

Θεραπευτικός αλγόριθμος ενηλίκων 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 14-2-2022. 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. Για τους νοσηλευόμενους ασθενείς με ηπία νόσο και παράγοντες κινδύνου για βαριά νόσο προστέθηκε η δυνατότητα χορήγησης πρώιμης αντι-ιικής θεραπείας εντός του νοσοκομείου.

Σοβαρότητα Νόσου	Θεραπευτική παρέμβαση**
<p>Νοσηλευόμενος ασθενής με ήπια νόσο που δεν χρήζει παροχής συμπληρωματικού οξυγόνου</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Σε ασθενείς άνευ παραγόντων κινδύνου για επιδείνωση¹ : δεν χορηγείται ειδική φαρμακευτική αγωγή • Σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για επιδείνωση χορηγείται μέσα στο νοσοκομείο πρώιμη θεραπεία για την αποφυγή της προόδου σε σοβαρή νόσο¹. Για τις θεραπευτικές επιλογές και την προτεραιοποίηση βλ. τον θεραπευτικό αλγόριθμο των μη-νοσηλευόμενων ασθενών
<p>Νοσηλευόμενος ασθενής που λαμβάνει συμπληρωματικό οξυγόνο χωρίς συμπτώματα και σημεία σοβαρής νόσου²</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ρεμδεσιβίρη⁴ ενδοφλέβια. • Σε ασθενείς με αυξανόμενες ανάγκες σε συμπληρωματικό οξυγόνο: ρεμδεσιβίρη⁴ και δεξαμεθαζόνη⁵ ενδοφλέβια. • Σε ασθενείς με πνευμονία και σοβαρό κίνδυνο για αναπνευστική ανεπάρκεια, όπως καθορίζεται από τα επίπεδα ορού της πρωτεΐνης soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) $\geq 6 \text{ ng/ml}$ προστίθεται anakinra⁸ • Σε όλους τους ασθενείς χορηγείται ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους σε προφυλακτική δόση⁶ <p><u>Επί ενδείξεων</u> Χορηγούνται αντιβιοτικά μόνο επί κλινικής/απεικονιστικής/εργαστηριακής τεκμηρίωσης ή υποψίας βακτηριακής πνευμονίας, σύμφωνα με τις οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων για την πνευμονία της κοινότητας⁷</p>
<p>Νοσηλευόμενος ασθενής σε υψηλή παροχή οξυγόνου (high-flow) ή σε μη-μηχανική υποστήριξη της αναπνοής ή/και με συμπτώματα και σημεία σοβαρής νόσου²</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ρεμδεσιβίρη⁴ και δεξαμεθαζόνη⁵ ενδοφλέβια. • Σε μη βελτιούμενους ασθενείς με αυξημένους δείκτες φλεγμονής προστίθεται baricitinib⁹ ή tocilizumab¹⁰, *** • Σε ασθενείς με πνευμονία που λαμβάνουν συμπληρωματικό οξυγόνο υψηλής παροχής και σοβαρό κίνδυνο για αναπνευστική ανεπάρκεια, όπως καθορίζεται από τα επίπεδα ορού της πρωτεΐνης soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) $\geq 6 \text{ ng/ml}$ μπορεί να χρησιμοποιηθεί anakinra⁸ • Σε όλους τους ασθενείς χορηγείται ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους σε προφυλακτική δόση⁶ <p>Ο ασθενής τοποθετείται σε πρηνή θέση</p> <p><u>Επί ενδείξεων</u> Χορηγούνται αντιβιοτικά μόνο επί κλινικής/απεικονιστικής/εργαστηριακής τεκμηρίωσης ή υποψίας συνυπάρχουσας βακτηριακής πνευμονίας, σύμφωνα με τις οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων για την πνευμονία της κοινότητας ή την νοσοκομειακή πνευμονία⁷</p>

Νοσηλεύομενος ασθενής σε μηχανικό αερισμό ή ECMO³

Το πρώτο 24ωρο από την εισαγωγή στη ΜΕΘ

- **Δεξαμεθαζόνη**⁵ εφόσον δεν έχει ήδη χορηγηθεί ή δεν έχουν συμπληρωθεί 10 ημέρες χορήγησης του φαρμάκου **σε συνδυασμό με tocilizumab**¹¹ εφόσον δεν έχει ήδη χορηγηθεί και δεν υπάρχουν αντενδείξεις (λοιμώξη).
- **Ρεμδεσιβίρη** χορηγείται μόνον εφόσον πρόκειται για συνέχιση θεραπείας και μέχρι τη συμπλήρωση του πενήτημερου σχήματος.
- Σε όλους τους ασθενείς χορηγείται **ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους σε προφυλακτική δόση**⁶

Επί ενδείξεων

Χορηγούνται αντιβιοτικά μόνο επί κλινικής/απεικονιστικής/εργαστηριακής τεκμηρίωσης ή υποψίας συνυπάρχουσας βακτηριακής πνευμονίας, σύμφωνα με τις οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων για την πνευμονία της κοινότητας ή την νοσοκομειακή πνευμονία⁷

ΥΠΟΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ

¹ **Παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νόσο:** ¹ άτομα ηλικίας > 65, παχυσαρκία (BMI>35), ανοσοκαταστολή, αιμοκάθαρση, χρόνια καρδιοπάθεια, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια υπό οξυγονοθεραπεία, Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση, διαβήτης, αιμοσφαιρινοπάθειες, εγκυμοσύνη 3^{ου} τριμήνου. Ο μη εμβολιασμός ή διάστημα > 6 μηνών από τον εμβολιασμό αυξάνουν επιπλέον τον κίνδυνο που επιφέρουν οι επιμέρους παράγοντες κινδύνου.

² **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, φεριττίνη > 1000 mg/ml, CRP>75 mg/l με φυσιολογική τιμή <5 mg/l).

³ **ECMO:** έξω-σωματική οξυγόνωση μέσω μεμβράνης

⁴ Η **ρεμδεσιβίρη** (πενθήμερο σχήμα χορηγείται σε δόση 200mg X 1 ενδοφλέβια την ημέρα 1 και ακολούθως 100mg ημερησίως τις ημέρες 2-5. Το τριήμερο σχήμα (200mg X 1 ενδοφλέβια την ημέρα 1 και ακολούθως 100mg ημερησίως τις ημέρες 2-3) χορηγείται ως πρώιμη θεραπεία σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Η έναρξη της χορήγησης ρεμδεσιβίρης πρέπει να γίνεται το αργότερο εντός 7 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων ή την θετικοποίηση της PCR. Η χορήγηση ρεμδεσιβίρης πέραν των 5 ημερών δεν προσφέρει επιπλέον όφελος και δεν συνιστάται.

⁵ Η **δεξαμεθαζόνη** χορηγείται σε δόση 6mg ενδοφλέβια, άπαξ ημερησίως για 10 ημέρες ή μέχρι το εξιτήριο εάν γίνει νωρίτερα. Εάν το επιτρέπει η κατάσταση του ασθενούς χορηγείται από το στόμα. Η χορήγηση δεξαμεθαζόνης πέραν των 10 ημερών δεν προσφέρει επιπλέον όφελος και δεν συνιστάται.

⁶ Η **ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους** δίδεται σε προφυλακτική δόση. Αν ο θεράπων ιατρός κρίνει ότι υπάρχουν κλινικές ή εργαστηριακές ενδείξεις πνευμονικής εμβολής ή περιφερικής θρόμβωσης χορηγείται σε θεραπευτική δόση. Σχετικές οδηγίες: Συστάσεις θρομβοπροφύλαξης σε ασθενείς με COVID-19, Τμήμα Αιμόστασης Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας, www.eae.gr

⁷ 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 συλλοίμωξης με κοινά παθογόνα κατά την εισαγωγή ασθενών με COVID-19 είναι μικρότερο του 10%. Πρέπει να αποφεύγεται η υπερκατανάλωση αντιβιοτικών.

⁸ Το **anakinra** χορηγείται σε δόση 100mg X1 SC X 10 ημέρες. Σύμφωνα με τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της μελέτης SAVE-MORE (*Nat Med* 2021; 27: 1752), στην περίπτωση που δεν είναι άμεσα διαθέσιμη η μέτρηση του βιοδείκτη suPAR, μπορεί να αξιολογηθούν οι τιμές της ασπαρτικής αμινοτρανσφοράσης (AST, τιμή κινδύνου >44 U/l), του λόγου ουδετεροφίλων/λεμφοκύτταρα από τη γενική αίματος (τιμή κινδύνου >5,5), της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP, τιμή κινδύνου >50 mg/l) και της φεριττίνης (τιμή κινδύνου >700

ng/ml). Η ανεύρεση τουλάχιστον δύο τιμών μεγαλύτερων από την τιμή κινδύνου δίνει συνολική πρόγνωση για εξέλιξη σε σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια ισοδύναμη του suPAR.

⁹ Το **baricitinib** χορηγείται σε δόση 4mg, από του στόματος, άπαξ ημερησίως για 14 ημέρες ή μέχρι να εξέλθει ο ασθενής, αν το εξιτήριο είναι πριν τις 14 ημέρες θεραπείας. Το φάρμακο δεν έχει λάβει ακόμα έγκριση για χρήση στην COVID-19 από τον EMA.

¹⁰ Το **tocilizumab** χορηγείται σε δόση 8mg/kg (400mg – 800mg ανάλογα με το βάρος) IV, εφάπαξ.

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

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

***Δεν συν-χορηγούνται τα φάρμακα anakinra, baricitinib και tocilizumab.