

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΛΟΙΜΩΞΗ COVID-19

ΑΡΧΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΟΙΚΟΙ, ΣΕ ΙΔΙΩΤΙΚΟ ΙΑΤΡΕΙΟ, ΤΕΠ Ή ΚΠΥ

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΝΟΣΟΥ

Ήπια: Ασυμπτωματικοί ή συμπτωτικοί ασθενείς άνευ κλινικών ή απεικονιστικών ευρημάτων πνευμονίας και $SpO_2 \geq 94\%$ σε FiO_2 21%

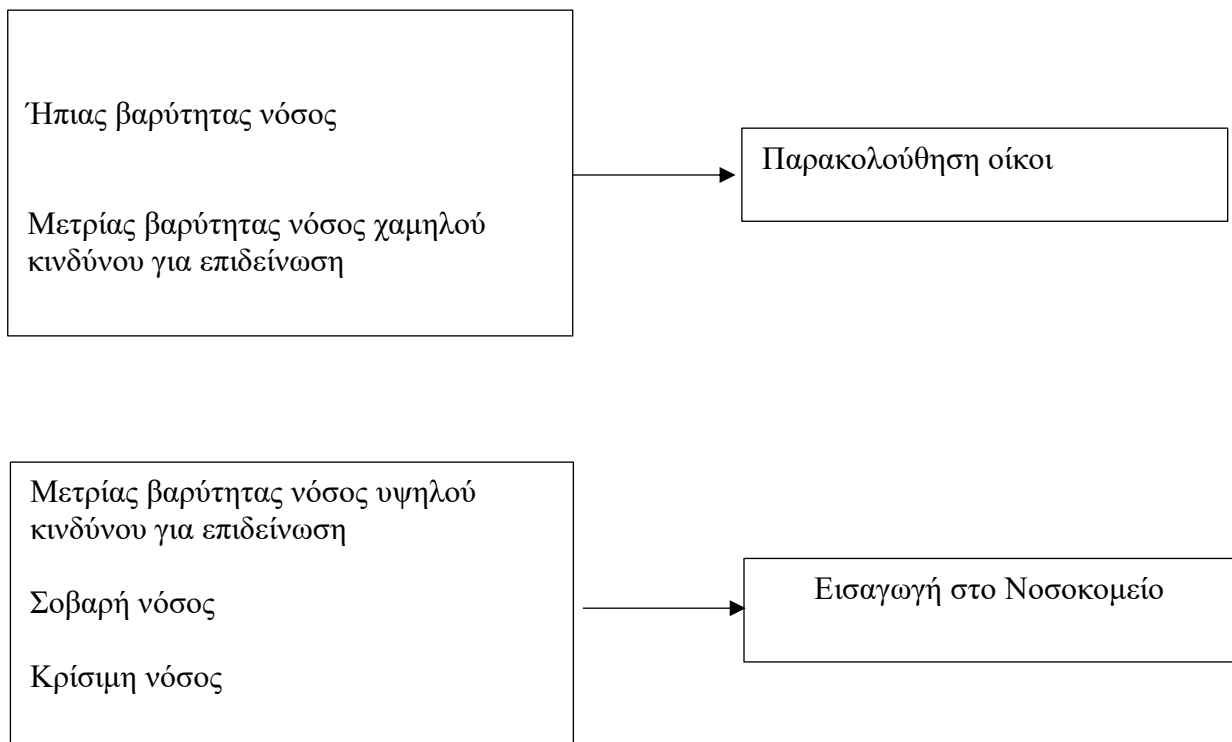
Μέτρια: Ασθενείς με κλινικά ή απεικονιστικά ευρήματα πνευμονίας και $SpO_2 \geq 94\%$ σε FiO_2 21%.

Σοβαρή: Ασθενείς με κλινικά ή απεικονιστικά ευρήματα πνευμονίας και ένα από τα παρακάτω

- $SpO_2 < 94\%$ σε FiO_2 21%
- $PO_2/FiO_2 < 300$
- Αναπνοές $> 30/min$
- Διηθήματα $> 50\%$ του πνευμονικού παρεγχύματος

Κρίσιμη: ARDS, σήψη ή σηπτικό shock

Ασθενείς με υποκείμενα νοσήματα όπως: Χρόνιες παθήσεις των πνευμόνων, σοβαρές καρδιακές παθήσεις, ανοσοκαταστολή (κακοήθη νεοπλασμάτα υπό ενεργό θεραπεία, μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων ή αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, ανοσοανεπάρκειες, μη καλώς ελεγχόμενη HIV λοίμωξη, λήψη κορτικοστεροειδών ή άλλων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων), σακχαρώδης διαβήτης, νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια, νοσογόνος παχυσαρκία ($BMI > 40$) είναι αυξημένου κινδύνου για επιδείνωση και πρέπει να παρακολουθούνται στενά μέχρι να αναρρώσουν.



ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΟΙΚΟΙ

- Οι ασθενείς που νοσηλεύονται οίκοι συνιστάται να προμηθευτούν οξύμετρο και να παρακολουθούν τον κορεσμό O₂ και τη θερμοκρασία τους συχνά
- Θα πρέπει να ενημερώνουν το θεράποντα ιατρό για τα συμπτώματά τους, τη θερμοκρασία τους και τον κορεσμό O₂ καθημερινά
- **ΔΕΝ** συνιστάται να λαμβάνουν για τη λοίμωξη COVID-19 χλωροκίνη, υδροξυχλωροκίνη, αζιθρομυκίνη ή κορτικοστεροειδή εκτός εάν υπάρχει άλλη ένδειξη

Οι ασθενείς ηλικίας ≥ 60 ετών ή ασθενείς με ηλικία 18-59 ετών που έχουν ένα από τα κάτωθι κριτήρια συνιστάται να λαμβάνουν κολχικίνη **0.5 mg BID τις 3 πρώτες ημέρες και 0.5mg QD για επιπλέον 27 ημέρες.**

- BMI ≥ 30 Kg/m²
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Υπέρταση μη καλά ελεγχόμενη (συστολική ≥ 150 mm Hg)
- Άσθμα, Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
- Καρδιακή ανεπάρκεια
- Στεφανιαία νόσος
- Πυρετός $\geq 38.0^{\circ}$ C τις τελευταίες 48 ώρες

Συνιστάται να γίνεται έναρξη της θεραπείας με κολχικίνη εντός 24 ωρών από τη διάγνωση

Η κολχικίνη συνιστάται να μην χορηγείται στις κάτωθι περιπτώσεις:

- Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (νόσος του Crohn ή ελκώδης κολίτιδα), χρόνια διάρροια ή δυσσαπορρόφηση.
- Προϋπάρχουσα προοδευτική νευρομυϊκή νόσος
- Σπειραματική διήθηση (eGFR) < 30 mL/min
- Σοβαρή ηπατική νόσος
- Έγκυμοσύνη ή θηλασμός ή πιθανότητα εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση του φαρμάκου.
- Ιστορικό αλλεργικής αντίδρασης ή σημαντική ευαισθησία στην κολχικίνη
- Ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία για καρκίνο
- Ασθενείς που λαμβάνουν μακρολίδη, κυκλοσπορίνη ή βεραπαμίλη

ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

1. ΑΡΧΙΚΟΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- Γενική αίματος, σάκχαρο, ουρία, κρεατινίνη, ηπατική βιοχημεία, LDH, CK, CRP, τροπονίνη, φερριτίνη, έλεγχος πήξης, D-dimers, παλμική οξυμετρία ή αέρια αίματος, HIV, HCV, HBV
- Απλή CXR ή CT, ΗΚΓ 12 απαγωγών και προσδιορισμός QT
- Περαιτέρω εξετάσεις κατά περίπτωση

2. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ (Τμήμα Αιμόστασης Αιματολογικής εταιρείας)

Όλοι οι νοσηλευόμενοι ασθενείς με COVID-19 προφυλάσσονται με LMWH (π.χ. enoxaparin) στις συνιστώμενες δόσεις σύμφωνα με το σωματικό βάρος και τη νεφρική λειτουργία.

Σε ασθενείς της ΜΕΘ οι οποίοι δεν έχουν υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο και σημαντική παράταση PT, APTT ή βαρεία θρομβοπενία (<25K), αλλά εμφανίζουν υψηλούς δείκτες φλεγμονής όπως ενδεικτικά υψηλές τιμές ινωδογόνου, D-Dimers, CRP προτείνεται η αύξηση της θρομβοπροφύλαξης σε ενδιάμεση δόση (βλ. πίνακα)

Σε ασθενείς που λάμβαναν από του στόματος αντιπηκτική αγωγή (DOACs ή κουμαρινικά) κατά την νοσηλεία τους συνιστάται μετατροπή της αντιπηκτικής αγωγής σε LMWH

Διάρκεια θρομβοπροφύλαξης

Προτείνεται να παρατείνεται τουλάχιστον για μια βδομάδα μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Σε ασθενείς υψηλού θρομβωτικού κινδύνου (παρατεταμένη ακινητοποίηση, ιστορικό VTE, γνωστή θρομβοφιλία, παχυσαρκία, αυτοάνοσα νοσήματα, ιστορικό Ca, παρατεταμένη νοσηλεία σε ΜΕΘ ή σε ασθενείς με υψηλούς δείκτες φλεγμονής) πιθανώς να χρειάζεται προφύλαξη για μεγαλύτερο **χρονικό διάστημα** (απο 15-45 ημέρες) υπό την προϋπόθεση ότι έχουν χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο.

Ενδεικτικά Δοσολογικά Σχήματα Θρομβοπροφύλαξης

Νοσηλευόμενοι σε κλινικές

Βάρος	CrCl \geq 30 ml/min	CrCl < 30 ml/min
< 50 kg	Εnoxaparin 30 mg q 24h	Ηπαρίνη 5000 U BID
50-79 kg	Εnoxaparin 40 mg q 24h	
80-120 Kg	Εnoxaparin 60 mg q 24h	Ηπαρίνη 5000 U TID
>120 kg	Εnoxaparin 40-60 mg q 12h	Ηπαρίνη 7500 U TID

Νοσηλευόμενοι σε ΜΕΘ

Βάρος	CrCl \geq 30 ml/min	CrCl < 30 ml/min
< 50 kg	Εnoxaparin 30 mg q 12h	Ηπαρίνη 7500 U q 8h
50-79kg	Εnoxaparin 40 q 12 h	Ηπαρίνη 7500 U q 8h
80-120kg	Εnoxaparin 60 mg q 12 h	
>120 kg	Εnoxaparin 0.5-0.6mg/kg q 12 h	Ηπαρίνη 10000 U q 8h

Οι δόσεις είναι ενδεικτικές και απαιτείται προσαρμογή βάσει του θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου. Η Εnoxaparin αναφέρεται **ως παράδειγμα**, μπορεί να χρησιμοποιηθεί οποιαδήποτε ηπαρίνη LMWH. Για περισσότερες πληροφορίες επισκεφθείτε τον ιστότοπο της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας-Τμήμα Αιμόστασης

(www.eae.gr)

3. ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΠΙΘΑΝΗ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι βακτηριακές επιλοιμώξεις πριν από την εισαγωγή στη ΜΕΘ δεν είναι συχνές. Εάν ο θεράπων ιατρός κρίνει ότι ο ασθενής έχει επιπλακεί με βακτηριακή λοίμωξη χορηγεί αντιμικροβιακή αγωγή ανάλογα με το είδος της πνευμονίας (εκ της κοινότητας, HAP/VAP) λαμβάνοντας υπόψιν τις οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων και της Ελληνικής Εταιρείας Αντιμικροβιακής Θεραπείας.

4. ΕΙΔΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΝΑΝΤΙ COVID-19

Οι κάτωθι συστάσεις βασίζονται στα υπάρχοντα δεδομένα από κλινικές μελέτες και στην αδειοδότηση της Remdesivir από FDA και EMA

Βαρύτητα νόσου	Θεραπεία
Δεν απαιτείται χορήγηση O₂	Υποστηρικτική
Απαιτείται χορήγηση O₂ Σε ασθενείς με: 1. SO ₂ ≤ 94% και 2. Πνευμονικά διηθήματα στον απεικονιστικό έλεγχο <i>Εξαιρούνται οι ασθενείς που απαιτείται υψηλή ροή O₂, μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός, μηχανικός αερισμός ή ECMO</i>	Υποστηρικτική θεραπεία + Remdesivir 200 mg IV δόση φόρτισης την πρώτη ημέρα, ακολούθως 100 mg IV άπαξ ημερησίως για 4 επιπλέον ημέρες + Dexamethasone 6 mg PO or IV άπαξ ημερησίως για 10 ημέρες ή μέχρι το εξιτήριο
Απαιτείται χορήγηση O₂ <i>Περιλαμβάνονται οι ασθενείς που απαιτείται υψηλή ροή O₂, μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός ή μηχανικός αερισμός ή ECMO</i>	Υποστηρικτική θεραπεία + Dexamethasone στη δόση και τη διάρκεια που προαναφέρθηκε Με τα υπάρχοντα επιστημονικά δεδομένα, η αποτελεσματικότητα της Remdesivir στην ομάδα αυτή είναι αμφίβολη. Ωστόσο, η ομάδα των ασθενών που χρήζουν μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής περιλαμβάνεται στην αδειοδότηση του φαρμάκου από τον FDA Εάν ο ασθενής είχε τεθεί σε Remdesivir ή/και Dexamethasone πριν επιδεινωθεί, ολοκληρώνει τη θεραπεία με τα εν λόγω φάρμακα (συνολική διάρκεια θεραπείας 5 ημέρες για τη Remdesivir και 10 για την Dexamethasone)

- Σε ασθενείς που λαμβάνουν Remdesivir συνιστάται καθημερινή παρακολούθηση της ηπατικής βιοχημείας
- CrCl<30ml/min: Δεν αποτελεί αντένδειξη για τη χορήγηση Remdesivir, ο κίνδυνος τοξικότητας λόγω άθροισης του εκδόχου cyclodextrin είναι αμελητέος καθώς η διάρκεια χορήγησης του φαρμάκου είναι βραχεία
- Η Remdesivir μπορεί να χορηγηθεί σε εγκύους εάν το προσδοκώμενο όφελος για τη μητέρα δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.
- Ισοδύναμα των 6 mg **Dexamethasone** είναι: 32 mg Methylprednisolone ή 40 mg Prednisone
- Δεν συνιστάται η χορήγηση χλωροκίνης ή υδροξυχλωροκίνης με ή άνευ χορήγησης αζιθρομυκίνης
- Δεν συνιστάται η χορήγηση Lopinavir/ritonavir

5. ΑΛΛΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ

Favipiravir (Avigan, Avifavir). Αναστολέας της RNA-πολυμεράσης, έχει λάβει έγκριση από τις αρμόδιες αρχές Ιαπωνίας (2014) και Κίνας (2020) ως αντικό φάρμακο έναντι της γρίπης και πρόσφατα έλαβε προσωρινή έγκριση στη Ρωσία και Ινδία για χορήγηση σε ασθενείς με ήπιας ή μέτριας βαρύτητας λοίμωξης COVID-19. Αναμένονται τα αποτελέσματα μελετών που βρίσκονται σε εξέλιξη. Ίσως αποδειχθεί αποτελεσματικό φάρμακο για ασθενείς που νοσηλεύονται στο σπίτι με ήπιας ή μέτριας βαρύτητας λοίμωξη.

Ivermectin. Το αντιπαρασιτικό φάρμακο Ivermectin έχει αντική και αντιφλεγμονώδη δράση. Υπάρχουν μερικά κλινικά δεδομένα που υποστηρίζουν τη χορήγησή του σε ασθενείς με λοίμωξη COVID-19.

Παράγωγα αίματος (πλάσμα από αναρρώσαντες ασθενείς)

Από τα υπάρχοντα δεδομένα φαίνεται ότι το μεγαλύτερο όφελος από τη χορήγηση πλάσματος το έχουν οι μη διασωληνωμένοι ασθενείς, ηλικίας <80 ετών που έλαβαν πλάσμα με υψηλό τίτλο αντισωμάτων (anti-spike protein receptor binding domain titer $\geq 1:1350$) εντός 72 ωρών από τη διάγνωση της λοίμωξης.

Υπεράνοσος γ-σφαιρίνη

Μονοκλωνικά αντισώματα έναντι πρωτεϊνών SARS-CoV-2. Τα μονοκλωνικά αντισώματα Bamlanivimab (L-Lily) και ο συνδυασμός Casirivimab + Imdevimab (Regeneron) με δράση έναντι της πρωτεΐνης S του ιού έλαβαν προσωρινή έγκριση (Emergency Use Authorization) από τον FDA για χορήγηση σε ασθενείς με ήπιας ή μέτριας βαρύτητας λοίμωξη που δεν απαιτούν νοσηλεία και έχουν παράγοντες κινδύνου (ηλικία >65 ετών, υποκείμενα νοσήματα) για επιδείνωση.

Ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες

- **Anakinra** (αναστολέας IL-1): Σε προοπτική μελέτη παρατήρησης 130 COVID-19 ασθενείς με πνευμονικά διηθήματα, sUPAR $\geq 6\text{ng/ml}$ και PO₂/FiO₂ > 150mmHg που έλαβαν Anakinra (100mg υποδορίως qd X 10 ημέρες) ήταν λιγότερο πιθανόν να αναπτύξουν σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια και να χρειαστούν μηχανική ή μη

μηχανική υποστήριξη της αναπνοής συγκριτικά με 130 ασθενείς-μάρτυρες με τους ίδιους δείκτες βαρύτητας που δεν έλαβαν (22.3% vs 59.2%, $p < 0.001$). Επίσης, η θνητότητα στις 30 ημέρες ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν Anakinra συγκριτικά με αυτούς που δεν έλαβαν (11.5 vs 22.3% $p = 0.005$) [Μελέτη SAVE, αριθμός EudraCT: 2020-001466-11, υπό δημοσίευση]. Τα ως άνω ευρήματα υποστηρίζονται και από παρόμοιες μελέτες παρατήρησης (*Lancet Rheumatology*. 2020;2(7):e393-e400, *Lancet Rheumatology*. 2020;2(6): e325-e331)

- **Tocilizumab, sarilumab** (mAb έναντι IL-6 υποδοχέα). Από πέντε τυχαιοποιημένες μελέτες καμία δεν έδειξε ελάττωση της θνητότητας, οι 2 έδειξαν αποφυγή της ανάγκης για μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, ενώ οι 3 δεν έδειξαν κάποιο θεραπευτικό όφελος. (1. Salvarani C, doi:10. 1001/jamainternmed.2020.6615, 2. Hermine O, doi:10.1001/ jamainternmed.2020.6820, 3. COVACTA trial, 4. EMPACTA. Study, 5. Stone JH DOI:10.1056/NEJMoa2028836)
- **Ibrutinib, acalabrutinib** (αναστολείς τυροσινικής κινάσης)
- **Baricitinib, roxutinib** (αναστολείς Janus κινάσης). Πρόσφατα, το **Baricitinib** έλαβε έγκριση με επείγουσες διαδικασίες (Emergency Use Authorization) από τον FDA για συγχορήγηση με τη remdesivir σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 που χρήζουν οξυγονοθεραπείας ή μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής.
- **Colchicine βλέπε νοσηλεία οίκοι (Αναμένονται δημοσιεύσεις μελετών RECOVERY και COLCORONA)**

Τα φάρμακα Anakinra, Tocilizumab, Baricitinib κυκλοφορούν στη χώρα μας για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού μπορεί να χορηγηθούν σε ασθενείς με COVID-19 ακολουθώντας τη διαδικασία χορήγησης φαρμάκου εκτός ενδείξεων (ΕΟΠΥΥ-Σύστημα ηλεκτρονικής προέγκρισης)

6. ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕΘ

Αιμοδυναμική υποστήριξη:

- Ως αγγειοσυσπαστικό πρώτης επιλογής συνιστάται νορεπινεφρίνη
- Για ενήλικες με COVID-19, οι οποίοι δεν λαμβάνουν κορτικοστεροειδή για την θεραπεία του COVID-19 και είναι σε σηπτική καταπληξία που δεν ανταποκρίνεται, συνιστάται χορήγηση θεραπείας με κορτικοστεροειδή σε χαμηλές δόσεις (“shock-reversal”)

Αναπνευστική υποστήριξη:

- Για ασθενείς με COVID-19 και οξεία υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια παρά τη χορήγηση συμβατικής οξυγονοθεραπείας, συνιστάται χορήγηση οξυγόνου με ρινικό καθετήρα υψηλής ροής (HFNC)
- Σε ασθενείς με COVID-19 και οξεία υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια για τους οποίους δεν υπάρχει ένδειξη για διασωλήνωση και δεν υπάρχει δυνατότητα HFNC συνιστάται μη επεμβατικός αερισμός με θετική πίεση (NIPPV) υπό στενή παρακολούθηση.
- Για ασθενείς με επιμένουσα υποξαιμία παρά την αύξηση του χορηγούμενου οξυγόνου, οι οποίοι δεν έχουν ενδείξεις για διασωλήνωση, συνιστάται δοκιμαστική τοποθέτηση σε πρηνή θέση χωρίς καταστολή
- Για ασθενείς με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) που απαιτείται διασωλήνωση και υποστήριξη με μηχανικό αερισμό συνιστάται αερισμός με χαμηλό αναπνεόμενο όγκο (VT 6 mL/kg of predicted body weight).

- Για ασθενείς με COVID-19 και επιμένουσα υποξαιμία υπό μηχανικό αερισμό, συνιστάται μηχανικός αερισμός με τον ασθενή σε πρηνή θέση για 12 ως 16 ώρες την ημέρα
- Για ασθενείς με COVID-19 και επιμένουσα υποξαιμία παρά τις προαναφερθείσες παρεμβάσεις τα δεδομένα είναι ανεπαρκή ώστε να συσταθεί ή όχι η υποστήριξη με εξωσωματική μεμβρανική οξυγόνωση (ECMO)

Οξεία Νεφρική Βλάβη και υποκατάσταση νεφρικής λειτουργίας

- Για βαρέως πάσχοντες ασθενείς με COVID-19 που έχουν οξεία νεφρική βλάβη και έχουν ενδείξεις για αιμοκάθαρση, συνιστάται συνεχής υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας (Continuous renal replacement therapy-CRRT)
- Αν η CRRT δεν είναι διαθέσιμη, συνιστάται παρατεταμένη διακοπτόμενη υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας