

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΛΟΙΜΩΞΗ COVID-19

ΑΡΧΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ στα ΤΕΠ Ή ΚΠΥ

1. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΝΟΣΟΥ

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

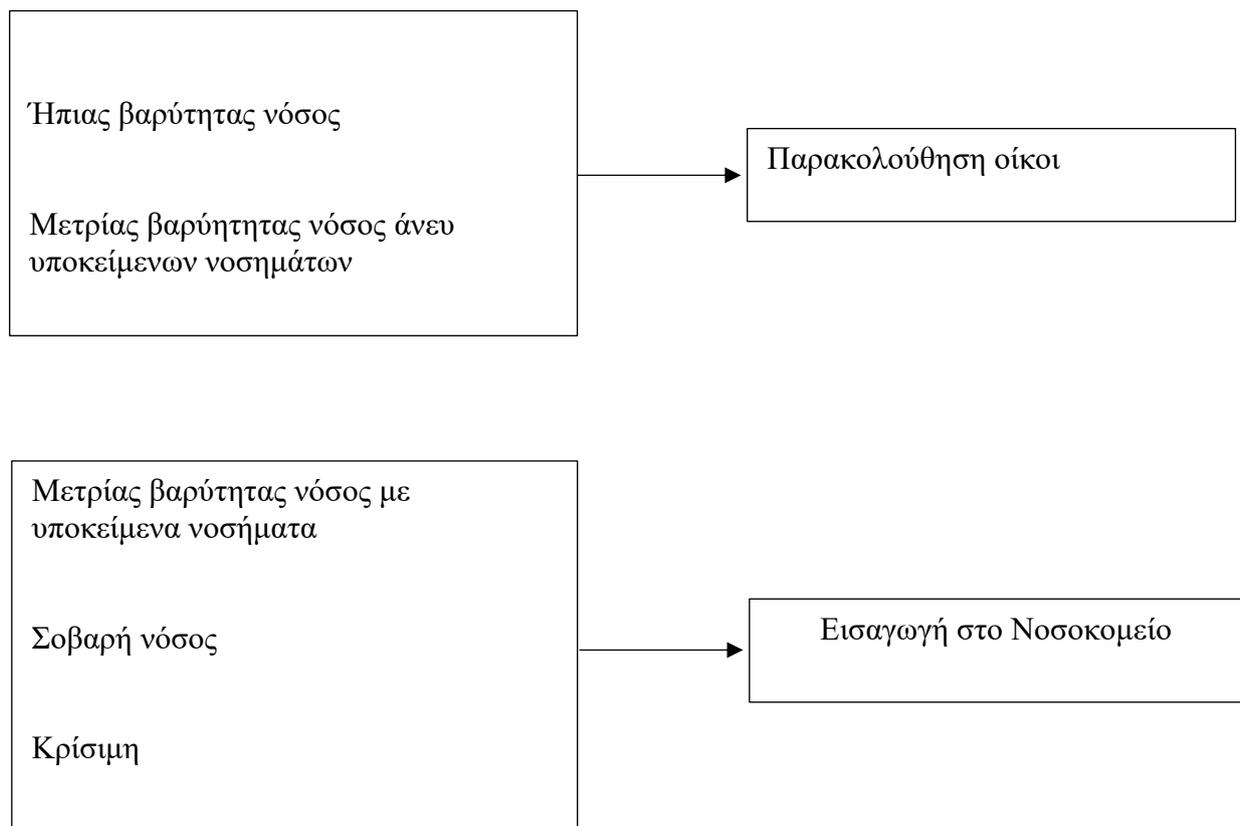
Μέτρια: Ασθενείς με κλινικά ή απεικονιστικά ευρήματα πνευμονίας και $SpO_2 \geq 94\%$ σε FiO_2 21%.

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 συμπεριλαμβανόμενης της υπέρτασης, ανοσοκαταστολή (καρκίνοι υπό ενεργό θεραπεία, μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων ή αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, ανοσοανεπάρκειες, μη καλώς ελεγχόμενη HIV λοίμωξη, κορτικοστεροειδή ή άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα), σακχαρώδης διαβήτης, νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια, νοσογόνος παχυσαρκία ($BMI > 40$) είναι αυξημένου κινδύνου για επιδείνωση και πρέπει να παρακολουθούνται στενά μέχρι να αναρρώσουν.



ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

2. ΑΡΧΙΚΟΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟ ΈΛΕΓΧΟΣ

- 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.

3. 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 ελάμβαναν 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 χρειάζονται προφύλαξη για μεγαλύτερο **χρονικό διάστημα** (απο 15-45 ήμερες) υπό την προϋπόθεση ότι έχουν χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο.

Δοσολογικά Σχήματα Θρομβοπροφύλαξης

Νοσηλευόμενοι σε κλινικές

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

Νοσηλεύόμενοι σε ΜΕΘ

Βάρος	CrCl \geq 30 ml/min	CrCl $<$ 30 ml/min
< 50 kg	Εποχαπαρίν 30 mg q 12h	Ηπαρίνη 7500 U q 8h
50-79kg 80-120kg	Εποχαπαρίν 40 q 12 h Εποχαπαρίν 60 mg q 12 h	Ηπαρίνη 7500 U q 8h
>120 kg	Εποχαπαρίν 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 Εποχαπαρίν αναφέρεται σαν παράδειγμα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί οποιαδήποτε ηπαρίνη LMWH. Για περισσότερες πληροφορίες επισκεφθείτε τον ιστότοπο της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας-Τμήμα Αιμόστασης (www.eae.gr)

4. ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΠΙΘΑΝΗ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι βακτηριακές επιλομώξεις 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 υπόψη τις οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων και της Ελληνικής Εταιρείας Αντιμικροβιακής Θεραπείας.

5. 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: <ol style="list-style-type: none">SO₂ \leq 94% καιΠνευμονικά 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

<p>Απαιτείται χορήγηση O2</p> <p><i>Περιλαμβάνονται οι ασθενείς που απαιτείται υψηλή ροή O2, μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός ή μηχανικός αερισμός ή ECMO</i></p>	<p>Υποστηρικτική θεραπεία + Dexamethasone στη δόση και τη διάρκεια που προαναφέρθηκε</p> <p>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</p> <p>Εάν ο ασθενής είχε τεθεί σε Remdesivir ή/και Dexamethasone πριν επδεινωθεί, ολοκληρώνει τη θεραπεία με τα εν λόγω φάρμακα (συνολική διάρκεια θεραπείας 5 ημέρες για τη Remdesivir και 10 για την Dexamethasone)</p>
---	---

- 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 υδρόξυ χλωροκίνης με ή άνευ χορήγησης αζιθρομυκίνης
- Δεν συνιστάται η χορήγηση Lopinavir/ritonavir

6. ΑΛΛΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ

Interferon alfa or beta

Παράγωγα αίματος (πλάσμα από αναρρώσαντες ασθενείς)

Από τα υπάρχοντα δεδομένα φαίνεται ότι το μεγαλύτερο όφελος από τη χορήγηση πλάσματος το είχαν 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

Ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες

- **Anakinra** (αναστολέας IL-1): Σε προοπτική μελέτη παρατήρησης 130 COVID-19 ασθενείς με πνευμονικά διηθήματα, sUPAR ≥ 6 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). Πέντε τυχαιοποιημένες μελέτες κατέληξαν σε αντικρουόμενα αποτελέσματα. Οι 2 έδειξαν βελτίωση στην επιβίωση και στην αποφυγή μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής ενώ σε 3 δεν παρατηρήθηκε 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)
- **Colchicine**

Τα υπάρχοντα κλινικά δεδομένα για τους προαναφερθέντες παράγοντες δεν είναι επαρκή και οι παράγοντες αυτοί συνιστάται να χορηγούνται στο πλαίσιο κλινικών μελετών

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 μεμβρανή 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 continuous renal replacement therapy (CRRT).
- Αν η CRRT δεν είναι διαθέσιμη, συνιστάται παρατεταμένη διακοπτόμενη υποκατάσταση νεφρικής λειτουργίας.

7. ΤΡΕΧΟΥΣΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Οι ασθενείς έχουν την επιλογή να συμμετέχουν σε μία από τις κάτωθι κλινικές μελέτες που διεξάγονται στη χώρα μας

Λίστα Κλινικών μελετών

1. Τίτλος Κλινικής Δοκιμής «Προσωποποιημένη ανοσοθεραπεία στην αποτελεσματική αντιμετώπιση της οργανικής δυσπραγίας που συνδέεται με λοίμωξη από τον νέο ιό SARS-CoV-2 (COVID-19): Η μελέτη ESCAPE»

Κωδικός πρωτοκόλλου: ESCAPE

Κωδικός ΕΕΔ : 30/20

EudraCT: 2020-001039-29

Χορηγός: Ελληνικό Ινστιτούτο Μελέτης της Σήψης / Ελλάδα

2. Τίτλος Κλινικής Δοκιμής: «Μια Πολυκεντρική, Προσαρμοστική, Τυχαιοποιημένη Τυφλή Ελεγχόμενη Δοκιμή ασφάλειας και αποτελεσματικότητας των ερευνητικών θεραπειών για τη θεραπεία του COVID-19 σε νοσηλευόμενους ενήλικες»

Κωδικός πρωτοκόλλου: DMID-20-0006/INSIGHT 010

Κωδικός ΕΕΔ : 31/20

EudraCT: 2020-001052-18

Χορηγός: Regents of the University of Minnesota, U.S.A

3. Τίτλος Κλινικής Δοκιμής: «Η ΦΩΣΦΟΡΙΚΗ ΧΛΩΡΟΚΙΝΗ ΓΙΑ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟ ΝΕΟ ΚΟΡΟΝΟΪΟ SARS-CoV-2: Η ΑΝΟΙΚΤΟΥ-ΤΥΠΟΥ, ΜΗ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΜΕΛΕΤΗ HOPE»

Κωδικός πρωτοκόλλου: UNIKINON-01/HOPE

Κωδικός ΕΕΔ : 32/20

EudraCT: 2020-001345-38

Χορηγός: UNI-PHARMA ΚΛΕΩΝ ΤΣΕΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑ Α.Β.Ε.Ε.

4. Τίτλος Κλινικής Δοκιμής: «Αξιολόγηση του κινδύνου από τον βιοδείκτη suPAR και πρώιμη αντιμετώπιση της σοβαρής αναπνευστικής ανεπάρκειας της νόσου COVID-19 με την χορήγηση anakinra: Η ανοικτού-τύπου, μη τυχαιοποιημένη μελέτη SAVE»

Κωδικός πρωτοκόλλου: SAVE

Κωδικός ΕΕΔ : 38/20

EudraCT: 2020-001466-11

Χορηγός: Ελληνικό Ινστιτούτο Μελέτης της Σήψης / Ελλάδα

5. Τίτλος Κλινικής Δοκιμής: «Η τριϊωδοθυρονίνη για την θεραπεία των σοβαρά νοσούντων ασθενών με λοίμωξη από COVID-19 (μελέτη Thy-Support)»

Κωδικός πρωτοκόλλου: T3inj-02/Thy-Support

Κωδικός ΕΕΔ : 41/20

EudraCT: 2020-001623-13

Χορηγός: UNI-PHARMA ΚΛΕΩΝ ΤΣΕΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑ Α.Β.Ε.Ε/
Ελλάδα

6. Τίτλος Κλινικής Δοκιμής: «Αξιολόγηση της αντιφλεγμονώδους δράσης της κλαριθρομυκίνης στην πρώιμη βελτίωση της λοίμωξης από τον ιό SARS-CoV-2 (COVID-19): Η ανοικτή, μη-τυχαιοποιημένη μελέτη ACHIEVE»

Κωδικός πρωτοκόλλου: ACHIEVE

Κωδικός ΕΕΔ : 45/20

EudraCT: 2020-001882-36

Χορηγός: Ελληνικό Ινστιτούτο Μελέτης της Σήψης / Ελλάδα

7. Τίτλος Κλινικής Δοκιμής: «Προοπτική, Πολυκεντρική, Τυχαιοποιημένη, Ελεγχόμενη με Εικονικό Φάρμακο, Διπλή – Τυφλή Μελέτη, για την αξιολόγηση της Αποτελεσματικότητας, της Ασφάλειας και της Ανεκτικότητας του IMU-838, ως Επιπρόσθετης Θεραπείας στην Καθιερωμένη Θεραπεία Εκλογής από τον Ερευνητή, σε Ασθενείς με Νόσο από Κοροναϊό 19 (COVID-19)»

Κωδικός πρωτοκόλλου: P2-IMU-838 COV

Κωδικός ΕΕΔ : 50/20

EudraCT: 2020-001264-28

Χορηγός: Immunis AG, Γερμανία

8. Τίτλος Κλινικής Δοκιμής: «Μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη για την ενίσχυση της εκπαιδευμένης ανοσιακής απόκρισης μέσω εμβολιασμού με Bacillus Calmette-Guérin με σκοπό την πρόληψη της COVID-19 λοίμωξης: Μελέτη ACTIVATE II»

Κωδικός πρωτοκόλλου: ACTIVATE II

Κωδικός ΕΕΔ : 52/20

EudraCT: 2020-002448-21

Χορηγός: Ελληνικό Ινστιτούτο Μελέτης της Σήψης / Ελλάδα

9. Τίτλος Κλινικής Δοκιμής: «Μια Διεθνής Πολυκεντρική, Προσαρμοστική, Τυχαιοποιημένη Διπλά-Τυφλή, Ελεγχόμενη με Εικονικό Φάρμακο Δοκιμή Ασφάλειας, Ανεκτικότητας και Αποτελεσματικότητας της Έναντι-Κορονοϊού Υπεράνοσης Ενδοφλέβιας Ανοσοσφαιρίνης για

τη Θεραπεία Ενηλίκων Νοσηλευομένων Ασθενών κατά την έναρξη Κλινικής Εξέλιξης της COVID-19, INSIGHT 013, ITAC»

Κωδικός πρωτοκόλλου: INSIGHT 013, ITAC

Κωδικός ΕΕΔ: 103/20

EudraCT: 2020-002542-16

Χορηγός: Regents of the University of Minnesota, USA

10. Μελέτη του NIH (University of Minnesota, Remdesivir vs Remdesivir + mAb)

11. Υπό Έγκριση η καναδέζικη μελέτη COLCORONA (Colchicine vs placebo σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς)

12. Υπό κατάθεση, μελέτη μονοκλωνικών αντισωμάτων της εταιρείας Regeneron