

Empfehlungen zum frühen Einsatz von Covid-19-Therapien und zu Prophylaxen erstellt von der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie (SSI)

04. August 2022

Hinweis

Die aktuellen Empfehlungen werden laufend überprüft und aktualisiert, sobald neue, von Experten begutachtete Daten aus den jeweiligen Studien öffentlich zugänglich sind. Um sicherzustellen, dass die Behandlung und Prophylaxe für diejenigen Patientinnen und Patienten verfügbar sind, die es am meisten benötigen und bei welchen der grösste Nutzen zu erwarten ist, müssen im Allgemeinen die unten aufgeführten Kriterien erfüllt sein, damit eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern (mkAK) oder direkt wirkenden Virostatika (DAA, direct acting antivirals) oder eine prophylaktische Anwendung infrage kommen. Die meisten Phase-3-Studien wurden während der Delta-Wellen von Covid-19 durchgeführt, und eine einfache Extrapolation auf die aktuelle Omicron-Variante (und auf künftige Varianten) ist möglicherweise nicht akkurat. Es sind jedoch «Real World Data» verfügbar, welche den Einsatz dieser Behandlungsoptionen über die in den Zulassungsstudien erfassten Bevölkerungsgruppen hinaus zu bestätigen scheinen. Gegebenenfalls werden individuelle Entscheidungen mit den Patientinnen und Patienten und multidisziplinären Teams unterstützt.

Mehrere antivirale Medikamente können Hospitalisierungen von ambulanten Patientinnen und Patienten (und stationären Patientinnen und Patienten mit neuer nosokomialer Infektion) mit einer SARS-CoV-2-Infektion und hohem Risiko für die Progression zu einem schweren Covid-19-Krankheitsverlauf und Tod verhindern. Seit Mai 2021 werden in der Schweiz mkAK zur Behandlung eingesetzt, ursprünglich Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®, i. v.-Formulierung), dann Sotrovimab (Xevudy, i. v.-Formulierung) und in jüngerer Zeit Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld, i. m. und inzwischen auch i. v.-Formulierung; auch zur Prophylaxe). Die Wirksamkeit von SARS-CoV-2 neutralisierenden mkAK wird durch Mutationen der RBD-Domäne des Spike-Proteins verändert oder reduziert.

DAA wie Nirmatrelvir [PF-07321332] / Ritonavir (Paxlovid®, orale Formulierung) oder Remdesivir (Veklury®, i. v.-Formulierung) haben andere Wirkungsmechanismen und es wird erwartet, dass ihre Aktivität gegen Omicron beibehalten wird. Antiviralia-Therapien und -Prophylaxe wurden mit dem Auftreten von Resistenzen in Verbindung gebracht, insbesondere bei immungeschwächten Patientinnen und Patienten.

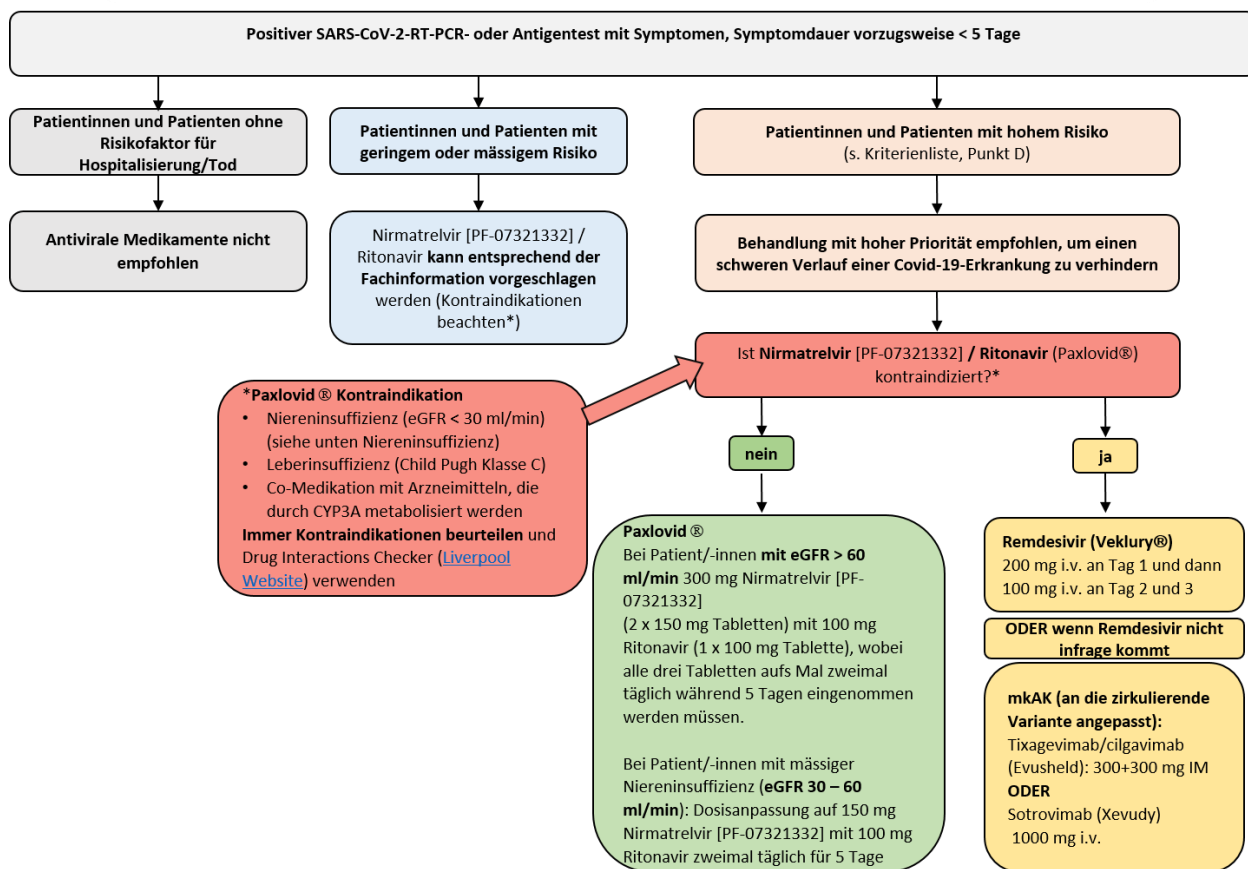
Wie im Entscheidungsbaum ersichtlich (siehe unten), empfehlen wir **bei ambulanten Hochrisikopatientinnen und -patienten** im Allgemeinen, wenn keine Kontraindikationen vorliegen, **zunächst Nirmatrelvir [PF-07321332] / Ritonavir (Paxlovid®) als erste Wahl für die Frühbehandlung zu verschreiben, um einen schweren Verlauf einer Covid-19-Erkrankung zu verhindern.**

Nirmatrelvir [PF-07321332] / Ritonavir (Paxlovid®) ist das einzige in der Schweiz verfügbare und zugelassene orale DAA. Wenn Paxlovid® kontraindiziert ist (meist wegen schädlicher Interaktionen mit andern Arzneimitteln: siehe **COVID-19 Drug Interactions Checker** ([Liverpool Website](#))), kann Remdesivir i. v. (200 mg –100 mg – 100 mg über 3 Tage) bei ähnlicher Indikation eingesetzt werden.

Wenn keine DAA verfügbar sind oder infrage kommen, können alternativ die mkAK Tixagevimab/Cilgavimab (hochdosiert: Tixagevimab 300 mg und Cilgavimab 300 mg) oder Sotrovimab (hochdosiert, 1000 mg) eingesetzt werden. Es gibt nur wenige Hinweise auf die Wirksamkeit der Behandlung mit mkAK gegen Infektionen mit BA.4 und BA.5.

Zum jetzigen Zeitpunkt bleibt Evusheld wahrscheinlich teilweise wirksam gegen diese neuen Varianten (Cilgavimab-Komponente); die Wirksamkeit von Sotrovimab ist in ähnlichem Mass beeinträchtigt wie bei BA.2. Wenn es verwendet wird, sollte es hochdosiert (1000 mg) eingesetzt werden. Mehr Informationen werden bald verfügbar sein. Wenn keine Kontraindikationen vorliegen, kann DAA bevorzugt eingesetzt werden.

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



Es wird immer Situationen geben, in denen Patientinnen und Patienten nicht genau zugeordnet werden können. Die Entscheidung sollte in solchen Fällen vom zuständigen multidisziplinären Team diskutiert und getroffen werden.

A. AMBULANTE BEHANDLUNG

Die folgenden Kriterien beschreiben, wann eine hohe Priorität für die Verschreibung einer frühzeitigen Behandlung vorliegt. Sie sollten alle erfüllt sein:

1. Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre alt und mit einem Gewicht von ≥ 40 kg¹
2. UND durch Antigentest oder PCR bestätigte Infektion: Ein positiver Antigentest reicht aus, um die Behandlung zu beginnen, wenn die anderen Kriterien erfüllt sind.
3. UND Covid-19-Symptome
4. UND innerhalb von 5 Tagen nach Auftreten der Symptome (ausser bei immunsupprimierten Personen, bei denen der Zeitraum seit Auftreten der Symptome länger sein kann)
5. UND Zugehörigkeit zu Gruppe mit hohem Risiko gemäss Liste unter D

¹ Dieses Alter und Höchstgewicht sind in der genehmigten Fachinformation für Xevudy und in der Anwendungsempfehlung für Evusheld aufgeführt, nicht aber in der Fachinformation für Paxlovid® und Veklury®. Die Entscheidung, Paxlovid® und Veklury® bei Jugendlichen ≥ 12 Jahre und mit einem Gewicht von ≥ 40 kg einzusetzen, muss daher vom zuständigen multidisziplinären Team getroffen werden.

Folgende Behandlungsmöglichkeiten werden für Hochrisikopatientinnen und -patienten empfohlen, um einen schweren Verlauf einer Covid-19-Erkrankung zu verhindern:

1) Nirmatrelvir [PF-07321332] / Ritonavir (Paxlovid®):

300 mg Nirmatrelvir [PF-07321332] (2 x 150 mg Tabletten) mit 100 mg Ritonavir (1 x 100 mg Tablette), wobei alle drei Tabletten aufs Mal zweimal täglich während 5 Tagen eingenommen werden müssen, sofern es nicht kontraindiziert ist.

Kontraindikationen für Nirmatrelvir [PF-07321332] / Ritonavir (Paxlovid®):

- Leberinsuffizienz (Child Pugh Klasse C)
- Co-Medikation mit Arzneimitteln, die durch CYP3A metabolisiert werden.

Zur Beurteilung von Kontraindikationen ist in allen Situationen, in denen Paxlovid® verschrieben wird, der **COVID-19 Drug Interactions Checker** ([Liverpool Website](#)) zu verwenden.

Niereninsuffizienz / Dialyse

- Bei Patientinnen und Patienten mit **mässiger Niereninsuffizienz** (eGFR 30–60 ml/min):
 - o Tag 1–5: 150 mg Nirmatrelvir [PF-07321332] / 100 mg Ritonavir (Paxlovid®) zweimal täglich
- **Niereninsuffizienz (eGFR < 30 ml/min):** Paxlovid® sollte gemäss Fachinformation dann nicht eingesetzt werden, aber in Ausnahmefällen ist unter Entscheidung im multidisziplinären Teams folgende Dosierung möglich (**Off-Label-Use**):
 - o Tag 1: 300 mg Nirmatrelvir [PF-07321332] / 100 mg Ritonavir (alle 3 Tabletten aufs Mal)
 - o Tag 2–5: 150 mg Nirmatrelvir [PF-07321332] / 100 mg Ritonavir einmal täglich
- **Dialyse-Patientinnen und -Patienten:** Paxlovid® sollte gemäss Fachinformation dann nicht eingesetzt werden, aber in Ausnahmefällen ist unter Entscheidung im multidisziplinären Teams folgende Dosierung möglich (**Off-Label-Use**):
 - o Patientinnen und Patienten > 40kg: Tag 1: 300 mg Nirmatrelvir [PF-07321332] / 100 mg Ritonavir (alle 3 Tabletten aufs Mal)
 - o Tag 2–5: 150 mg Nirmatrelvir [PF-07321332] / 100 mg Ritonavir einmal täglich, verabreicht nach der Dialyse
 - o Patientinnen und Patienten < 40kg: Tag 1: 150 mg Nirmatrelvir [PF-07321332] / 100 mg Ritonavir
 - o Tag 3 und Tag 5: 150 mg Nirmatrelvir [PF-07321332] / 100 mg Ritonavir, verabreicht nach der Dialyse

Die Behandlung von schwangeren Frauen kann auf Beschluss eines multidisziplinären Teams in Betracht gezogen werden. Bitte beachten Sie die Fachinformation.

2) Remdesivir (Veklury®)

Tag 1: 200 mg, Tag 2: 100 mg, Tag 3: 100 mg i. v. Diese frühzeitige, dreitägige Behandlung hat sich in einer Studie als wirksam erwiesen, die Zahl der Spitalaufenthalte zu verringern, aber es wurde kein Einfluss auf die Sterblichkeit beobachtet.

Wenn keine andere Option infrage kommt oder verfügbar ist:

3) Monoklonale Antikörper

- a) Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld)²: 300 mg Tixagevimab + 300 mg Cilgavimab i. m.** für Infektionen mit den aktuell vorherrschenden Omicron-Varianten. Eine dokumentierte negative Serologie ist empfohlen. Eine intravenöse Anwendung ist in besonderen Situationen auf Beschluss eines multidisziplinären Teams möglich.

ODER

² Tixagevimab/Cilgavimab ist derzeit nicht von Swissmedic zugelassen.

- b) **Sotrovimab (Xevudy) 1000 mg i. v.**, d. h. die doppelte Dosis³ für Infektionen mit aktuell vorherrschenden Omicron-Varianten. Eine dokumentierte negative Serologie ist empfohlen.

Wichtiger Hinweis:

Sotrovimab und Cilgavimab (einer der beiden mkAK von Evusheld) zeigen eine weniger wirksame *In-vitro*-Neutralisierung bei den aktuell zirkulierenden Omikron-Varianten BA.4 und BA.5 im Vergleich zu den in den klinischen Studien vorherrschenden Varianten.

Behandlungsmöglichkeiten für ambulante Patientinnen und Patienten mit geringem oder mässigem Risiko

Nach sorgfältiger Prüfung der Kontraindikationen können auch andere Krankheiten und Zustände, die nachweislich mit einem erhöhten Risiko für eine schwere Covid-19-Erkrankung einhergehen (z. B. Patientinnen und Patienten ab 65 Jahren, Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren), für eine DAA-Behandlung in Betracht gezogen werden.

Nirmatrelvir [PF-07321332] / Ritonavir kann bei dieser Population ebenfalls als erste Wahl für die Behandlung mit einem antiviralen Medikament entsprechend der Fachinformation vorgeschlagen werden (Kontraindikationen genau beachten).

B. STATIONÄRE BEHANDLUNG

Für Empfehlungen zur stationären Behandlung siehe [SSI Guidelines](#).

Gemäss der Fachinformation kann Remdesivir bis zu 7 Tage nach Auftreten der Symptome bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten eingesetzt werden, die an einer Lungenentzündung leiden (andere Indikation als bei ambulanten Patientinnen und Patienten).

Hinweis: Für Patientinnen und Patienten, die aus Gründen, die nicht mit Covid-19 zusammenhängen, in ein Spital eingewiesen wurden und die im Spital neu positiv auf SARS-CoV-2 getestet wurden, gelten die in Abschnitt [A. Ambulante Behandlung](#) beschriebenen Behandlungskriterien.

C. PRÄ-EXPOSITIONSPROPHYLAXE

Passive Immunisierungstherapie wird primär Patientinnen und Patienten der **Hochrisikogruppe** (siehe D) verschrieben, welche zusätzlich eines der nachfolgenden Kriterien erfüllen:

- a. **Fehlende Anti-Spike-IgG-Antikörperreaktion** (z. B. ein fehlender oder nahezu fehlender Antikörpertest) nach einer Impfung mit mindestens drei Dosen eines in der Schweiz zugelassenen SARS-CoV-2-Impfstoffs (vorzugsweise ein mRNA-Impfstoff) und keine Erwartung, dass eine vierte Dosis den Antikörperspiegel erhöhen wird. Der Antikörpertiter sollte innerhalb von vier Wochen nach der letzten Impfstoffdosis gemessen werden.

ODER

- b. **Keine Möglichkeit einer Impfung**, da aufgrund von allogener HCT, CAR-T-Therapien oder B-Zell-depletierenden Therapien in den letzten < 3 Monaten kein Impfschutz aufgebaut werden konnte.

Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld)⁴ sollte intramuskulär angewendet werden mit 300 mg Tixagevimab und 300 mg Cilgavimab⁵ als zwei separate, sequentielle intramuskuläre Injektionen. Die Verabreichung wird alle sechs Monate wiederholt, solange SARS-CoV-2 zirkuliert. Eine intravenöse

³ Diese Dosis ist nicht in der Fachinformation von Xevudy (Sotrovimab) enthalten. Die Entscheidung zu diesem Off-Label-Use muss daher vom zuständigen multidisziplinären Team getroffen werden.

⁴ Tixagevimab/Cilgavimab ist derzeit nicht von Swissmedic zugelassen.

⁵ Diese Dosis für Evusheld ist höher als in der [Schweizer Anwendungsempfehlung](#) und in der Phase-III-Präventionsstudie angegeben. Die höhere Dosis ist für einige SARS-CoV-2-Varianten (z. B. Omicron BA.1.1, Omicron BA.2) besser geeignet. Andere als die in dieser Kriterienliste empfohlenen Dosierungen sollten von einem multidisziplinären Team beschlossen werden.

Anwendung ist in besonderen Situationen auf Beschluss eines multidisziplinären Teams möglich. Die Indikationen für alle passiven Immunisierungsbehandlungen sollten von einem Spezialisten für Infektionskrankheiten beurteilt werden, und die Anwendung sollte auf spezialisierte Zentren (Universitätsspitäler und Kantonsspitäler) beschränkt werden.

Zu beachten ist, dass Evusheld gegebenenfalls 2 Wochen nach einer SARS-CoV-2-Impfung verschrieben werden kann. Nach der Verabreichung von Evusheld sollte eine SARS-CoV-2-Impfung um mindestens 3 bis 6 Monate aufgeschoben werden. Ebenfalls zu beachten ist, dass aufgrund des nur partiellen Schutzes durch Evusheld bei Vorliegen kompatibler Symptome unverzüglich Tests zur Diagnose von SARS-CoV-2 durchgeführt werden sollten.

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

- 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 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/ μ l für \geq 1 Woche) oder unter aktiver Therapie oder nach HSCT
- Sichelzellenanämie
- Organtransplantierte