

Doporučený postup SIL ČLS JEP léčby pacientů s onemocněním covid-19

Kümpel Petr, Holub Michal, Roháčová Hana, Plíšek Stanislav

Upozornění: V textu uvedená léčba vychází z klinických studií a je podpořena evidencí. Léčba experimentální je uvedena samostatně.

Pacienti splňující kritéria pro domácí léčbu

	Izolace, klidový režim, symptomatická léčba: antipyretika, expektorancia (ACC apod.), léčba GIT potíží, event. antitusika
	2x denně sledovat teplotu, puls, dechovou frekvenci, dle stavu kontaktovat lékaře, ev. pravidelné telefonické kontroly lékařem

Hospitalizovaný pacient

• Všichni hospitalizovaní pacienti	
	Posouzení chronicky užívaných léků – ACEi ponechat (vysadit jen při hypotenzi), statiny ponechat (vysadit při elevaci ALT nad 3x), po domluvě s indikujícím lékařem zvážit redukcii či vysazení imunosupresiv
	Při známkách bakteriální infekce širokospektrá ATB, optimálně po konzultaci s ATB centrem
	Laboratorní a pomocná vyšetření: krevní obraz a diferenciální krevní obraz s počtem lymfocytů, CRP, laktát, prokalcitonin, hemokultura, kreatinfosfokináza, d-dimery, feritin, LDH, ALT, AST, bilirubin, urea, kreatinin, minerály, hs-troponin T, dle možnosti IL-6, dle stavu HRCT, RTG plic ev. sonografie hrudníku (standardně se neprovádí)
• Pacienti s mírným onemocněním	
	Symptomatická léčba
	Sledovat rizikové faktory (dechová frekvence, puls, saturace O ₂ , CRP)
• Pacienti se středně těžkým onemocněním, zejména pokud jsou zatíženi nejméně jedním rizikovým faktorem	
	Rizikové faktory: <ul style="list-style-type: none">- věk nad 60 let, HIV+, diabetes s A1c > 7,6 %, hypertenze, závažná plicní či kardiovaskulární choroba, BMI > 35, renální insuficience, aktivní malignita, imunosuprese- dechová frekvence > 24, puls > 125, saturace < 93 % bez podpory O₂- CRP nad 100, elevace troponinu, CPK nad dvojnásobek normy, d-dimery > 1000, absolutní počet lymfocytů < 0,8, feritin > 300, IL-6 > 80 pg/ml, dle HRCT > 50% postižení plicní tkáně
	Sledování vitálních funkcí 4x denně, O ₂ intermitentně do 5 l/min (vyšší průtok může zvyšovat kontaminaci prostředí, ev. použití obličejové masky s rezervoárem a větším průtokem O ₂), symptomatická a podpůrná léčba, pronační polohy mohou být přínosné i pro pacienty se spontánní ventilací
	Kortikoterapie: Dexamethason i. v. 8 mg 1x denně. Léčba je přínosná u pacientů na oxygenoterapii či UPV, aplikuje se zpravidla nejdříve 6. den od počátku klinických příznaků. (Předpokládá se modulace přestřelené zánětové odpovědi). Tato terapie v multicetrické studii RECOVERY, ve které bylo zařazeno 2104 pacientů hospitalizovaných ve 175 nemocnicích NHS /National Health System, Spojené království/, prokázala zlepšení přežití kritických průběhů covidu-19 Naopak u středně závažných průběhů covidu-19 bez oxygenoterapie dexamethason neprokázal účinnost. Doporučovaná délka podávání je 10

	<p>dnů, ev. déle v sestupných dávkách.</p> <p><u>Prevence TEN:</u> covid-19 je spojen se zvýšeným rizikem tromboembolických příhod vzniklých v důsledku mikrotrombotizace. Nízkomolekulární heparin - enoxaparin či nadroparin - ve vyšší profylaktické nebo nižší terapeutické dávce při monitoraci anti-Xa - cílové rozmezí 0,3-0,5.</p> <p>Prevence TEN je vhodná u všech hospitalizovaných pacientů.</p>
	<p>Rekonvalescentní plazma (optimálně 2 T.U. nebo 5-6 ml/kg co nejdříve od přijetí k hospitalizaci (optimální je podání plazmy pacientům s nízkou [i předpokládanou nízkou] hladinou vlastních protilátek a během prvních 3 dnů trvání klinických příznaků), indikace viz Doporučený postup použití rekonvalescentní plazmy v léčbě dospělých pacientů s covidem-19). Referováno je použití rekonvalescentní plazmy u 35 322 pacientů s covidem-19 (koordinuje Mayo Clinic, Minesota). Léčba je považována za bezpečnou, snižující smrtnost covidu-19, s nejvyšší účinností při časném podání preparátu, který obsahuje vyšší titr virus-neutralizačních protilátek.</p> <p>Remdesivir (Veklury 100 mg infusní roztok) - remdesivir pacientovi s nutností oxygenoterapie by měl být nasazen co nejdříve a nemělo by se čekat na zavedení umělé plicní ventilace či ECMO. U těchto pacientů je dostačující doba podávání 5 dnů (1. den 200 mg a 2-5. den 100 mg). Randomizovaná kontrolovaná studie u 1063 pacientů prokázala zkrácení délky hospitalizace pacientů s covidem-19 a naznačila trend lepšího přežití středně závažných průběhů covidu-19.</p> <p>Panel expertů doporučuje přednostně používat Remdesivir u pacientů s potřebou oxygenoterapie (saturace < 94%, obrazem pneumonie při zobrazovací metodě). Remdesivir je určen pro dospělé a dospívající nad 12 let (> 40kg tělesné hmotnosti), není vhodný pro pacienty s těžkou renální insuficiencí (eGFR < 30 ml/min). V klinickém pozorování bylo zjištěno u některých pacientů zvýšení hladiny transamináz. Podávání remdesiviru nemá být zahájeno u pacientů s elevací ALT nad pětinašobek normy. Léčbu je třeba přerušit u pacientů, u nichž je pozorován vzestup ALT \geq 5krát nad normu. V léčbě lze pokračovat, pokud hladina ALT klesne na < 5násobek horní hranice normálních hodnot.</p>
	<p>Experimentální léčba</p> <p>Favipiravir (Avigan) – 1. den 2x 1800 mg, od 2. dne 2x 800 mg p.o., maximálně do 14. dne, inhibitor syntézy RNA - T705. V současné době v ČR dostupný v omezeném množství, deponován v lékárně VFN Praha. Favipiravir je vhodné zvážit v terapii u lehčího průběhu covidu-19 a kratší anamnézou (optimálně 3-4 dny trvání klinických příznaků). Favipiravir je potenciálně teratogenní a před jeho podáním je nutné vyloučit těhotenství</p> <p>Isoprinosin (Isoprinosine) – při poklesu počtu lymfocytů < 800 buněk/mm³ je možné zvážit podání 2x 1 g p.o. Léčba se podává do vzestupu počtu lymfocytů nad dolní hranici normy (> 1200 buněk/mm³). Při terapii je nutné monitorovat hladinu kyseliny močové. Léčba je v souladu s SPC preparátu Isoprinosine, účinnost u covidu-19 nebyla testována v kontrolovaných studiích.</p>
	<p>• Pacienti s těžkým onemocněním</p>
	<p>Izolace na JIP/ARO, komplexní léčba, dle potřeby UPV (indikace invazivní ventilace je zvažována u nemocných s hodnotou SpO₂ < 90 % při O₂ 10 l/min, absolutní indikací k OTI a UPV je těžká hypoxemie s oxygenačním indexem (PaO₂/FiO₂) < 200 mmHg, pronační techniky (zejména u pacientů na UPV, od 18 do 24 hod.), ev. ECMO</p>
	<p>Tekutinová léčba:</p> <p>Pokud pacient nejeví známky poruchy perfúze periferních tkání, je doporučena snaha o restriktivní tekutinovou politiku a udržení negativní nebo vyrovnané bilance</p> <p>Přetížení tekutinami může být bezprostředně spjato se zhoršením oxygenace.</p>

	<p>Kyslíková terapie Použití HFNO / NIV je možné, nemělo by však docházet ke kontaminaci prostředí aerosolem, tzn., že tyto pomůcky musí maximálním možným způsobem těsnit a v případě NIV je doporučeno upřednostnit masky celobličejevé nebo helmy. HFNO je upřednostňována před NIV</p> <p>Kortikoidy</p> <p>Prevence TEN</p>
	<p>Remdesivir – u zvláště těžkých průběhů, u pacientů na UPV či ECMO je indikováno podávání po dobu 10 dnů (1. den 200 mg a 2-10. den 100 mg). U pacientů na vysokoprůtokové oxygenoterapii, UPV či ECMO nebyl prokázán tak výrazný benefit podání Remdesiviru jako u pacientů s pouze s potřebou oxygenoterapie Remdesivir je dostupný na 2 pracovištích v ČR (VFN Praha, Nemocnice u sv. Anny, Brno).</p> <p>Rekonvalescentní plazma (optimálně 2 T.U. nebo 5-6 ml/kg, co nejdříve po přijetí k hospitalizaci (optimální je podání plasmy pacientům s nízkou hladinou vlastních protilátek).</p>
	<p>Podpůrná léčba Vitamin C – kyselina askorbová – různá dávkování, např. 12 g v pomalé i.v. infuzi každých 12 hodin 1.-7. den , podpůrný efekt jako antioxidant a kofaktor mnohých fyziologických reakcí.</p>

Indikace k podání remdesiviru budou upřesněny po sympoziu, které se koná 4. 9. 2020 v Praze.

Je žádoucí sběr údajů o všech pacientech léčených v ČR postupy off label a jejich průběžné hodnocení jak na národní, tak celoevropské úrovni s následnou rychlou úpravou současného doporučeného postupu.

Literatura

1. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet Published Online First: 11 March 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
2. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. mBio 2018; 9. doi:10.1128/mBio.00221-18
3. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic corona viruses. Science Translational Medicine 2017; 9:eaal3653.
4. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. Nature Communications 2020; 11. doi:10.1038/s41467-019-13940-6
5. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Gotte M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. Journal of Biological Chemistry 2020; :jbc.AC120.013056.

6. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* Published Online First: 4 February 2020. doi:10.1038/s41422-020-0282-0
7. Brown AJ, Won JJ, Graham RL, Dinno KH, Sims AC, Feng JY, et al. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral Res* 2019; 169:104541.
8. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2005; 2:69.
9. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 323:264–268.
10. de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:4875–4884.
11. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020; 43:E019.
12. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* Published Online First: 9 March 2020. doi:10.1093/cid/ciaa237
13. Gautret P, Lagier J, Parola P, Hoang V, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*. In Press.
14. Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, Wong MML, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004; 59:252–256.
15. Chan JFW, Chan K-H, Kao RYT, To KKW, Zheng B-J, Li CPY, et al. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Journal of Infection* 2013; 67:606–616.
16. Chan JF-W, Yao Y, Yeung M-L, Deng W, Bao L, Jia L, et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir and Interferon- β 1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis* 2015; 212:1904–1913.
17. Chen Jun, Ling Yun, Xi Xiuhong, Liu Ping, Li Feng, Li Tao, Shang Zhiyin, Wang Mei, Shen Yinzhong, Lu Hongzhou. Efficacies of lopinavir/ritonavir and abidol in the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Chin J Infect Dis*. 2020; :E008–E008.

18. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine* Published Online First: 18 March 2020. doi:10.1056/NEJMoa2001282
19. Organization WH. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. Published Online First: 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446> (accessed 16 Mar2020).
20. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020; 395:473–475.
21. Interim Clinical Guidance for Patients Suspected of/Confirmed with Covid-19 in Belgium 19 March 2020; Version 4
22. https://www3.nhk.or.jp/nhkworld/en/news/20200317_48/
23. Bin C., Yeming W. andall A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282>
24. Kluge S., Janssens U., Welte T., Carstens S., Marx G., Karagiannidis Ch. Empfehlungen zur intensiv medizinischen Therapie von Patienten mit COVID-19., *Med Klin Intensiv med Notfmed* <https://doi.org/10.1007/s00063-020-00674-3> SpringerMedizinVerlagGmbH, ein Teil von Springer Nature 2020
25. Assessment of Evidence for COVID-19-Related Treatments: Updated 4/1/2020, American Society of Health-System Pharmacists. <https://www.ashp.org/-/media/8CA43C674C6D4335B6A19852843C4052.ashx>
26. <http://www.sukl.cz/sukl/prehled-hodnocenych-leciv-na-nemoc-covid-19>
27. <https://www.ersnet.org/covid-19-guidelines-and-recommendations-directory>
28. [www.thelancet .com](http://www.thelancet.com) Published online May 22,2020 [https://doi.org/10.1013/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1013/S0140-6736(20)31180-6)
29. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report [published online ahead of print, 2020 Jul 17]. *N Engl J Med.* 2020;10.1056/NEJMoa2021436. doi:10.1056/NEJMoa2021436
30. Capra R, De Rossi N, Mattioli F, et al. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur J Intern Med.* 2020;76:31-35. doi:10.1016/j.ejim.2020.05.009
31. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report [published online ahead of print, 2020 May 22]. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2007764. doi:10.1056/NEJMoa2007764
32. Convalescent plasma associated with reduced COVID-19 mortality in 35,000-plus hospitalized patients. <https://newsnetwork.mayoclinic.org/discussion/convalescent-plasma-associated-with-reduced-covid-19-mortality-in-35000-plus-hospitalized-patients/>