

Liečba COVID-19 (Evidence-based odporúčania pre COVID team NOÚ) v 6.12.20

Základné poznámky:

- Manažment onkologických pacientov je vo všeobecnosti rovnaký ako u neonkologických

Stratifikácia pacientov podľa závažnosti ochorenia (disease severity)¹

	IDSA	WHO
Ľahký priebeh	SpO2 > 94%, bez substitúcie	Neprítomnosť príznakov ťažkého alebo kritického priebehu
Ťažký priebeh	SpO2 ≤ 94 % aj u pac s potrebou substitúcie	<ul style="list-style-type: none">- SpO2 < 90% bez oxygenoterapie- príznaky respiračného distresu
Kritický chorý	<ul style="list-style-type: none">- Mechanická ventilácia- ECMO- znaky orgánovej dysfunkcie ako pri sepse/septickom šoku (najčastejšie ARDS)	<ul style="list-style-type: none">- Potreba život zachraňujúcej liečby- ARDS- Sepsa- Septický šok

IDSA: Infectious Disease Society of America, WHO: World Health Organisation, DF: dychová frekvencia, ECMO: Extracorporeal membrane oxygenation (extrakorporálna membránová oxygenácia), SpO2- saturácia krvi kyslíkom, ARDS: syndróm akútnej dychovej tiesne

- *obširnejšie definície závažnosti ochorenia sa dajú nájsť v textoch jednotlivých guideline-ov*

Remdezivir (Veclury)

Indikácie: pneumónia s potrebou oxygenoterapie

Kontraindikácie:

- Hodnota ALT ≥ 5-násobku hornej hranice normy;
- počas liečby remdezivirom ak vzostup ALT ≥ 5-násobku hornej hranice normy → pozastavenie liečby, ak normalizácia je možné v liečbe pokračovať (ak je hladina ALT < 5-násobok hornej hranice normy);
- Zvýšenie hladiny ALT sprevádzané prejavmi alebo príznakmi hepatitídy alebo zvyšujúcou sa hladinou konjugovaného bilirubínu, alkalickej fosfatázy alebo zvyšujúcim sa medzinárodným normalizovaným pomerom (INR)
- Remdezivir sa nemá používať u pacientov s hodnotou eGFR < 30 ml/min.

Dávkovanie: 200 mg + 250 FR (prvý deň) 1xD; 100 mg + 100 FR 1xD; dĺžka infúzie max 120 min (presné riedenie v SPC)

- trvanie liečby: 5 – 10 dní (jednoznačná dĺžka terapie nebola určená v RCT)

Komentár

- **WHO living guideline²:**
 - odporúča **proti** použitiu remdeziviru v dôsledku chýbania dát o jeho účinnosti -sila odporúčania slabá/ podmienená (conditional)
 - Benefit nebol vylúčený- dáta boli zhodnotené ako nedostatočné
- **IDSA³ :** u hospitalizovaných pacientov s ťažkým priebehom sa navrhuje použitie remdesiviru vs. žiadna antivírusová liečba (podmienené odporúčanie, stredná sila dôkazov)
 - Účinnosť remdeziviru sa ukazuje byť najvyššia u pacientov s potrebou suplementárnej oxygenoterapie skôr ako u pac. na ECMO alebo mechanickej ventilácii)
 - U pacientov s potrebou suplementácie kyslíka sa navrhuje 5 nie 10 dní liečby (podmienené odporúčanie, nízka sila dôkazov)
 - U pacientov na mechanickej ventilácii alebo ECMO je dĺžka liečby remdesivirom 10 dní
 - U pacientov, ktorí nepotrebujú oxygenoterapiu sa navrhuje proti použitiu remdeziviru (podmienené odporúčanie, veľmi nízka istota v dôkazoch)

Glukokortikoidy

Indikácie: pacienti s ťažkým/kritickým priebehom ochorenia (všeobecne s potrebou oxygenoterapie)

KI:- Vid' SPC

- **WHO living guideline²:**
 - Použitie glukokortikoidov sa odporúča u pacientov s ťažkým /kritickým priebehom (silné odporúčanie)
 - **neodporúča** sa u pacientov s ľahkým priebehom (slabé odporúčanie)
- **IDSA³:**
 - u kriticky chorých sa **odporúča** (silné odporúčanie, stredná sila dôkazov)
 - u pacientov s ťažkým priebehom sa **navrhuje** (podmienené odporúčanie, stredná sila dôkazov)
 - u pac s ľahkým priebehom sa **navrhuje nepodať** (podmienené odporúčanie, nízka sila dôkazov)

Dávkovanie + alternatívy:

- Dexametazón i.v. 6 mg 1xD; 7-10 dní
- Hydrokortizón i.v.: 50 mg á 8 h; 7-10 dní
- Metylprednizolón i.v.: 10 mg á 6 h; 7-10 dní
- Prednizón p.o. 40 mg 1xD; 7-10 dní

Antikoagulácia ⁴

	ACCP	ISTH
Kriticky chorí:	profylaktická dávka LMWH	- Profylaktická dávka LMWH;

		- polovičná terapeut. dávka LMWH môže byť zvážená u vysoko rizikových pacientov
Ne-kriticky chorí	profylaktická dávka LMWH alebo fondaparinux	profylaktická dávka LMWH
Po ukončení hospitalizácie	extendovaná profylaxia sa neodporúča	LMWH/DOAC do 30 dní zvážiť u pacientov s vysokým rizikom VTE, pričom riziko krvácania je nízke
Nehospitalizovaný:	rutínna profylaxia sa neodporúča	rutínna profylaxia sa neodporúča

ACCP: American College of chest physicians; ISTH: International Society on Thrombosis and Hemostasis, LMWH-nízkomolekulový heparín, DOAC: priame perorálne antikoagulancia, VTE- venózný tromboembolizmus (hlbková žilová trombóza, pľúcna embólia)

ATB

-WHO:

- žiadna profylaxia u pacientov s miernym alebo stredne ťažkým priebehom, pokiaľ nie je suspekcia na bakteriálnu superinfekciu
- čo najkratšie, dľa lokálnej epidemiologickej situácie

NSAID ⁵

- nie sú dôkazy proti použitiu NSAID na sympt. Liečbu COVID-19
- avšak na bolesti (kĺbov, svalov atď) niektoré pracoviská stále preferujú paracetamol do TD 3000 mg denne.

Podporná liečba: ⁶

Vitamín C- prevencia resp. zníženie rizika oxidačného stresu v dôsledku cytokínovej búrky počas rozvoja ARDS

- o nebola jednoznačne určená najúčinnnejšia dávka
- o v jednotlivých štúdiách boli použité dávky od 10 000 do 20 000 mg (s bolusmi až do celkovej dávky 50 000 mg) s popisovaným pozitívnym efektom (zníženie mortality)- bez nežiadúcich účinkov
- o Expertný panel NIH (National Institute of health) oznámil že dávky Vit. C 1,5g/Kg sú bezpečné, bez závažných nežiadúcich účinkov
 - o Avšak, vysoké dávky Vit. C môžu spôsobiť osmotickú smrť (nie apoptózu!) imunitných buniek čím vzniká lokálna zápalová reakcia v alveolách- preto zvážiť súčasné podávanie kortikosteroidov.

N-Acetylcysteín- antifibritické a protizáplavé účinky, expektorans

- o ohľadne účinnosti v liečbe COVID-19 prebiehajú štúdie
- o Prebiehajú štúdie s dávkami NAC 1200 mg denne (v dávke 1200 a viac mg má N-acetylcysteín aj antioxidačné vlastnosti)
- o Zvyčajná dávka 400 mg 1xD je bezpečná bez závažných nežiadúcich účinkov.

Vitamín D

- ohľadne účinnosti a vhodných dávok pri liečbe COVID-19 prebiehajú štúdie
- Podávanie 2000 IU 1xD je bezpečné bez závažných nežiadúcich účinkov
- Zvyčajná dávka 600-800 IU DENNE

Zinok

- Prebiehajú štúdie ohľadom účinnosti a vhodného dávkovania.
- Bežná denná susbtitúcia je bezpečná bez závažných nežiadúcich účinkov.

Poznámky

- Sedatíva ako napr. benzodiazepíny môžu zhoršiť respiračnú aktivitu- preto zvážiť podávanie sedatív (všeobecne) resp. podávať najnižšie možné dávky

- Dbáť na drug-drug interakcie
 - Dexamethazón je slabý až stredne silný induktor CYP3A4
- Zvážiť podávanie G-CSF popripade, nepodávať nad hranicu neutrofilov 1,5 pre zvýšené riziko cytokínovej búrky (ARDS)

Použitie lopinavir/ritonavir-u, hydroxychlorochínu/hydrochlorochín-u alebo v kombinácii s azitromycínom, tocilizumab-u sa neodporúča na liečbu COVID-19.

- Použitie famotidínu alebo hyperimúnnej (rekonvalescentnej) plazmy sa neodporúča mimo klinických štúdií.

Zdroje:

1. Clinical management of COVID-19. <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>. Accessed December 6, 2020.
2. Rochwerg B, Agoritsas T, Lamontagne F, et al. RAPID RECOMMENDATIONS A living WHO guideline on drugs for covid-19. doi:10.1136/bmj.m3379
3. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. <https://www.idsociety.org/COVID19guidelines>. Accessed December 3, 2020.
4. Piazza G, Morrow DA. Diagnosis, Management, and Pathophysiology of Arterial and Venous Thrombosis in COVID-19. *JAMA*. November 2020. doi:10.1001/jama.2020.23422
5. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with COVID-19. [https://www.who.int/publications/i/item/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-\(nsaids\)-in-patients-with-covid-19](https://www.who.int/publications/i/item/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-(nsaids)-in-patients-with-covid-19). Accessed December 6, 2020.
6. Sahebnaasagh A, Saghafi F, Avan R, et al. The prophylaxis and treatment potential of supplements for COVID-19. *Eur J Pharmacol*. 2020;887:173530. doi:10.1016/j.ejphar.2020.173530