

Doporučený postup SIL ČLS JEP léčby pacientů s prokázanou infekcí COVID 19

Kümpel Petr, Holub Michal, Roháčová Hana, Plíšek Stanislav

DP oponovali členové výboru

Důležité upozornění: v současné době není k dispozici žádná cílená léčba pacientů s COVID19. V textu zvažovaná léčba je experimentální, pro kterou dosud chybí dostatek validních dat a zůstává jednoznačně off label. Je nutno vždy zvážit, zda očekávaný přínos podání léčivého přípravku převáží nad případnými riziky.

Pacienti splňující kritéria pro domácí léčbu

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

Hospitalizovaný pacient

<ul style="list-style-type: none">Všichni hospitalizovaní pacienti	
	Posouzení chronicky užívaných léků – ACEi ponechat (vysadit jen při hypotenzi), statiny ponechat (vysadit při elevaci ALT nad 3x), při splnění indikačních kritérií statinů u pacientů, kteří je nedostávají, zvážit jejich nasazení (atorvastatin 40 mg denně nebo rosuvastatin 20mg; při interakcích konzultace s kardiologem), zvážit redukci či vysazení imunosupresiv, optimálně po domluvě s indikujícím lékařem
	Při známkách bakteriální infekce širokospektrá ATB – např. azitromycin, cefalosporiny III. generace, Tazocin - optimálně po konzultaci s ATB centrem
	Laboratorní a pomocná vyšetření: krevní obraz a diferenciální krevní obraz s počtem lymfocytů, CRP, laktát, hemokultura, kreatin fosfokináza, D-dimery, ferritin, LDH, ALT, AST, bilirubin, urea, kreatinin, minerály, hs-troponin T, dle stavu HRCT, RTG plic ev. sonografie hrudníku (standardně se neprovádí)
<ul style="list-style-type: none">Pacienti s mírným onemocněním	
	Symptomatická léčba
	Sledovat rizikové faktory (dechová frekvence, puls, saturace, CRP)
<ul style="list-style-type: none">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, imunoprese- 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, ferritin > 300, IL-6 > 80 pg/ml, dle HRCT > 50% postižení plicní tkáň

	<p>Sledování vitálních funkcí 4x denně, O₂ intermitentně do 5 l/min (vyšší průtok může zvyšovat kontaminaci prostředí, ev. použití obličejové masky s rezervoárem a větším průtokem O₂), symptomatická a podpůrná léčba, pronační polohy mohou být přínosné i pro pacienty se spontánní ventilací</p>
	<p>Hydroxychlorochin (HCQ) - 1. den 400 mg 2x denně, 2.-5. den 200 mg 2x denně p.o. (pokud není kontraindikace – EKG-QT interval nad 500 ms, porfyrie, myastenie, retinální porucha, epilepsie, lékové interakce). Dle možnosti denně sledovat EKG, zejména u pacientů s PQ intervalem 450-500 ms. Ke zvážení je provedení PCR vyšetření 6. den, v případě positivity a dle klinického stavu prodloužení terapie do 7. až 10. dne. V některých studiích se předpokládá užití až dvojnásobných dávek. HCQ patří mezi léčiva s úzkým terapeutickým rozmezím. To znamená, že rozdíl mezi terapeutickou a toxickou dávkou je malý a v případě předávkování nebo nesprávného použití jsou tato léčiva toxická.</p> <p>V některých studiích je použita kombinovaná léčba s azitromycinem (500 mg 1. den, dále 250 mg denně, celkem 5 dnů). Ve velmi malé nekontrolované studii vedla ke snížení délky vylučování viru, efekt ale v další studii ověřen nebyl. U azitromycinu bylo již dříve poukázáno na možný imunomodulační a protizánětlivý efekt u vybraných respiračních chorob, včetně ARDS. Při kombinaci s HCQ je riziko kumulace nežádoucích účinků a je nutné denně kontrolovat EKG (QT interval) nebo pacienta monitorovat.</p> <p>Favipiravir (Avigan) –1. den 2x1,6 g, 2.-5. (ev. až 14.) den 2x0,6 g p.o., inhibitor syntézy RNA - T705, v současné době probíhají jednání o dostupnosti v ČR. V klinické studii prováděné v Číně byl favipiravir kombinován s inhalačním interferonem α1b 2x 5 ml. IU denně.</p> <p>Interferon α1b inhalačně nebulizátorem 10 ug 2x denně po dobu 10 dnů</p>
	<p>• Pacienti s těžkým onemocněním</p>
	<p>Izolace na JIP, komplexní léčba, dle potřeby UPV (indikace invazivní ventilace je zvažována u nemocných s hodnotou SpO₂ < 90 % při O₂ 10 l/min. obličejovou maskou bez rezervoáru, absolutní indikací k OTI a UPV je těžká hypoxemie s oxygenačním indexem (PaO₂/FiO₂) < 200 mm Hg, , pronační techniky (zásadní terapeutické opatření zejména u pacientů na UPV, od 18 do 24 hod., alespoň 7 rotací), ev. ECMO</p>
	<p>Nasazení steroidů u pacientů s ARDS není doporučeno, jejich podání zpomaluje virovou clearance a usnadňuje rozvoj mykotické superinfekce (podobně nevýhodně vyzněly i dříve publikované práce u nemocných se SARS a influenzou), hydrocortison jen dle protokolu léčby septického šoku</p> <p>tekutinová léčba: Pokud pacient nejeví známky poruchy perfuze periferních tkání, je doporučena maximální snaha o restriktivní tekutinovou politiku a udržení negativní nebo vyrovnané bilance. Přetížení tekutinami je bezprostředně spjato se zhoršením oxygenace.</p> <p>kyslíková terapie Použití HFNO / NIV je principiálně 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 celoobličejové nebo helmy.</p>
	<p>Remdesivir * 1. den – 200 mg, následně 100 mg i.v. denně po 10 dní, efekt při včasném zahájení léčby – optimálně do 10. dne od prvních příznaků</p> <p>Hydroxychlorochin- dávkování uvedeno výše</p> <p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg tj. 2 tbl 2x denně po 14 dní – efekt léčby ale zatím málo průkazný, lze ev. kombinovat s hydroxychlorochinem, pokud nejsou kontraindikace, v některých studiích navržen v kombinaci s interferonem beta.</p>

	<p>Další zvažovaná experimentální léčba:</p> <p>Interferon β-1a - 1., 3. a 6. den 44 ug s.c. (celkem 3 dávky) nebo 10 ug i.v. po 6 dní</p> <p>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> <p>Rekonvalescentní plazma (optimálně 2 T.U. do 24 hod. od přijetí k hospitalizaci)</p> <p>Tocilizumab 4-8mg/kg, pokud iniciální dávka není s efektem, lze podat stejnou dávku po 12 hodinách. Nepodává se více než 2 dávky, maximální jednotlivá dávka je 800mg. Preparát je zvažován u pacientů, u kterých jsou známky neadekvátní imunologické odpovědi (progrese IL-6)</p> <p>Pouze na úrovni diskuze je řada dalších látek, jako je ribavirin, umifenovir, atazanavir, baloxavir, sarilumab ...</p>
--	---

***Remdesivir je v současné době možno žádat v rámci tzv. "soucitného programu" pro těhotné a děti.**

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.

References

- 1 Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients 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 coronaviruses. 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, Dinnon KH, Sims AC, Feng JY, et al. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic delta coronaviruses 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 or 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 COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. Published Online First: 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446> (accessed 16 Mar 2020).

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. and all 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 intensivmedizinischen Therapie von Patienten mit COVID-19., *Med Klin Intensivmed Notfmed* <https://doi.org/10.1007/s00063-020-00674-3> Springer Medizin Verlag GmbH, 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>