

Doporučený postup léčby pacientů s prokázanou infekcí COVID 19

Pacienti splňující kritéria pro domácí léčbu

	Izolace, klidový režim, symptomatická léčba : antipyretika (preferovat paracetamol), mukolytika (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 (atorvastatin 40 mg denně nebo rosuvastatin 20 mg; při interakcích konzultace s kardiologem), zvážit redukci či vysazení imunosupresiv a kortikoterapie (zejména inhalační)
	Při známkách bakteriální infekce širokospektrá ATB – Azitromycin, cefalosporiny III. i.v., 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, EKG (vždy a u všech hospitalizovaných nehledě na věk a komorbiditu), RTG S+P či při dušnosti, těžkém průběhu nebo zhoršení stavu HR-CT (HR-CT má 88% senzitivitu ale specificitu pod 30 %; na druhou stranu rozsah nálezu souvisí s tíží průběhu – tj. jedním z kritérií těžkého průběhu je více než 50% postižení plicní tkáně).
Pacienti bez rizikových faktorů s mírným či středně těžkým onemocněním	
	Symptomatická léčba
	Sledovat rizikové faktory (dechová frekvence, puls, saturace, CRP..)
Pacienti s mírným či středně těžkým onemocněním a rizikovými faktory	
	věk nad 55 let, HIV+, diabetes s A1c > 7,6 %, hypertenze, plicní či kardiovaskulární choroba, renální insuficience, imunosupresivní léčba či dechová frekvence nad 24, puls nad 125, saturace pod 93 % bez podpory O2, CRP nad 100, elevace troponinu, CPK nad dvojnásobek normy, D-dimery nad 1000, absolutní počet lymfocytů pod 0,8 , ferritin nad 300
	Sledování vitálních funkcí 4x denně, O2 intermitentně do 5 l/min (vyšší průtok může

	zvyšovat kontaminaci prostředí), mukolytika dle potřeby (ACC 300 mg 3× denně, apod.)
	<p><i>Zvažovaná léčba, pro kterou však chybí dostatek validních dat a zůstává jednoznačně off label:</i></p> <p>Hydroxychlorochin 1. den 400mg 2x denně , 2.-5. den 200mg 2x denně (pokud není kontraindikace – EKG-QT interval nad 500ms, porfyrie, myastenie, retinální porucha, epilepsie, lékové interakce) ev. při nedostupnosti chlorochin. Dle možnosti denně sledovat EKG, zejména u pacientů s PQ intervalem 450-500ms. Ke zvážení je provedení PCR vyšetření 6. den, v případě positivity a dle klinického stavu prodloužení terapie do 7. dne ?</p> <p>Při suspekci na bakteriální superinfekci + Azitromycin (500 mg 1. den, dále 250 mg denně, celkem 5 dnů).</p> <p>Kombinovaná léčba s Azitromycinem dle předběžných výsledků významně snižuje délku vylučování viru. Při této léčbě je nutné denně kontrolovat EKG nebo pacienta monitorovat</p>
Pacienti s těžkým průběhem	
	Izolace na JIP, komplexní léčba dle guidelines intenzivistů
	<p>Nasazení steroidů u pacientů s ARDS není doporučeno, jejich podání zpomaluje tzv. virovou clearance a usnadňuje rozvoj mykotické superinfekce (podobně nevýhodně vyzněly i dříve publikované práce u nemocných se SARS a influenzou)</p> <p>tekutinová léčba:</p> <p>Pokud pacient nejeví známky poruchy perfuze periferních tkání, je doporučena maximální snaha o restriktivní tekutinovou politiku a udržení negativní nebo vyrovnané bilance</p> <p>Přetížení tekutinami je bezprostředně spjato se zhoršením oxygenace</p> <p>kyslíková terapie</p> <p>Použití HFO / 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>Absolutní indikací k OTI a UPV je těžká hypoxemie s oxygenačním indexem (PaO₂/FiO₂) < 200mmHg</p>
	<p><i>Zvažovaná léčba, pro kterou však chybí dostatek validních dat a zůstává jednoznačně off label:</i></p> <p>Remdesivir 1. den - 200mg, následně 100mg i.v. denně po 10 dní, efekt při včasném zahájení léčby – optimálně do 10. dne od prvních příznaků</p> <p>Hydroxychlorochin + ev. Azitromycin či širokospektrá ATB i.v., lze zvážit prodloužení terapie na 7 dní</p> <p>Lopinavir/ritonavir 400/100mg tj. 2 tbl 2x denně po 14 dní – efekt léčby ale zatím málo průkazný, u pacientů s těžkým průběhem nebyl prokázán benefit, kombinovat s hydroxychlorochinem, pokud nejsou kontraindikace</p> <p>(Favipiravir – inhibitor syntézy RNA - T705 - registrovaný v Japonsku jako Avigan, v Číně nyní povolen jako Favilavir, t.č. v ČR nedostupný)</p>
Pacienti s těžkým progredujícím průběhem přes výše uvedenou léčbu	
	Intenzivní léčba, pronační techniky (zásadní terapeutické opatření, od 18 do 24 hod., alespoň 7 rotací), doplnit dle guidelines intenzivistů (ECMO- indikováno při selhání dosavadní terapie a

	extrémní hypoxémii, CRRT....)
	<p><i>Zvažovaná léčba, pro kterou však chybí dostatek validních dat a zůstává jednoznačně off label:</i></p> <p>Remdesivir 1. den - 200mg, následně 100mg i.v. denně po 10 dní, efekt při včasném zahájení léčby – optimálně do 10. dne od prvních příznaků Hydroxychlorochin + ev. Azitromycin či širokospektrá ATB i.v. Lopinavir/ritonavir 400/100mg tj. 2 tbl 2x denně po 14 dní – efekt léčby ale zatím málo průkazný, u pacientů s těžkým průběhem nebyl prokázán benefit, kombinovat s hydroxychlorochinem, pokud nejsou kontraindikace (Favipiravir – t.č. v ČR nedostupný)</p>
	<p>V některých doporučeních se dále uvádí Interferon beta B1 (Betaseron), vždy ale v kombinaci s antivirotikem, ev. inhibitor interleukinu - tocilizumab. Užití těchto preparátů je dosud zcela experimentální a není dostatek zkušeností pro jejich doporučení .</p>

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 deltacoronaviruses 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 Barnard DL, Day CW, Bailey K, Heiner M, Montgomery R, Lauridsen L, et al. Evaluation of Immunomodulators, Interferons and Known in Vitro SARS-CoV Inhibitors for Inhibition of SARS-CoV Replication in BALB/c Mice. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 2006; 17:275–284.
- 12 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.
- 13 Biot C, Daher W, Chavain N, Fandeur T, Khalife J, Dive D, et al. Design and Synthesis of Hydroxyferroquine Derivatives with Antimalarial and Antiviral Activities. *J Med Chem* 2006; 49:2845–2849.
- 14 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
- 15 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.
- 16 Chen F, Chan K., Jiang Y, Kao RY., Lu H., Fan K., et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. *Journal of Clinical Virology* 2004; 31:69–75.
- 17 Yamamoto N, Yang R, Yoshinaka Y, Amari S, Nakano T, Cinatl J, et al. HIV protease inhibitor nelfinavir inhibits replication of SARS-associated coronavirus. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2004; 318:719–725.
- 18 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.
- 19 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.
- 20 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.

21 Chen Jun, Ling Yun, Xi Xiuhong, Liu Ping, Li Feng, Li Tao, Shang Zhiyin, Wang Mei, Shen Yinzong, Lu Hongzhou. Efficacies of lopinavir/ritonavir and abidol in the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Chin J Infect Dis*. 2020; :E008–E008.

22 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

23 Organization WH. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. Published Online First: 2020.<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446> (accessed 16 Mar2020).

24 Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020; 395:473–475.

25 INTERIM CLINICAL GUIDANCE FOR PATIENTS SUSPECTED OF/CONFIRMED WITH COVID-19 IN BELGIUM 19 March 2020; Version 4

26 https://www3.nhk.or.jp/nhkworld/en/news/20200317_48/

27 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282>),

28 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