

# **Θεραπευτικός αλγόριθμος ενηλίκων νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19\***

**(Αναθεώρηση 14-10-2022)**

## **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 ιούSARS-CoV-2 σε όλες τις περιοχές της Ελλάδας. Για τους νοσηλευόμενους ασθενείς με ήπια νόσο και παράγοντες κινδύνου για βαριά νόσο προστέθηκε η δυνατότητα χορήγησης πρώιμης αντι-ικής 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"> <li>• Σε ασθενείς άνευ παραγόντων κινδύνου για επιδείνωση<sup>1</sup> : <b>δεν χορηγείται ειδική φαρμακευτική αγωγή</b></li> <li>• Σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για επιδείνωση χορηγείται μέσα στο νοσοκομείο <b>πρώιμη θεραπεία για την αποφυγή της προόδου σε σοβαρή νόσο</b><sup>1</sup>. Για τις θεραπευτικές επιλογές και την προτεραιοποίηση βλ. τον θεραπευτικό αλγόριθμο των μη-νοσηλευόμενων ασθενών</li> </ul>
<p>Νοσηλευόμενος ασθενής που λαμβάνει συμπληρωματικό οξυγόνο χωρίς συμπτώματα και σημεία σοβαρής νόσου<sup>2</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ρεμδεσιβίρη</b><sup>4</sup> ενδοφλέβια.</li> <li>• Σε ασθενείς με <b>αυξανόμενες ανάγκες σε συμπληρωματικό οξυγόνο:ρεμδεσιβίρη<sup>4</sup> και δεξαμεθαζόνη<sup>5</sup></b> ενδοφλέβια.</li> <li>• Σε ασθενείς με <b>πνευμονία</b> και σοβαρό κίνδυνο για αναπνευστική ανεπάρκεια, όπως καθορίζεται από τα επίπεδα ορού της πρωτεΐνης solubleurokinaseplasminogenactivatorreceptor(<b>suPAR</b>) <b>≥ 6 ng/ml προστίθεται anakinra</b><sup>8</sup></li> <li>• Σε όλους τους ασθενείς χορηγείται <b>ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους σε προφυλακτική δόση</b><sup>6</sup></li> </ul> <p><b>Επί ενδείξεων</b> Χορηγούνται αντιβιοτικά μόνο επί κλινικής/απεικονιστικής/εργαστηριακής τεκμηρίωσης ή υποψίας βακτηριακής πνευμονίας, σύμφωνα με τις οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων για την πνευμονία της κοινότητας<sup>7</sup></p>
<p>Νοσηλευόμενος ασθενής σε υψηλή παροχή οξυγόνου (high-flow) ή σε μη-μηχανική υποστήριξη της αναπνοής ή/και με συμπτώματα και σημεία σοβαρής νόσου<sup>2</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ρεμδεσιβίρη<sup>4</sup> και δεξαμεθαζόνη<sup>5</sup></b> ενδοφλέβια.</li> <li>• Σε <b>μη βελτιούμενους ασθενείς με αυξημένους δείκτες φλεγμονής προστίθεται baricitinib<sup>9</sup> ή tocilizumab<sup>10, ***</sup></b></li> <li>• Σε ασθενείς με <b>πνευμονία</b> που λαμβάνουν συμπληρωματικό οξυγόνο υψηλής παροχής και σοβαρό κίνδυνο για αναπνευστική ανεπάρκεια, όπως καθορίζεται από τα επίπεδα ορού της πρωτεΐνης solubleurokinaseplasminogenactivatorreceptor(<b>suPAR</b>) <b>≥6 ng/ml μπορεί να χρησιμοποιηθεί anakinra</b><sup>8</sup></li> <li>• Σε όλους τους ασθενείς χορηγείται <b>ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους σε προφυλακτική δόση</b><sup>6</sup></li> </ul> <p><b>Ο ασθενής τοποθετείται σε πρηνή θέση</b></p> <p><b>Επί ενδείξεων</b> 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 πνευμονία<sup>7</sup></p>

<p>Νοσηλευόμενος ασθενής σε μηχανικό αερισμό ή ECMO<sup>3</sup></p>	<p><b><u>Το πρώτο 24ωρο από την εισαγωγή στη ΜΕΘ</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Δεξαμεθαζόνη</b><sup>5</sup> εφόσον δεν έχει ήδη χορηγηθεί ή δεν έχουν συμπληρωθεί 10 ημέρες χορήγησης του φαρμάκου <b>σε συνδυασμό με tocilizumab</b><sup>11</sup> εφόσον δεν έχει ήδη χορηγηθεί και δεν υπάρχουν αντενδείξεις (λοιμώξη).</li> <li>• <b>Ρεμδεσιβίρη</b> χορηγείται μόνον εφόσον πρόκειται για συνέχιση θεραπείας και μέχρι τη συμπλήρωση του πενήτημερου σχήματος.</li> <li>• Σε όλους τους ασθενείς χορηγείται <b>ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους σε προφυλακτική δόση</b><sup>6</sup></li> </ul> <p><b><u>Επί ενδείξεων</u></b> 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 πνευμονία<sup>7</sup></p>

## ΥΠΟΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ

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

<sup>2</sup> **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>75mg/l με φυσιολογική τιμή <5 mg/l).

<sup>3</sup> **ECMO:** έξω-σωματική οξυγόνωση μέσω μεμβράνης

<sup>4</sup> Η **ρεμδεσιβίρη** (πενθήμερο σχήμα χορηγείται σε δόση 200mgX 1 ενδοφλέβια την ημέρα 1 και ακολούθως 100mg ημερησίως τις ημέρες 2-5. Το τρίημερο 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.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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](http://www.eae.gr)

<sup>7</sup> Οδηγίες θεραπείας των λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος από την Ελληνική Εταιρεία Λοιμώξεων, [www.loimoxeis.gr](http://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.

<sup>8</sup> **Toanakinra** χορηγείται σε δόση 100mgX1 SCX 10 ημέρες. Σύμφωνα με τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της μελέτης SAVE-MORE (*NatMed* 2021; 27: 1752), στην περίπτωση που δεν είναι άμεσα διαθέσιμη η

μέτρηση του βιοδείκτη suPAR, μπορεί να αξιολογηθούν οι τιμές της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (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 φερριτίνης (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.

<sup>9</sup>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.

<sup>10</sup>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.