

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

Kümpel Petr, Holub Michal, Roháčová Hana, Plíšek Stanislav

DP oponovali členové výboru SIL ČLS JEP, Pracovní skupiny pro ATB při Společnosti pro lékařskou mikrobiologii.

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.

Poznámka: V literatuře se opakovaně uvádějí potenciální rizika při podání hydroxychlorochinu. Na základě těchto informací byl ve studii Solidarity pozastaven nábor do léčebné větve s hydroxychlorochinem (v ČR se účastní dvě centra).

Remdesivir by měl být dostupný na více pracovištích (nejenom ve vyjmenovaných centrech). Indikace nebude jenom pro kriticky nemocné pacienty. Další informace budeme dodávat průběžně.

Pacienti splňující kritéria pro domácí léčbu

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

Hospitalizovaný pacient

• 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, při interakcích konzultace s kardiologem či klinickým farmaceutem, zvážit redukci či vysazení imunosupresiv, optimálně po domluvě s indikujícím lékařem
	Při známkách bakteriální infekce širokospektrá ATB, optimálně po konzultaci s ATB centrem
	Laboratorní a pomocná vyšetření: krevní obraz a diferenciální krevní obraz s počtem lymfocytů, CRP, laktát, prokalcitonin, hemokultura, kreatinfosfokináza, D-dimery, ferritin, LDH, ALT, AST, bilirubin, urea, kreatinin, minerály, hs-troponin T, dle možnosti IL6, dle stavu HRCT, RTG plic ev. sonografie hrudníku (standardně se neprovádí)
• Pacienti s mírným onemocněním	
	Symptomatická léčba
	Sledovat rizikové faktory (dechová frekvence, puls, saturace, CRP)
• Pacienti se středně těžkým onemocněním, zejména pokud jsou zatíženi nejméně jedním rizikovým faktorem	
	Rizikové faktory: - věk nad 60 let, HIV+, diabetes s A1c > 7,6 %, hypertenze, závažná plicní či

	<p>kardiovaskulární choroba, BMI > 35, renální insuficience, aktivní malignita, imunosuprese</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 tkáně
	<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>Experimentální léčba</p> <p>Favipiravir (Avigan) –1. den 2x1800 mg, od 2.dne 2x800 mg p.o., maximálně do 14. dne, inhibitor syntézy RNA - T705. V současné době v ČR dostupný v omezeném množství, deponován v lékárně VFN Praha. Favipiravir je vhodné podat u lehčího průběhu COVID-19 s postižením plic do 25 % a kratší anamnézou (optimálně 3-4 dny trvání klinických příznaků). Favipiravir je potenciálně teratogenní a před jeho podáním je nutné vyloučit těhotenství.</p> <p>Rekonvalescentní plazma (optimálně 2 T.U. nebo 5-6 ml/kg co nejdříve od přijetí k hospitalizaci (optimální je podání plazmy pacientům s nízkou hladinou vlastních protilátek), indikace viz Doporučený postup použití rekonvalescentní plazmy v léčbě dospělých pacientů s COVID-19)</p> <p>Interferon α1b inhalačně nebulizátorem 10 ug 2x denně po dobu 10 dnů</p> <p>Hydroxychlorochin HCQ - Výsledky retrospektivní analýzy vycházející z nadnárodního registru pacientů s údaji od více než 90 tisíc pacientů, publikované v Lancetu (28), neprokazují benefit léčby HCQ a studie z New Yorku upozorňují na riziko kombinace s azitromycinem. Na základě těchto údajů byl HCQ stažen z terapeutických doporučení v řadě evropských zemí. Naopak studie z Marseille u 1061 nemocných prokázala efekt dávky 3x 200 mg denně po dobu 10 dnů. HCQ může být v současné době alternativou pouze pro pacienty s delší anamnézou a vysokou hladinou protilátek proti SARS-CoV-2. Lze jej podat pouze hospitalizovaným pacientům, je nutná pravidelná monitorace EKG a sledování klinickým farmaceutem.</p> <p>Remdesivir u této skupiny pacientů výhledově dle dostupnosti, vždy se zvažováním prognostických faktorů.</p>
	<p>• Pacienti s těžkým onemocněním</p>
	<p>Izolace na JIP/ARO, komplexní léčba, dle potřeby UPV (indikace invazivní ventilace je zvažována u nemocných s hodnotou SpO₂ < 90 % při O₂ 10 l/min, absolutní indikací k OTI a UPV je těžká hypoxemie s oxygenačním indexem (PaO₂/FiO₂) < 200 mm Hg, , pronační techniky (zejména u pacientů na UPV, od 18 do 24 hod.), ev. ECMO</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 spjata se zhoršením oxygenace.</p> <p>kyslíková terapie Použití HFNO / NIV je 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. HFNO je upřednostňována před</p>

	NIV
	<p>Experimentální léčba</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. Remdesivir je v omezeném množství dostupný na 4 pracovištích v ČR, dále pro gravidní ženy a děti do 18 let, lze jej ale v současné době podat pouze v rámci několika programů či klinických studií</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>Rekonvalescentní plazma (optimálně 2 T.U. nebo 5-6 ml/kg, co nejdříve po přijetí k hospitalizaci (optimální je podání plasmy pacientům s nízkou hladinou vlastních protilátek)</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>Tocilizumab 4-8mg/kg, pokud iniciální dávka není s efektem, lze podat stejnou dávku po 8-12 hodinách. Nepodává se více než 2 dávky, maximální jednotlivá dávka je 800 mg. 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>

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.

17Chen Jun, LingYun, XiXiuhong, Liu Ping, LiFeng, LiTao, ShangZhiyin, WangMei, ShenYinzong, LuHongzhou. Efficacies of lopinavir/ritonavir and abidol in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Chin J Infect Dis. 2020; :E008–E008.

18Cao 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

19Organization 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>

27. <https://www.ersnet.org/covid-19-guidelines-and-recommendations-directory>

28. www.thelancet.com Published online May 22, 2020 [https://doi.org/10.1013/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1013/S0140-6736(20)31180-6)

29. Million M, Lagier JCH, Gautret P, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France, Travel Medicine and Infectious Disease, 2020, 101738, <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101738>.

30. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. JAMA. Published online May 11, 2020. doi:10.1001/jama.2020.8630