

Θεραπευτικός αλγόριθμος ενήλικων μη-νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19*

(Αναθεώρηση 17-10-2022)

Εισαγωγικό Σημείωμα

Το παρόν κείμενο της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων και της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας αποτελεί αναθεώρηση του Θεραπευτικού Αλγόριθμου που αναρτήθηκε την 1-5-2022. Η αναθεώρηση είναι προσαρμοσμένη στα νέα επιδημιολογικά δεδομένα και συγκεκριμένα την επικράτηση της παραλλαγής BA.5 (Όμικρον-5) του ιού SARS-CoV-2 σε όλες τις περιοχές της Ελλάδας. Στις υπάρχουσες επιλογές πρώιμης θεραπείας σε ασθενείς με ήπια/μέτρια νόσο και παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νόσο, προστέθηκε ο συνδυασμός μονοκλωνικών αντισωμάτων **tixagevimab / cilgavimab** (σε δοσολογία 300 + 300 mg) σύμφωνα με την έγκριση που έλαβε από τον EMA. Επικαιροποιήθηκε επίσης ο κατάλογος των παθήσεων στις οποίες χορηγείται κατά προτεραιότητα ο συνδυασμός μονοκλωνικών αντισωμάτων **tixagevimab / cilgavimab**, ως προφυλακτική αγωγή πριν την έκθεση στον SARS-CoV-2, σύμφωνα με το Υπουργείο Υγείας (**Παράρτημα 2**) και η προτεινόμενη προτεραιοποίηση των επιλογών για πρώιμη θεραπεία (**Παράρτημα 3**).

Θεραπευτικός αλγόριθμος ενήλικων μη-νοσηλεύομενων ασθενών με COVID-19*

(Αναθεώρηση 14-10-2022)

Σοβαρότητα Νόσου	Θεραπευτική παρέμβαση*
Εξω-νοσοκομειακός ασθενής με ήπια προς μέτρια νόσο (κορεσμός οξυγόνου >94% σε αέρα δωματίου), που <u>δεν έχει</u> παράγοντες κινδύνου (Βλ. Παράρτημα 1) για σοβαρή νόσο ¹	<p>Δεν χορηγείται ειδική φαρμακευτική αγωγή Ο ασθενής παρακολουθεί την θερμοκρασία του και τον κορεσμό οξυγόνου με οξύμετρο τουλάχιστον δύο φορές την ημέρα. Προτείνεται καλή ενυδάτωση, λήψη αντιπυρετικών και κλινοστατισμός μέχρι την πλήρη υποχώρηση του πυρετού.</p> <p><u>Επί ενδείξεων</u> Χορηγούνται αντιβιοτικά² επί κλινικών, απεικονιστικών ή εργαστηριακών ενδείξεων συλλοίμωξης με βακτηριακή πνευμονία, σύμφωνα με τις οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων για την πνευμονία της κοινότητας</p>
Εξω-νοσοκομειακός ασθενής με ήπια προς μέτρια νόσο (κορεσμός οξυγόνου >94% σε αέρα δωματίου), που <u>έχει</u> παράγοντες κινδύνου (Βλ. Παράρτημα 1) για σοβαρή νόσο ¹	<p>Ο ασθενής παρακολουθεί την θερμοκρασία του και τον κορεσμό οξυγόνου με οξύμετρο τουλάχιστον δύο φορές την ημέρα. Προτείνεται καλή ενυδάτωση, λήψη αντιπυρετικών και κλινοστατισμός μέχρι την πλήρη υποχώρηση του πυρετού.</p> <p><u>Επί ενδείξεων</u> Χορηγούνται αντιβιοτικά² επί κλινικών, απεικονιστικών ή εργαστηριακών ενδείξεων συλλοίμωξης με βακτηριακή πνευμονία, σύμφωνα με τις οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων για την πνευμονία της κοινότητας</p> <p>Πρώιμη θεραπεία για την αποφυγή της προόδου σε σοβαρή νόσο³ <i>Υπάρχουν οι παρακάτω επιλογές (για προτεραιοποίηση βλ. Παράρτημα 3)</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Νιρματρελβίρη / Ριτοναβίρη⁴ από του στόματος για 5 ημέρες 2. Ρεμδεσιβίρη⁵ IV για 3 ημέρες 3. Tixagevimab / cilgavimab⁸, ενδομυϊκά, εφάπαξ (Σημείωση: το φάρμακο χορηγείται κατά απόλυτη προτεραιότητα ως προφύλαξη πριν την έκθεση, όπως περιγράφεται παρακάτω) 4. Μολνουπιραβίρη⁶ από του στόματος για 5 ημέρες (Προσωρινή σύσταση. Εκκρεμεί αίτημα για έγκριση από τον EMA)
Εξω-νοσοκομειακός ασθενής με ήπια προς μέτρια νόσο (κορεσμός οξυγόνου >94% σε αέρα δωματίου), είτε <u>έχει</u> είτε <u>δεν έχει</u> παράγοντες κινδύνου (Βλ. Παράρτημα 1) για σοβαρή νόσο ²	<p><u>ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ να χορηγούνται τα παρακάτω σκευάσματα σε ασθενείς με COVID-19 που δεν νοσηλεύονται</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ο Ιβερμεκτίνη ο Δεξαμεθαζόνη ή άλλα κορτικοειδή ο Εισπνεόμενα φάρμακα εκτός αν ο ασθενής έχει ΧΑΠ ή/και άσθμα. ο Αζιθρομυκίνη ή Κλαριθρομυκίνη ή κινολόνες ο Ηπαρίνη ή άλλα αντιπηκτικά φάρμακα⁷ ο Χλωροκίνη / Υδροξυχλωροκίνη ο Κολχικίνη

Εξω-νοσοκομειακός ασθενής με ή χωρίς παράγοντες κινδύνου	Εάν ο ασθενής διαπιστώσει υποξία (κορεσμός <94%), ή/και πυρετό >38°C>5-7 ημέρες, δύσπνοια, ή άλλο σύμπτωμα σοβαρής νόσου ή γενικώς δεν νοιώθει καλά πρέπει να μεταβεί άμεσα σε δομή υγείας για έλεγχο.
Εξω-νοσοκομειακός ασθενής χωρίς τρέχουσα λοίμωξη από τον SARS-CoV-2 και χωρίς γνωστή, πρόσφατη έκθεση στον SARS-CoV-2, αλλά με σοβαρή ανοσοκαταστολή, που δεν του επιτρέπει να αναπτύξει ανοσιακή απάντηση στον εμβολιασμό ή δεν μπορεί να εμβολιαστεί για ιατρικούς λόγους (Βλ. Παράρτημα 2)	<p>Προφυλακτική αγωγή πριν την έκθεση στον SARS-CoV-2</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ tixagevimab / cilgavimab⁸ ενδομυϊκά εφάπαξ

ΥΠΟΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ

¹ **Συμπτώματα και σημεία σοβαρής νόσου:** κορεσμός οξυγόνου <90% σε αέρα δωματίου (ή <94% αλλά ταχέως επιδεινούμενος), ή/και σημεία σοβαρής αναπνευστικής δυσχέρειας (>30 αναπνοές/λεπτό, χρήση επικουρικών αναπνευστικών μυών, αδυναμία εκφοράς πλήρων προτάσεων) ή/και εκτεταμένα διηθήματα (>50%) στην απεικόνιση θώρακα ή/και συνδυασμός εργαστηριακών (λεμφοκύτταρα <1000/μL, φερριτίνη > 1000 mg/ml, CRP>100 mg/l με φυσιολογική τιμή <5 mg/l).

² Οδηγίες θεραπείας των λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος από την Ελληνική Εταιρεία Λοιμώξεων, www.loimoxeis.gr. Να σημειωθεί ότι σύμφωνα με τις περισσότερες μελέτες το ποσοστό τεκμηριωμένης συν-λοιμώξεως με κοινά παθογόνα κατά την εισαγωγή ασθενών με COVID-19 είναι μικρότερη του 10%. Πρέπει να αποφεύγεται η υπερκατανάλωση αντιβιοτικών.

³ Η **πρώιμη θεραπεία** με φαρμακευτικούς παράγοντες χορηγείται σε ασθενείς που δεν χρήζουν νοσηλεία, και έχουν παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νόσο¹. Η πρώιμη θεραπεία χορηγείται για την αποτροπή της προόδου της νόσου από ήπια/μέτρια σε σοβαρή νόσο που απαιτεί νοσηλεία. Εάν ένας ασθενής χρειαστεί εισαγωγή στο νοσοκομείο μετά την έναρξη της πρώιμης θεραπείας, ο θεράπων ιατρός μπορεί να επιλέξει την ολοκλήρωση του σχήματος με Νιρματρελβίρη / Ριτοναβίρη, ρεμδεσιβίρη, ή Μολνουπιραβίρη. Η πρώιμη θεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε νοσηλευόμενους ασθενείς, που νοσηλεύονται για άλλο λόγο εκτός COVID-19, υπό τον όρο ότι έχουν ήπια/μέτρια COVID-19 και παράγοντες κινδύνου για πρόοδο σε σοβαρή νόσο.

⁴ Δοσολογικό σχήμα : Tabl 300mg **Νιρματρελβίρης** και 100 mg **ριτοναβίρης (Paxlovid)** από του στόματος X 2, για 5 ημέρες. Έναρξη της αγωγής εντός 5 ημερών από την εισβολή των συμπτωμάτων της COVID-19. Η δόση τροποποιείται σε nirmatrelvir 150 mg και ritonavir 100 mg X2 σε ασθενείς με estimated glomerular filtration rate [eGFR] μεταξύ ≥30 και <60 mL/min. Δεν χορηγείται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (eGFR of <30 mL/min) ή ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh Class C). **Η Νιρματρελβίρη / Ριτοναβίρη έχει πολλές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα που μπορούν να προκαλέσουν εξαιρετικά επικίνδυνες παρενέργειες.** Πριν τη συνταγογράφηση ο θεράπων Ιατρός πρέπει να ανασκοπήσει τα άλλα φάρμακα που τυχόν παίρνει ο ασθενής και να εκτιμήσει τον κίνδυνο για αλληλεπιδράσεις. Στις εγκριτικές μελέτες δεν περιλήφθηκαν γυναίκες σε εγκυμοσύνη ή θηλασμό, επομένως η χορήγηση του φαρμάκου στις ομάδες αυτές γίνεται μόνο όταν το αναμενόμενο όφελος υπερβαίνει κατά πολύ τους πιθανούς κινδύνους.

⁵ Η **ρεμδεσιβίρη (Veklury)** χορηγείται σε δόση 200mg X 1 ενδοφλέβια την ημέρα 1 και ακολούθως 100mg ημερησίως τις ημέρες 2-3. Η έναρξη της χορήγησης ρεμδεσιβίρης πρέπει να γίνεται το αργότερο εντός 7 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων. Η συνολική διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να είναι 3 ημέρες.

⁶ Δοσολογικό σχήμα : Caps **Molnupiravir (Lagevrio)** 800 mg X2 από του στόματος, για 5 ημέρες. Έναρξη της αγωγής εντός 5 ημερών από την εισβολή των συμπτωμάτων της COVID-19 ή την θετικοποίηση του τεστ (αντιγονικό ή μοριακό). Δεν χορηγείται σε εγκυμονούσες γυναίκες ή γυναίκες που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη. Προτείνεται **αντισύλληψη στην περίοδο της θεραπείας και 4 ημέρες μετά την λήξη της θεραπείας.** Οι

άνδρες που είναι σεξουαλικά ενεργοί με γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν **αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση** της μολνουπιραβίρης. Χορηγείται μόνο σε άτομα ηλικίας ≥ 18 ετών.

⁷ Εάν ο ασθενής λαμβάνει ήδη αντιπηκτική αγωγή για άλλο υποκείμενο νόσημα ΔΕΝ πρέπει να τη διακόψει ή να τροποποιήσει το δοσολογικό σχήμα. Άλλες εξαιρέσεις στον κανόνα ισχύουν: συμβουλευτείτε τις οδηγίες της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας (Τμήμα Αιμόστασης www.eae.gr). Συνιστάται η επικοινωνία με τον θεράποντα ιατρό.

⁸ Δοσολογικό σχήμα : Εφόσον το Evulsed χορηγείται ως **προφυλακτική αγωγή πριν την έκθεση στον SARS-CoV-2: 150 mg tixagevimab και 150 mg cilgavimab (Evuseld)** χορηγούνται ενδομυϊκά, σε δύο ξεχωριστές, διαδοχικές ενδομυϊκές ενέσεις. Εφόσον το φάρμακο χορηγείται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου ως **πρώιμη θεραπεία** για την αποφυγή της προόδου σε σοβαρή νόσο, πρέπει να χορηγείται εντός 7 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων, σε δοσολογία 300 mg **tixagevimab** και 300 mg **cilgavimab** που χορηγούνται ενδομυϊκά. Η χορήγηση να γίνεται το συντομότερο δυνατόν μετά την έναρξη των συμπτωμάτων γιατί σύμφωνα με την εγκριτική μελέτη TACKLE κάθε ημέρα που περνάει από την έναρξη των συμπτωμάτων η αποτελεσματικότητα πέφτει κατά 10%. **Επι περιορισμένης διαθεσιμότητας ,το φάρμακο χορηγείται κατά απόλυτη προτεραιότητα ως προφύλαξη πριν την έκθεση.**

*Ο θεραπευτικός αλγόριθμος στηρίζεται σε δημοσιευμένες μελέτες, όπως αυτές αξιολογήθηκαν από τα μέλη της συντακτικής ομάδας και σε δημοσιευμένες εγκριτικές αποφάσεις του EMA. Μπορεί να αναθεωρηθεί εάν προκύψουν δεδομένα για νέες θεραπευτικές επιλογές.

**Για όλα τα αναφερόμενα φάρμακα συμβουλευτείτε το φύλλο οδηγιών (SPC) του φαρμάκου.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΑΝΤΙ-ΠΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΕ ΕΞΩΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΗΠΙΑ /ΜΕΤΡΙΑ COVID-19

- ✓ Θετικό RAPID TEST ή PCR για SARS-CoV2
- ✓ Πρώτες 3 ημέρες από την εμφάνιση συμπτωμάτων*
- ✓ Απουσία κατάστασης κύησης ή θηλασμού**
- ✓ Παρουσία παραγόντων κινδύνου για εξέλιξη σε σοβαρή νόσο

Ποιοι είναι οι παράγοντες κινδύνου για εξέλιξη σε σοβαρή νόσο σε ασθενείς που δεν χρήζουν νοσηλείας;

ΕΝΑΣ από τους παρακάτω παράγοντες

1. Μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων ή αιμοποιητικών κυττάρων 2. Άτομα σε λίστα αναμονής για μεταμόσχευση οργάνου	Z94, T86
3. Κυστική ίνωση	E84
4. Καρκίνος συμπαγούς οργάνου σε άτομα που υποβάλλονται σε θεραπεία (χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, ανοσοθεραπεία ή άλλη θεραπεία)	C00 ως 97 (εκτός αιματολογικού καρκίνου)
5. Αιματολογικές κακοήθειες (ενεργός νόσος)	D37 ως D48, C81 ως C86, C88 C90 ως C95
6. Πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες & 2-παθείς λόγω θεραπείας με B-ειδικούς παράγοντες π.χ. Rituximab, υψηλές δόσεις και παρατεταμένη χορήγηση κορτικοειδών, βιολογικοί παράγοντες 7. HIV με CD4<200 κύτταρα/μL	D80-D84
8. Υποβολή σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση ΠΡΟΣΟΧΗ : Μόνο για χορήγηση μολνουπιραβίρης (Lagevrio)	N18, N19, Y84.1
9. Ηλικία ≥75 ετών	

ή ΔΥΟ ή περισσότεροι από τους παρακάτω παράγοντες

- Ηλικία ≥ 65
- BMI ≥ 35
- ΣΔ υπό θεραπεία
- Χρόνια νεφρική νόσος (κάθαρση κρεατινίνης >30ml/min για να χορηγηθεί Paxlovid)
- Χρόνια ηπατική νόσος (δεν χορηγείται σε ηπατοπάθειες κατηγορίας Child-Pugh C)
- Χρόνια καρδιαγγειακή νόσος (εγκεφαλικό, έμφραγμα, καρδιακή ανεπάρκεια, περιφερική αγγειοπάθεια, ανευρύσματα, αρτηριακή υπέρταση υπό θεραπεία)
- Πνευμονική ίνωση
- Χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια υπό οξυγονοθεραπεία
- Θαλασσαιμία, δρεπανοκυτταρική αναιμία

Ο μη-εμβολιασμός ή διάστημα > 6 μηνών από τον εμβολιασμό, χωρίς ενισχυτική δόση, αυξάνουν επιπλέον τον κίνδυνο που επιφέρουν οι επιμέρους παράγοντες κινδύνου.

*Σύμφωνα με τις εγκριτικές μελέτες η χορήγηση νιρματρελβίρης / ριτοναβίρης και μολνουπιραβίρης γίνεται εντός **5 ημερών** από την έναρξη των συμπτωμάτων / διάγνωση, ενώ η χορήγηση ρεμδεσιβίρης γίνεται εντός **7 ημερών** από την έναρξη των συμπτωμάτων / διάγνωση. Το όριο των 3 ημερών από το Υπουργείο Υγείας αφορά **την παραγγελία** του φαρμάκου ώστε να εξασφαλιστεί η έγκαιρη παράδοση.

** Επί κήσεως ή θηλασμού η πρώτη επιλογή πρώιμης θεραπείας είναι η ρεμδεσιβίρη. Απόλυτη αντένδειξη για την μολνουπιραβίρη.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2.

Ιατρικές καταστάσεις ή θεραπείες που προκαλούν σοβαρή ανοσοκαταστολή και μη επαρκή ανοσιακή απόκριση στον εμβολιασμό για την COVID-19 (ενδεικτικά):

- Θεραπεία με CAR-T cells ή άμεσα προγραμματισμένη θεραπεία με CAR-T cells
- Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (την τελευταία διετία ή με λήψη ανοσοκατασταλτικής αγωγής ή με ενεργό GvHD) ή προς άμεση μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων
- Αιματολογική κακοήθεια υπό ενεργό θεραπεία και κατά προτεραιότητα κακοήθη νοσήματα του β-λεμφοκυττάρου (όπως πολλαπλούν μυέλωμα, B-cell λεμφώματα, ΧΛΛ)
- Μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου και λήψη ανοσοκατασταλτικής αγωγής
- Λήψη θεραπείας με βιολογικό παράγοντα που στρέφεται έναντι β-κυττάρων (anti-CD20 -rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, veltuzumab, κ.α.)
- Πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες (π.χ. σύνδρομο DiGeorge, σύνδρομο Wiskott-Aldrich, κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια)

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3.

Προτεραιοποίηση στην χορήγηση πρώιμης αντι-ϊκής θεραπείας σε εξω-νοσοκομειακούς ή νοσηλευόμενους ασθενείς με ήπια COVID-19 και παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νόσο, με βάση την αποτελεσματικότητα των διαθέσιμων επιλογών

Σειρά επιλογής	Αντι-ϊκό φάρμακο	Αποτελεσματικότητα στην εγκριτική μελέτη	Έγκριση EMA	Παρατηρήσεις
1.	Νιρματρελβίρη / ριτοναβίρη	88%	Ναι	Προσοχή στις φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις Δεν χορηγείται σε ασθενείς με e-GFR <30 mL/min ή ηπατική ανεπάρκεια κατηγορίας C
2.	Ρεμδεσιβίρη (τριήμερο σχήμα)	87%	Ναι	Το Υπουργείο Υγείας δεν περιλαμβάνει ακόμη τη ρεμδεσιβίρη στα αντιϊκά φάρμακα που χορηγούνται σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς.
3.	Tixagevimab / cilgavimab	50%	Ναι	Προσοχή στις αλλεργικές αντιδράσεις
4.	Μολνουπιραβίρη	30%	Όχι	Για χρήση μόνο εάν καμία από τις προηγούμενες θεραπείες δεν είναι διαθέσιμη, ή εάν η χορήγηση της δεν είναι εφικτή ή κλινικά κατάλληλη