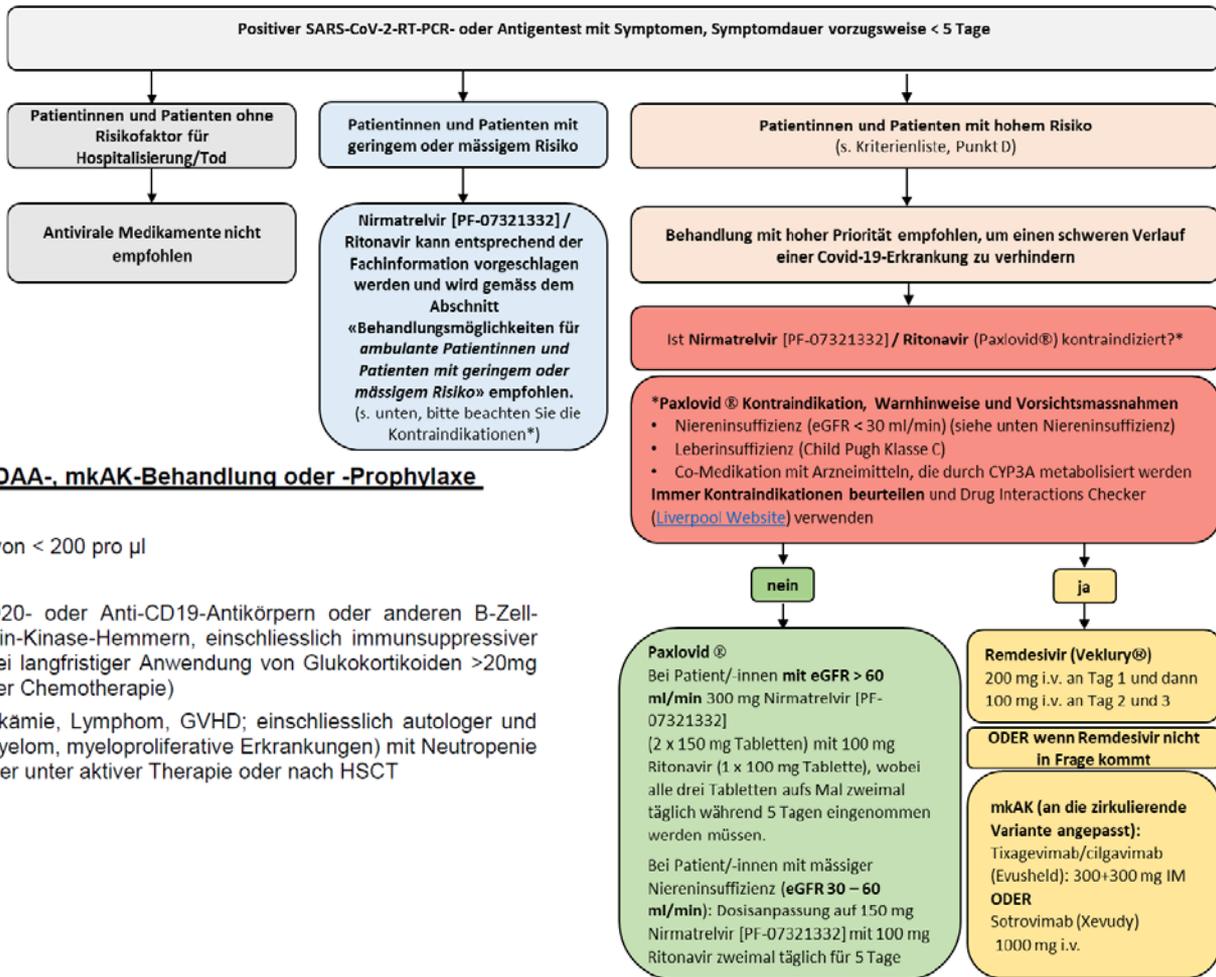
Monoklonale Antikörper als Prä-Expositionsprophylaxe: Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld®)

- Kann 6 monatlich intramuskulär zur Prä-Expositionsprophylaxe bei relevanter Immunsuppression und fehlender Impfantwort verabreicht werden. Risikoreduktion für symptomatisches COVID ca. 80%, NNT ca. 120 ([Levin NEJM 2022](#))
- Ablauf im Inselspital vgl. Folien 22-24.

Nicht eingesetzt in Inselgruppe:

- **Konvaleszentenplasma:** [MetaAnalyse](#) zeigt keinen Vorteil. Einsatz wurde durch monoklonale Antikörper abgelöst.
- Ivermectin, Lopinavir/Ritonavir (Kaletra ®), Hydroxychloroquin, Chloroquin(+/- Azithromycin) , Interferon-β in grossen [Trials](#) unwirksam, werden in Inselgruppe nicht eingesetzt

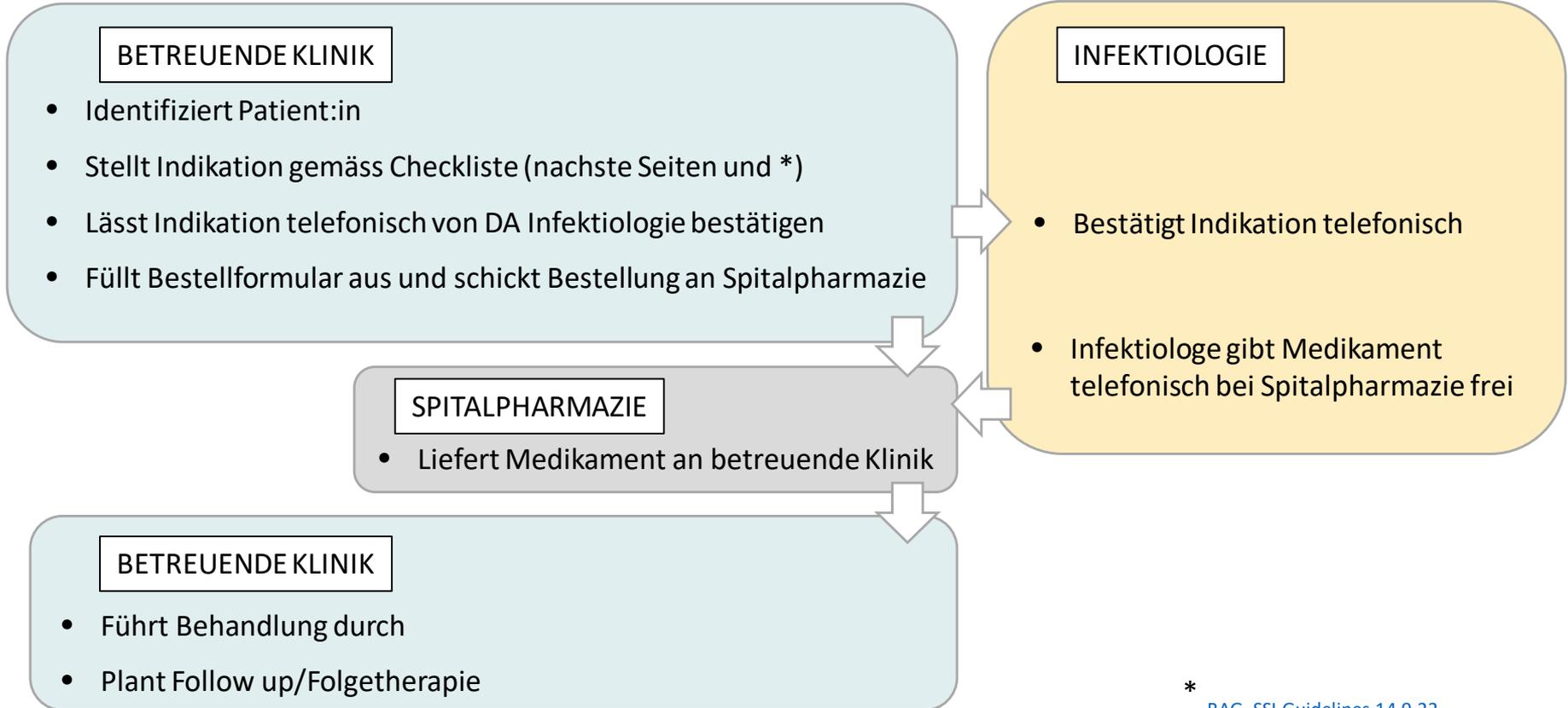
Antivirale Therapien für ambulante Patientinnen und Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion



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

- HIV-Infektion mit einer CD4+ T-Zellzahl von < 200 pro µl
- Vererbte Immunschwäche
- 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 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/µl für ≥ 1 Woche) oder unter aktiver Therapie oder nach HSCT
- Sichelzellenanämie
- Organtransplantierte

LOGISTIK EVUSHELD



*

[BAG SSI Guidelines 14.9.22](#)

PRÄ EXPOSITIONSPROPHYLAXE

EVUSHELD

- 300mg Tixagevimab i.m. plus 300mg Cilgavimab i.m.
- Alle 6 Monate

RELEVANTE IMMUNSUPPRESSION



- HIV-Infektion mit einer CD4+ T-Zellzahl von < 200 pro μ l
- Vererbte Immunschwäche
- 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 Prednisonäquivalent/Tag)
- Hämatologische Malignitäten (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 solider Organe

UNGENÜGENDE IMMUNANTWORT

Fehlende Anti Spike IgG Antwort nach mindestens 3 Impfdosen (Antikörperbestimmung idealerweise innerhalb von 4 Wochen nach letzter Impfung)

oder

Keine zu erwartende Impfantwort wegen HCT, CAR-T oder B-Zell-depletierenden Therapien in den letzten 3 Monaten

Steroide

- **Dexamethason:** Im grossen RCT "[RECOVERY](#)" zeigte sich eine signifikante Reduktion der 28 Tage Sterblichkeit bei PatientInnen, welche intubiert waren oder Sauerstoff benötigten und mindestens 7 Tage Symptome hatten, wenn **6mg Dexamethason täglich bis maximal 10 Tage** verabreicht wurde.
 - Die Studie hatte eine 40% Mortalität bei Intubierten. Deutlich höher als bei uns, externe Validität der Studie für Inselgruppe?
 - **In der Inselgruppe werden > 7 Tage nach Symptombeginn (falls eruierbar) bei schwerem COVID und typischer Klinik/Labor der zweiten Phase der Erkrankung (z.B. SpO2 < 90% bei Raumluft, Atemfrequenz >30/Min., hohe Entzündungsmarker, schnelle klinische Verschlechterung und konsolidierende Infiltrate) Glucocorticoide, in ähnlicher Dosierung wie in RECOVERY, individuell indiziert verabreicht. Der Einsatz von anderen Corticosteroiden dürfte einen ähnlichen Effekt haben ([WHO REACT](#)).**
 - Der [COVID STEROID 2](#) RCT zeigte eine Tendenz zu besserem Verlauf unter 12mg statt 6mg Dexamethason bei schwerst hypoxischen PatientInnen. Ein RCT zeigte eine etwas bessere Wirksamkeit von Methylprednisolon (2mg/kg für 5 Tage, dann 1mg/kg für 5 Tage) als Dexamethason 6mg ([Ranjbar](#) et al). Dies spricht tendenziell für höhere Steroiddosierung zu Beginn der 2. Phase. Hingegen zeigte eine Steroidpulstherapie über 3 Tage keinen Benefit (Dolci CROI 2022).
 - Die 10 Tage sind nicht in Stein gemeisselt. Auch ein Tapering der Steroiddosis soll in Erwägung gezogen werden, da wir bei Absetzen der vollen Dosis ein Wiederaufflammen der Symptome beobachtet haben.
 - Gefahr des **Strongyloides Hyperinfektionssyndroms:** Bei häufig asymptomatischer Strongyloides stercoralis Infestation (Aufenthalt in Endemiegebieten) besteht die Gefahr eines lebensgefährlichen Hyperinfektionssyndroms. Vgl «**Prophylaxe opportunistischer Infektionen, Behandlung latenter Infektionen**» übernächste Seite.
- **Inhalative Steroide:** RCTs mit Budesonid ([Ramakrishnan Lancet Respir Med](#) , [Yu Lancet](#)) RCT mit evtl. günstiger Wirkung bei Ambulanten (schnellere Erholung und möglicherweise weniger kombinierten Endpunkt Spitaleinweisungen/Tod). Ciclesonide ([Ezer](#) BMJ, [Clemency](#) JAMA IM) hingegen ohne signifikanten Effekt. Datenlage für inhalative Steroide bei Hospitalisierten eher unklar.

Andere Immunomodulatoren:

- **IL-6 Rezeptor Antikörper: Tocilizumab:** REMAP-CAP zeigte in einem grossen adaptiven RCT ([NEJM 2021](#)) einen Überlebensbenefit bei IB-PatientInnen von IL-6 Rezeptor Ak (Tocilizumab oder Sarilumab). Im [RECOVERY](#) Trial wurde eine 15% niedrigere Mortalität unter Tocilizumab bei PatientInnen mit Hypoxie und CRP >75 gezeigt (P=0.003). [COV-AID](#) RCT kein Benefit bei eher tiefem Baseline Mortalitätsrisiko. Eine [Cochrane Review](#) (Ghosn et al) weist auf einen kleinen 28 Tag Überlebensbenefit von Tocilizumab hin. Eine [Subanalyse](#) des negativen CORIMUNO-TOCI RCTs zeigte einen Survival Benefit bei einem CRP > 150 mg/L. Eine Metaanalyse der WHO ([JAMA 2021](#)) zeigt eine 22% Reduktion der Mortalität falls IL-6 Ak mit Steroiden verabreicht werden, insbesondere falls sie früh bei Patienten mit schwerem COVID und noch nicht-invasiver Ventilation eingesetzt werden. Positiver Effekt bei Tocilizumab aber nicht bei Sarilumab. Die ICU Mortalität betrug ca 25% und ist höher als bei uns, deshalb können die Daten nicht uneingeschränkt übertragen werden.
 - **Tocilizumab** (Actemra®) kann früh bei kritisch Kranken (i.a. auf der Intensivmedizin) verabreicht werden, z.B. wenn sie sich nach 24-48 Steroiden Steroiden nicht bessern: 8 mg/kg, maximal 800mg i.v. einmalig, evtl. 2. Dosis 24-48 Stunden später bei fehlender Besserung und interdisziplinärer Entscheidung
 - **Achtung:** Tocilizumab normalisiert Entzündungsparameter wie CRP oder PCT auch bei aktiver bakterieller Infektion
- **JAK-Inhibitor Baricitinib** (Olumiant®) zeigte in Kombination mit Remdesivir eine schnellere klinische Besserung ([Kalil, NEJM 2021](#)) ohne signifikante Mortalitätsreduktion. Im RCT [COV-BARRIER](#) (Marconi, Lancet Respir Med 2021) gegen Standard of Care (ohne Remdesivir) wurde der primäre Endpunkt (invasive oder nicht invasive Beatmung oder Tod) nicht erreicht aber signifikante Mortalitätsreduktion (8.1% versus 13.1%). Ähnlich wirksam wie Remdesivir plus Dexamethason ([ACCT-4](#)).Kürzliche [Review](#).
 - Baricitinib wurde in Kombination mit Remdesivir in der Schweiz zur Behandlung von COVID-19 zugelassen und wird von der [WHO](#) empfohlen, im Inselspital setzen wir es im allgemeinen ohne Remdesivir ein
 - Dosierung 4mg/24h p.o, (2mg/24h bei GFR 30-60ml/min) für bis zu 14 Tage
 - Antiinflammatorischer Effekt erst ca. 3 Tage nach Behandlungsbeginn
 - Kombination mit Tocilizumab nicht empfohlen
 - Baricitinib erhöht das Risiko von venösen Thromboembolien, Thromboembolieprophylaxe obligat
 - Einsatz bei ausgeprägter Entzündungsreaktion und/oder fehlendem Ansprechen auf Steroide nach interdisziplinärer Evaluation
 - Bei Fragen zum Medikament allenfalls rheumatologisches Konsilium
- JAK 2 Inhibitor **Tofacitinib** zeigte in einem brasilianischen RCT ([Guimarães NEJM](#)) eine Verbesserung des kombinierten Endpunktes Beatmung oder Tod bis Tag 28 (18 vs 29%), aber keine signifikante Verbesserung der Mortalität Tag 28 (2.8 vs 5.5%) oder Heilung Tag 28 (93 versus 91%).

- **Andere Immunomodulatoren:** viele klinische Studien laufen.
 - **IL-1 α Rezeptor Antagonist Anakinra** kein positiver Effekt in mild to moderate COVID-19 ([Corimuno-19](#)). Hingegen besseres klinisches Outcome und Mortalitätsbenefit (3.9% vs 8.7% p=0.045) in einem RCT (Kyriazopoulou [Nature Med 2021](#)). Dieser Effekt wurde bei (noch) nicht kritisch kranken PatientInnen mit erhöhtem Level von soluble urokinase plasminogen receptor im Plasma (Einschlusskriterium) gesehen.
 - Der Anti-IL1b Antikörper **Canakinumab** zeigte in einem RCT ([Carrichio JAMA2021](#)) bei Hospitalisierten keinen Vorteil bzgl. Mortalität, invasive Beatmung, Hospitalisationsdauer.
 - Der Tyrosinkinase Inhibitor **Imatinib** erreichte in einem RCT ([Aman et al](#)) bei O2-bedürftigem COVID den primären Endpunkt von Verkürzung der Zeit der invasiven Beatmung/O2-Bedürftigkeit nicht, aber geringere Dauer der invasiven Beatmung und evtl. geringere Mortalität (8 vs 4%, p adj. 0.07).
 - **Colchizin** zeigte in einem [griechischen RCT](#) bei 105 Hospitalisierten auf der Normalstation eine signifikante Reduktion der klinischen Verschlechterung (7-grade clinical status scale). In einem grossen RCT bei Ambulanten knappe Verminderung des kombinierten Endpunktes Hospitalisation oder Tod (4.6% versus 6%), aber nicht der Mortalität ([Tardif et al](#)). Bei Hospitalisierten mehrheitlich mit Steroiden behandelt (>90%) im [Recovery](#) RCT kein Effekt auf Mortalität, Länge der Hospitalisation, Intubation; bei anderem RCT ([Diaz](#)) Trend-Effekt (p=0.08) auf 28-Tag Mortalität/Intubation (HR 0.83 (0.67-1.02)).
 - In der Inselgruppe setzen wir Colchizin nicht routinemässig ein
 - **Fluvoxamin** (2x100mg über 10 Tage) ein Serotonin Reuptake Hemmer Antidepressivum mit anti-inflammatorischen Eigenschaften zeigte bei frühem Einsatz bei ambulanten Patienten in Brasilien in einem RCT einen positiven Effekt im Sinne des kombinierten Endpunktes eines längeren Notfallaufenthalts oder Hospitalisation ([Reis](#)). In der Inselgruppe setzen wir Fluvoxamin bei hospitalisierten PatientInnen in der Regel nicht ein.

• Prophylaxe opportunistischer Infektionen, Behandlung latenter Infektionen

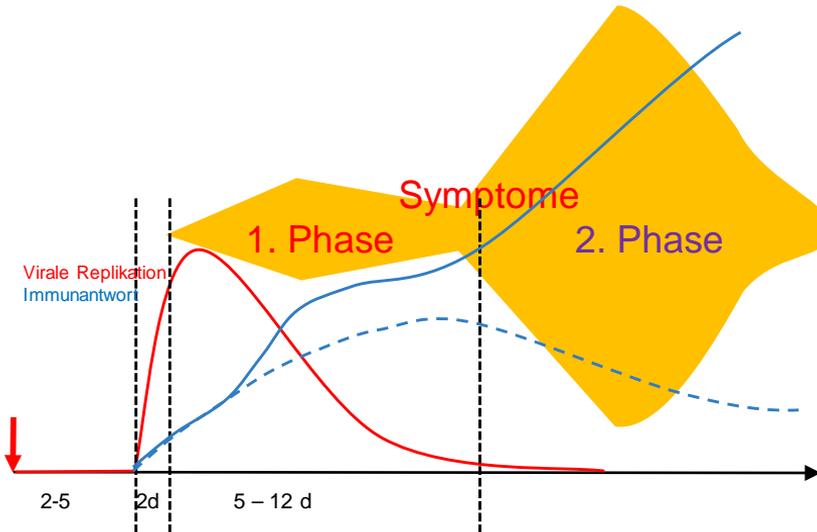
- **Strongyloides stercoralis:** Bei häufig asymptomatischer Strongyloides stercoralis Infektion (Aufenthalt, auch längere Reise) in Endemiegebieten) besteht bei Verabreichung von Steroiden die Gefahr eines lebensgefährlichen [Strongyloides Hyperinfektionssyndroms](#).
 - **Endemiegebiete**
 - **Hohes Risiko: Südostasien, Ozeanien, Sub-Sahara-Afrika, Südamerika, Karibik**
 - **Mittleres Risiko: Zentralamerika inkl. Mexiko, Osteuropa, Mittlerer Osten, Nordafrika, indischer Subkontinent, Asien**
 - **Auftreten:** Gefahr bei positiver Serologie. Meist früh während der Behandlung mit Steroiden, sodass ein Warten auf das Serologieresultat meist zu spät ist.
 - **Serologie:** Abnahme bei Eintritt bei Aufenthalt in Endemiegebiet
 - **(Präsumptive) Behandlung:** Die Behandlung besteht aus Ivermectin 200 µg/kg per os am Tag 1 und 14. Bei sofortigem Beginn der Steroide und relevantem Expositionsrisiko wird eine präsumptive Behandlung bei Steroidbeginn vor Vorliegen der Serologie von der [WHO](#) empfohlen
- **Pneumocystis Pneumonie:** Bei > 4 Wochen Prednisonäquivalent $\geq 20\text{mg}$ oder Kombination von Immunmodulatoren: TMP/SMX forte 3/Woche
- **Hepatitis B:** Bei Einsatz von Steroiden > 14 Tage, Verwendung von Immunmodulatoren Abnahme HBV Serologie, bei HBV Infektion, auch immunologisch kontrollierter, Einsatz von Lamivudin oder TAF erwägen
- **Tuberkulose:** Vor intensivierter kombinierter Immunmodulation Quantiferontest, falls positiv interdisziplinäre Diskussion bzgl. Therapie latenter TB

Problemliste bei PatientInnen mit COVID-19

Für eine schnelle Orientierung über Stadium und Therapie bei COVID-19 PatientInnen auf Bettenstationen werden folgende Punkte in der Problemliste unter COVID-19 Diagnose aufgeführt

- Symptombeginn am:
- Erstdiagnose, z.B. PCR mit Ct Wert am:
- COVID-19 Impfung? Mit Datum
- Anti-SARS-CoV2 Antikörper
- O2 Substitution (evtl. Flussrate/Applikationsform) seit:
- Remdesivir oder andere Virostatika seit:
- Monoklonale Antikörper, Datum:
- Steroide/Tocilizumab seit:
- Antibiotika seit:
- Thromboembolieprophylaxe/Antikoagulation seit:

Therapie je nach Phase



COVID-19 kann als Krankheit mit zwei (überlappenden) Phasen charakterisiert werden

1. Phase (ca. 5 Tage nach Infektion) **Virusreplikation**

- Innerhalb der ersten 7 Tage nach Symptombeginn
- Entscheid ob
 - Remdesivir, Nirmatrelvir/Ritonavir
 - Monoklonale Antikörper
 - Rein supportive Therapie (O2, Lagerung etc)
- Thromboseprophylaxe evaluieren

2. Phase (ab ca. 7-10 Tagen nach Symptombeginn) **Überschießende Immunreaktion**

- Supportive Therapie, insbesondere O2, Lagerung
- Entscheid ob **Steroide**, zB. Dexamethason 6mg täglich, Entscheid über Dauer und Tapering.
- Entscheid ob Tocilizumab oder Baricitinib
- Thromboseprophylaxe evaluieren

Immunsupprimierte Virusreplikation anhaltend, fehlende spezifische Immunantwort

- Individuell beurteilen
- Monoklonale Antikörper und Remdesivir erwägen

Massnahmen bei COVID-19 mit ungünstiger Prognose und Therapieeskalations-Restriktion

- Palliativteam zuziehen **Telefonnummer intern 2-5040 (Konsiliardienst Palliative Care)** oder nachts und am Wochenende via Hintergrunddienst 079 4433331.
 - Palliativ Care Toolkit mit Empfehlungen für:
 - nicht intubierte Patienten mit Atemversagen im Endstadium
 - Intubierte Patienten mit ungünstigem Verlauf und schlechter Prognose
 - Patienten mit unsicherer Prognose und schweren Symptomen
- Palliative Massnahmen sind nicht gleichbedeutend mit terminaler Situation!