

Liečba COVID-19 u onkologických pacientov (aktualizácia 3.2.2021)
Pripravil: MUDr. Ján Slopovský, Národný onkologický ústav

Základné poznámky:

- Manažment onkologických pacientov je vo všeobecnosti rovnaký ako u neonkologických

1. Stratifikácia pacientov podľa závažnosti ochorenia (disease severity)¹

	IDSA	WHO
Ľahký priebeh	SpO ₂ > 94%, bez substitúcie	Neprítomnosť príznakov ťažkého alebo kritického priebehu
Ťažký priebeh	SpO ₂ ≤ 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*

1. Protivírusová liečba:

1.1 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 riadenie 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)

1.2 Ivermektín: nie je dostatok dát

- NIH- neodporúča ani pre ani proti použitiu ivermektínu.
- FLCCC odporúčajú podávať liečbu ivermektínom po dobu 5 dní v dávke 0.2 mg/kg 1xD

2. Protizápalová liečba

2.1 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 nepodat'** (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

2.2 Kolchicín⁴:

Použitie kolchicínu u nehospitalizovaných pacientov s vysokým rizikom hospitalizácie viedlo k štatisticky signifikantnej redukcii rizika úmrtia (44%) alebo hospitalizácie (25%) a potreby mechanickej ventilácie (50%).

- Avšak doteraz neboli publikované „tvrdé“ dáta, investigátori COLCORONA štúdie iba vyhlásenli preliminárne dáta
- Medzi inklúzne kritéria okrem iného patrili aj pacienti s aspoň jedným z vysoko-rizikových kritérií:
 - 70 alebo viac rokov; BMI ≥ 30 kg/m², DM, nekontrolovaná HT systolický tlak ≥ 150 mm Hg, respiračné ochorenia (astma, COPD), zlyhávanie srdca, ochorenie koronárnych tepien, horúčka $\geq 38.4^{\circ}\text{C}$ posledných 48h, dyspnoe, **bicytopenia, pancytopenie alebo vysoký neutrophil- to -lymphocyte ratio.**
- **Exklúzne kritéria: pacienti na CHT liečbe**

3. Kombinovaná protizápalová a antivírusová liečba

3.1. Remdezivir + baricitinib (RDV+ BCB)

- NIH neodporúča pre ani proti použitiu
- U pacientov s potrebou oxygenoterapie, neintubovaných
- NIH odporúča použiť kombináciu RDV + BCB u pacientov, u ktorých nie je možné podávať kortikoidy
- Nie je dostatok dát na použitie BCB + kortikoidy, avšak obe lieky sú výrazne imunosupresívne, takže ich použitie v kombinácii by malo byť dosledne prediskutované
- Neodporúča sa používať baricitinib sólo, jedine v kombinácii s remdezivirom

4. Antikoagulácia ⁵

	ACCP	ISTH
Kriticky chorí:	profylaktá dávka LMWH	<ul style="list-style-type: none"> - 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 zväžiť u pacientov s vysokým rizikom VTE, pričom riziko krvácania je nízke

Nehospitalizovaný:	rutinná profylaxia sa neodporúča	rutinná 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).

Update:

- Podľa najnovších prospektívnych dát u hospitalizovaných pacientov s COVID-19, plná antikoagulačná liečba viedla k zníženiu potreby mechanickej ventilácie, pričom sa pozoroval aj trend k nižšej mortalite ⁶.

Odporúčame po zhodnotení rizika krvácania u hospitalizovaných pacientov podávať plnú antikoagulačnú liečbu

5. Podporná liečba

Update:

Podporná liečba u hospitalizovaných pacientov: - upravená dľa FLCCC Alliance (Front Line COVID-19 Critical Care Alliance)⁷, **MATH+**

Medikácia	Indikácia/iniciácia	odporúčaná dávka	Titrácia/trvanie liečby
Vitamín C	O ₂ < 4L	500-1000 mg p.o. á 6h	do prepustenia
	O ₂ > 4L alebo na JIS	50 mg/kg IV á 6h	do 7 dní alebo do prepustenia z JIS potom zmena na p.o.
	Ak na JIS ale nezlepšuje sa	zvážiť megadávky 25 g IV 2xD počas 3 dní	3 dni
Tiamín	pacienti na JIS	200 mg IV 2xD	7 dní alebo do prepustenia z JIS
LMWH	D-dimér < 3-5x normy	0.5 mg/kg 2xD; Monitorovať anti-Xa, cieľ 0.2-0.5 IU/ml	do prepustenia
	D-dimér > 3-5x normy	1 mg/kg 2xD; Monitorovať anti-Xa, cieľ 0.6-1.1 IU/ml	do prepustenia z JIS alebo bez potreby subst. O ₂ , potom znížiť na vyššie uvedené dávky
Vitamín D Kalcidiol		0.5 mg p.o. D1, potom 0.2 mg p.o. D2 a potom á 1 týždeň	

Cholekalciferol		20 000-60 000 IU 1 dávka, potom 20 000 IU týždenne	
Atorvastatin	pacienti na JIS	80 mg PO 1xD	do prepustenia
Melatonín	hosp. Pacienti	6-12 mg p.o. 1xD	do prepustenia
Zinok	hosp. Pacienti	75-100 mg p.o. 1xD	do prepustenia
Famotidín	hosp. Pacienti	40-80 mg 2xD	do prepustenia

ATB

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

NSAID⁸

- 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.

N-Acetylcysteín- antifibrinolytické 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 600-1200 mg 1xD je bezpečná bez závažných nežiadúcich účinkov.

Polohovanie

U dlhšie hospitalizovaných pacientov s COVID-19 pneumóniou a potrebou oxygenoterapie sa odporúča využívať pronačnú polohu na 12 h.

Poznámky

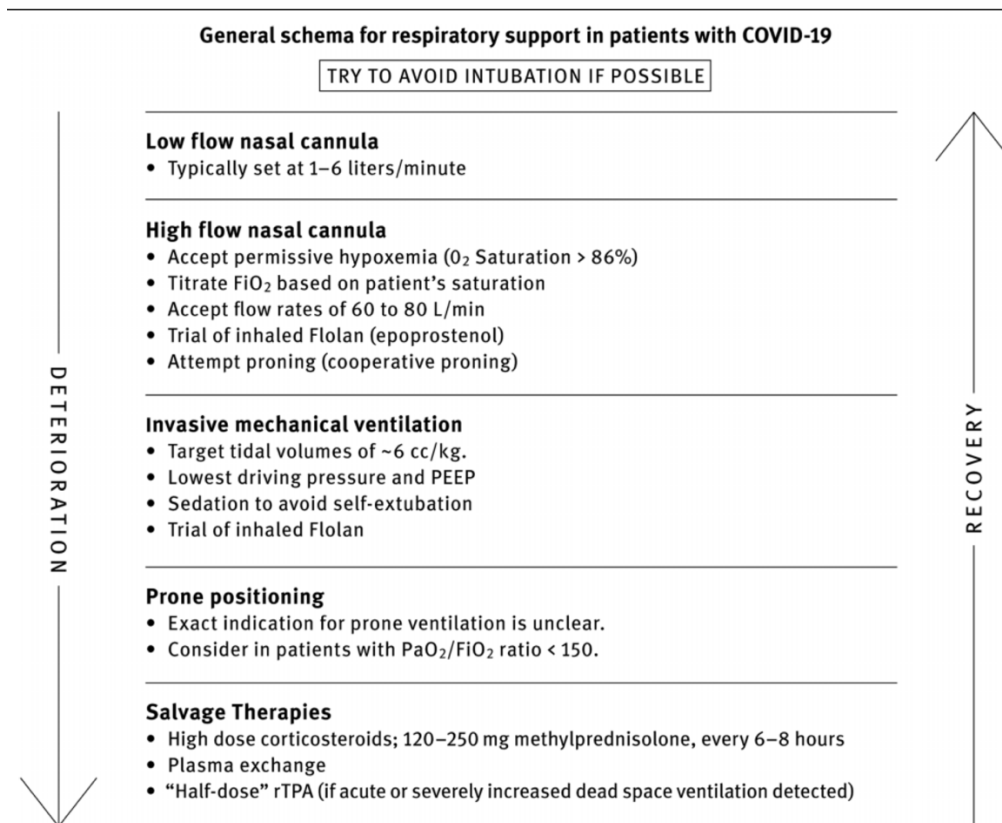
- Sedatíva ako napr. benzodiazepíny môžu zhoršiť respiračnú aktivitu- preto zvážiť podávanie sedatív (všeobecne) resp. podávať najnižšie možné dávky

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

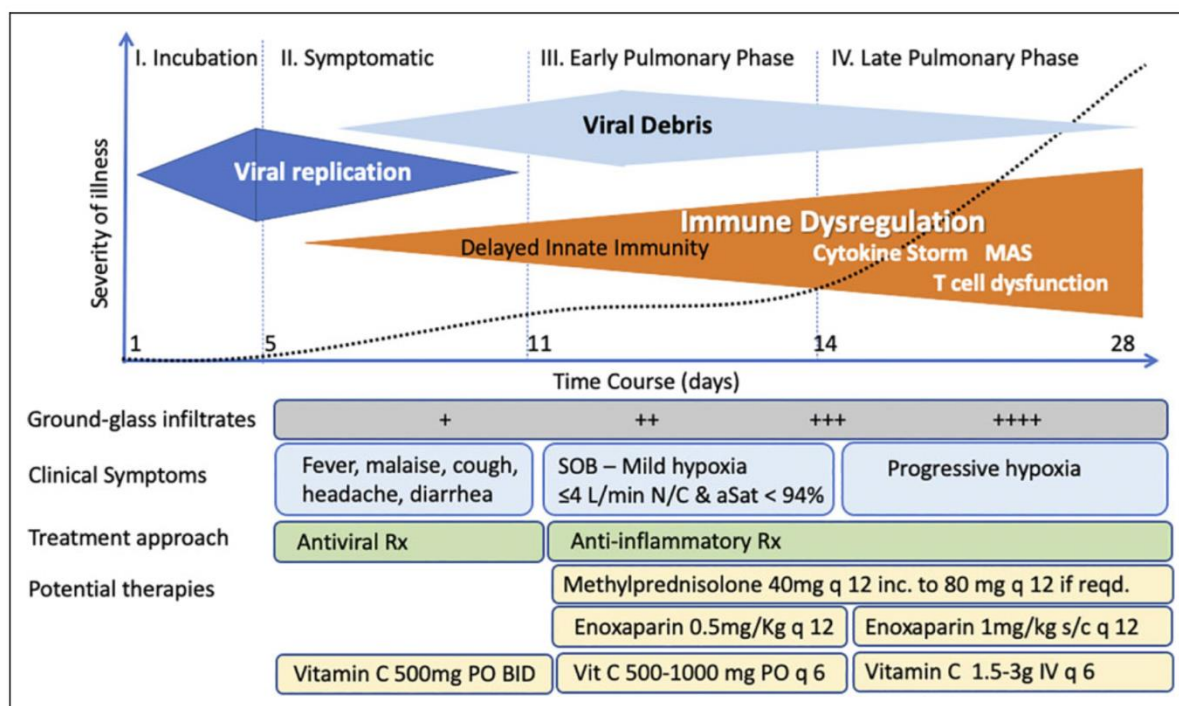
Použitie lopinavir/ritonavir-u, hydroxychlorochínu/hydrochlorochín-u alebo v kombinácii s azitromycínom, tocilizumab-u sa neodporúča na liečbu COVID-19.

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

Obrázok 1 Schéma pre respiračnú podporu pac. s COVID-19

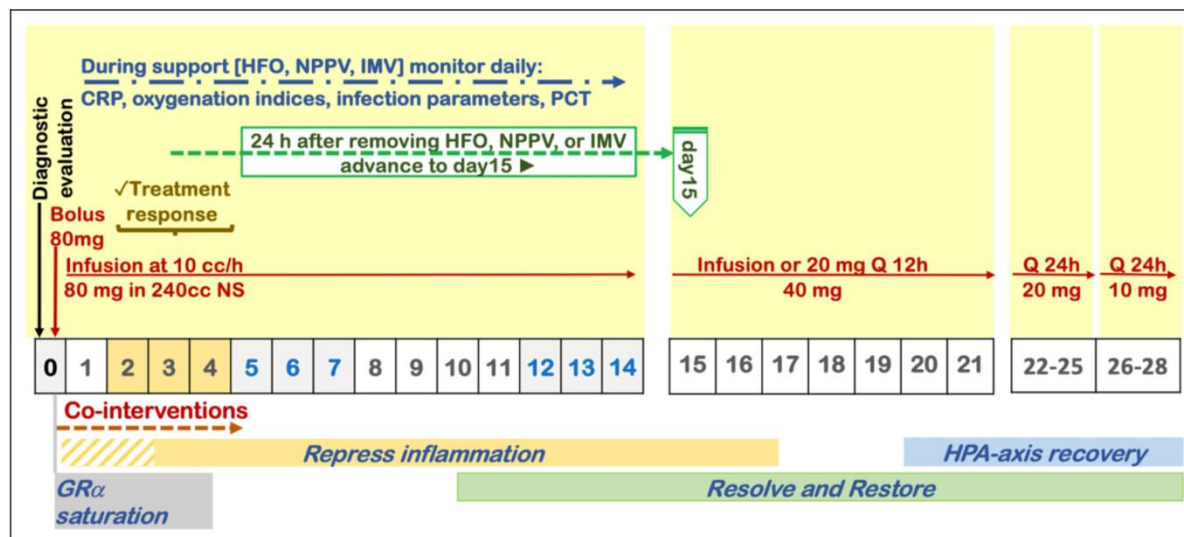


Obrázok 2 Fázy ochorenia COVID-19



Skratky: SOB- dyspnoe, BID-2xdenne,

Obrázok 3 Protokol pre prolongovanú liečbu kortikoidmi, vytvorenú pracovnou skupinou pre kortikosteroidy SCCM a ESICM.



Skratky: cc-ml, dávky platia pre metyleprednisolon (solumedrol), HPA-axis: hypotalamo-pituitárno-adrenálna os, HFNO- High-flow nasal oxygenation, NPPV-non-invazívna ventilácia pozitívnym tlakom, IMV: invazívna mechanická ventilácia

Zdroje:

1. Clinical management of COVID-19. <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>. Accessed December 6, 2020.
2. Rochweg 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. Colchicine Coronavirus SARS-CoV2 Trial (COLCORONA) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04322682>. Accessed January 26, 2021.
5. 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
6. Statement from the REMAP-CAP trial on blood thinners in COVID-19 patients | Imperial News | Imperial College London. <https://www.imperial.ac.uk/news/211713/statement-from-remap-cap-trial-blood-thinners/>. Accessed January 26, 2021.
7. Kory P, Meduri GU, Iglesias J, Varon J, Marik PE. Clinical and Scientific Rationale for the “MATH+” Hospital Treatment Protocol for COVID-19. *J Intensive Care Med*. 2021;36(2):135-156. doi:10.1177/0885066620973585
8. 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.