



Θεραπευτικός αλγόριθμος ενήλικων μη-νοσηλεύομενων ασθενών με COVID-19* (Αναθεώρηση 25/2/2024)

Εισαγωγικό Σημείωμα

Το παρόν κείμενο της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων αποτελεί αναθεώρηση του Θεραπευτικού Αλγόριθμου που αναρτήθηκε την 17-10-2022. Η αναθεώρηση είναι προσαρμοσμένη στα νέα επιδημιολογικά δεδομένα και συγκεκριμένα την επικράτηση της υπό-παραλλαγής JN1 (υποπαραλλαγή της Όμικρον-2) του ιού SARS-CoV-2 σε όλες τις περιοχές της Ελλάδας. Με βάση τα τρέχοντα επιδημιολογικά δεδομένα του ΕΟΔΥ, δεν υπάρχει κανένα προτεινόμενο σχήμα μονοκλωνικών αντισωμάτων που διατηρεί αποτελεσματικότητα είτε ως πρωτογενής προφύλαξη είτε ως πρώιμη θεραπεία. Ο ΕΟΔΥ και η Ελληνική Εταιρεία Λοιμώξεων παρακολουθούν τα επιδημιολογικά δεδομένα σε μια δυναμική νόσο όπως η COVID-19 λοίμωξη και με την ανάδυση νέων στελεχών, ενδέχεται τα προηγούμενα διαθέσιμα μονοκλωνικά αντισώματα να ανακτήσουν την χαμένη αποτελεσματικότητά τους και να λάβουν εκ νέου θέση στον θεραπευτικό αλγόριθμο. Αντίστοιχα, η μολνουπιραβίρη δεν είναι πλέον στις διαθέσιμες επιλογές λόγω της χαμηλότερης αποτελεσματικότητάς της και έχει αφαιρεθεί από τον αλγόριθμο. Για την ρεμδεσιβίρη έχουν προστεθεί πληροφορίες σχετικά με την χορήγηση της σε νεφροπαθείς και ηπατοπαθείς. Τόσο για την ρεμδεσιβίρη όσο και για την νιρματρελβίρη/ριτοναβίρη έχουν προστεθεί οδηγίες για αναζωπύρωση μετά θεραπεία (rebound).



Θεραπευτικός αλγόριθμος ενήλικων μη-νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19*

(Αναθεώρηση 25/02/2024)

Σοβαρότητα Νόσου	Θεραπευτική παρέμβαση*
Εξω-νοσοκομειακός ασθενής με ήπια προς μέτρια νόσο (κορεσμός οξυγόνου >94% σε αέρα δωματίου), που <u>δεν έχει</u> παράγοντες κινδύνου (Βλ. Παράρτημα 1) για σοβαρή νόσο ¹	<p>Δεν χορηγείται ειδική φαρμακευτική αγωγή Ο ασθενής παρακολουθεί την θερμοκρασία του και τον κορεσμό οξυγόνου με οξύμετρο τουλάχιστον δύο φορές την ημέρα. Προτείνεται καλή ενυδάτωση, λήψη αντιπυρετικών και κλινοστατισμός μέχρι την πλήρη υποχώρηση του πυρετού.</p> <p>Επί ενδείξεων Χορηγούνται αντιβιοτικά² επί κλινικών, απεικονιστικών ή εργαστηριακών ενδείξεων συλλοίμωσης με βακτηριακή πνευμονία, σύμφωνα με τις οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων για την πνευμονία της κοινότητας</p>
Εξω-νοσοκομειακός ασθενής με ήπια προς μέτρια νόσο (κορεσμός οξυγόνου >94% σε αέρα δωματίου), που <u>έχει</u> παράγοντες κινδύνου (Βλ. Παράρτημα 1) για σοβαρή νόσο ¹	<p>Ο ασθενής παρακολουθεί την θερμοκρασία του και τον κορεσμό οξυγόνου με οξύμετρο τουλάχιστον δύο φορές την ημέρα. Προτείνεται καλή ενυδάτωση, λήψη αντιπυρετικών και κλινοστατισμός μέχρι την πλήρη υποχώρηση του πυρετού.</p> <p>Επί ενδείξεων Χορηγούνται αντιβιοτικά² επί κλινικών, απεικονιστικών ή εργαστηριακών ενδείξεων συλλοίμωσης με βακτηριακή πνευμονία, σύμφωνα με τις οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων για την πνευμονία της κοινότητας</p> <p>Πρώιμη θεραπεία για την αποφυγή της προόδου σε σοβαρή νόσο³ <i>Υπάρχουν οι παρακάτω επιλογές (για προτεραιοποίηση βλ. Παράρτημα 3)</i></p> <ol style="list-style-type: none">1. Νιρματρελβίρη / Ριτοναβίρη⁴ από του στόματος για 5 ημέρες2. Ρεμδεσιβίρη⁵ ενδοφλέβια για 3 ημέρες
Εξω-νοσοκομειακός ασθενής με ήπια προς μέτρια νόσο (κορεσμός οξυγόνου >94% σε αέρα δωματίου), είτε έχει είτε δεν έχει παράγοντες κινδύνου (Βλ. Παράρτημα 1) για σοβαρή νόσο ²	<p><u>ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ να χορηγούνται τα παρακάτω σκευάσματα σε ασθενείς με COVID-19 που δεν νοσηλεύονται</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Ιβερμεκτίνη• Δεξαμεθαζόνη ή άλλα κορτικοειδή• Εισπνεόμενα φάρμακα εκτός αν ο ασθενής έχει ΧΑΠ ή/και άσθμα.• Αζιθρομυκίνη ή Κλαριθρομυκίνη ή κινολόνες• Ηπαρίνη ή άλλα αντιπηκτικά φάρμακα⁶• Χλωροκίνη / Υδροξυχλωροκίνη• Κολχικίνη
Εξω-νοσοκομειακός ασθενής με ή χωρίς παράγοντες κινδύνου	<p>Εάν ο ασθενής διαπιστώσει υποξία (κορεσμός <94%), ή/και πυρετό >38°C >5-7 ημέρες, δύσπνοια, ή άλλο σύμπτωμα σοβαρής νόσου ή γενικώς δεν νοιώθει καλά, πρέπει να μεταβεί άμεσα σε δομή υγείας για έλεγχο.</p>



ΥΠΟΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ

¹ **Συμπτώματα και σημεία σοβαρής νόσου:** κορεσμός οξυγόνου <90% σε αέρα δωματίου (ή <94% αλλά ταχέως επιδεινούμενος), ή/και σημεία σοβαρής αναπνευστικής δυσχέρειας (>30 αναπνοές/λεπτό, χρήση επικουρικών αναπνευστικών μυών, αδυναμία εκφοράς πλήρων προτάσεων) ή/και εκτεταμένα διηθήματα (>50%) στην απεικόνιση θώρακα ή/και συνδυασμός εργαστηριακών (λεμφοκύτταρα <1000/μl, φερριτίνη > 1000 mg/ml, CRP>100 mg/l με φυσιολογική τιμή <5 mg/l).

² Οδηγίες θεραπείας των λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος από την Ελληνική Εταιρεία Λοιμώξεων, www.loimoxeis.gr. Να σημειωθεί ότι σύμφωνα με τις περισσότερες μελέτες το ποσοστό τεκμηριωμένης συν- λοίμωξης με κοινά παθογόνα κατά την εισαγωγή ασθενών με COVID-19 είναι μικρότερη του 10%. Πρέπει να αποφεύγεται η υπερκατανάλωση αντιβιοτικών.

³ **Η πρόωμη θεραπεία** με φαρμακευτικούς παράγοντες χορηγείται σε ασθενείς που δεν χρήζουν νοσηλεία, και έχουν παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νόσο¹. Η πρόωμη θεραπεία χορηγείται για την αποτροπή της προόδου της νόσου από ήπια/μέτρια σε σοβαρή νόσο που απαιτεί νοσηλεία. Εάν ένας ασθενής χρειαστεί εισαγωγή στο νοσοκομείο μετά την έναρξη της πρόωμης θεραπείας, ο θεράπων ιατρός μπορεί να επιλέξει την ολοκλήρωση του σχήματος με Νιρματρελβίρη / Ριτοναβίρη, ή ρεμδεσιβίρη. Η πρόωμη θεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε νοσηλευόμενους ασθενείς, που νοσηλεύονται για άλλο λόγο εκτός COVID-19, υπό τον όρο ότι έχουν ήπια/μέτρια COVID-19 και παράγοντες κινδύνου για πρόοδο σε σοβαρή νόσο. Σε σπάνιες (<3%) περιπτώσεις, ιδιαίτερα με την νιρματρελβίρη/ριτοναβίρη, έχει παρατηρηθεί αναζωπύρωση (rebound) μετά τη θεραπεία, με υποτροπή των συμπτωμάτων που μπορεί να συνοδεύεται με αύξηση ιικού φορτίου ή μείωση των κύκλων της PCR ή θετικοποίηση της αν είχε γίνει αρνητική. Με τις ισχύουσες γνώσεις, δε συστήνεται στον γενικό πληθυσμό επανάληψη του θεραπευτικού σχήματος ή εκ νέου θεραπεία με άλλο σχήμα.

⁴ Δοσολογικό σχήμα : Tabl 300mg **Νιρματρελβίρης** και 100 mg **ριτοναβίρης (Paxlovid®)** από του στόματος X 2, για 5 ημέρες. Έναρξη της αγωγής εντός 5 ημερών από την εισβολή των συμπτωμάτων της COVID-19. Η δόση τροποποιείται σε nirmatrelvir 150 mg και ritonavir 100 mg X2 σε ασθενείς με estimated glomerular filtration rate [eGFR] μεταξύ ≥ 30 και <60 mL/min. Δεν χορηγείται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (eGFR of <30 mL/min) ή ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh Class C). **Η Νιρματρελβίρη / Ριτοναβίρη έχει πολλές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα που μπορούν να προκαλέσουν εξαιρετικά επικίνδυνες παρενέργειες.** Πριν τη συνταγογράφηση ο θεράπων Ιατρός πρέπει να ανασκοπήσει τα άλλα φάρμακα που τυχόν παίρνει ο ασθενής και να εκτιμήσει τον κίνδυνο για αλληλεπιδράσεις. Στις εγκριτικές μελέτες δεν περιλήφθηκαν γυναίκες σε εγκυμοσύνη ή θηλασμό, επομένως η χορήγηση του φαρμάκου στις ομάδες αυτές γίνεται μόνο όταν το αναμενόμενο όφελος υπερβαίνει κατά πολύ τους πιθανούς κινδύνους.

⁵ Η **ρεμδεσιβίρη (Veklury®)** ως πρόωμη θεραπεία σε ασθενείς υψηλού κινδύνου χορηγείται σε δόση 200mg X 1 ενδοφλέβια την ημέρα 1 και ακολούθως 100mg ημερησίως τις ημέρες 2-3,. Η έναρξη της χορήγησης ρεμδεσιβίρης πρέπει να γίνεται το αργότερο εντός 7 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων ή την θετικοποίηση της PCR. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ρεμδεσιβίρης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένων όσων είναι υπό αιμοκάθαρση και σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και βαριά ηπατική δυσλειτουργία (σταδίου A, B, C κατά Child-Pugh)

⁶ Εάν ο ασθενής λαμβάνει ήδη αντιπηκτική αγωγή για άλλο υποκείμενο νόσημα ΔΕΝ πρέπει να τη διακόψει ή να τροποποιήσει το δοσολογικό σχήμα. Άλλες εξαιρέσεις στον κανόνα ισχύουν: συμβουλευτείτε τις οδηγίες της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας (Τμήμα Αιμόστασης www.eae.gr). Συνιστάται η επικοινωνία με τον θεράποντα ιατρό.

*Ο θεραπευτικός αλγόριθμος στηρίζεται σε δημοσιευμένες μελέτες, όπως αυτές αξιολογήθηκαν από τα μέλη της συντακτικής ομάδας και σε δημοσιευμένες εγκριτικές αποφάσεις του EMA. Μπορεί να αναθεωρηθεί εάν προκύψουν δεδομένα για νέες θεραπευτικές επιλογές.

**Για όλα τα αναφερόμενα φάρμακα συμβουλευτείτε το φύλλο οδηγιών (SPC) του φαρμάκου.



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1.

Κριτήρια χορήγησης αντι-ικών φαρμάκων σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς με ήπια/μέτρια COVID-19

- ✓ Θετικό RAPID TEST ή PCR για SARS-CoV2
- ✓ Πρώτες 3 ημέρες από την εμφάνιση συμπτωμάτων*
- ✓ Απουσία κατάστασης κήσης ή θηλασμού**
- ✓ Παρουσία παραγόντων κινδύνου για εξέλιξη σε σοβαρή νόσο



Ποιοι είναι οι παράγοντες κινδύνου για εξέλιξη σε σοβαρή νόσο σε ασθενείς που δεν χρήζουν νοσηλείας;

ΕΝΑΣ από τους παρακάτω παράγοντες

1. Μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων ή αιμοποιητικών κυττάρων 2. Άτομα σε λίστα αναμονής για μεταμόσχευση οργάνου	Z94, T86
3. Κυστική Ίνωση	E84
4. Καρκίνος συμπαγούς οργάνου σε άτομα που υποβάλλονται σε θεραπεία (χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, ανοσοθεραπεία ή άλλη θεραπεία)	C00 ως 97 (εκτός αιματολογικού καρκίνου)
5. Αιματολογικές κακοήθειες (ενεργός νόσος)	D37 ως D48, C81 ως C86, C88 C90 ως C95
6. Πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες & 2-παθείς λόγω θεραπείας με B- ειδικούς παράγοντες π.χ. Rituximab, υψηλές δόσεις και παρατεταμένη χορήγηση κορτικοειδών, βιολογικοί παράγοντες 7. HIV με CD4<200 κύτταρα/μL	D80-D84
8. Υποβολή σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση	N18, N19, Y84.1
9. Ηλικία ≥75 ετών	

ή ΔΥΟ+ από τους παρακάτω παράγοντες

- Ηλικία ≥ 65
- BMI ≥ 35
- ΣΔ υπό θεραπεία
- Χρόνια νεφρική νόσος (κάθαρση κρεατινίνης >30ml/min για να χορηγηθεί Paxlovid; Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ρεμδεσιβίρης σε ασθενείς σε όλα τα στάδια της νεφρικής νόσου, συμπεριλαμβανομένων όσων είναι υπό αιμοκάθαρση)
- Χρόνια ηπατική νόσος (Σε ηπατοπάθειες κατηγορίας Child-Pugh C μπορεί να χορηγηθεί η ρεμδεσιβίρη)
- Χρόνια καρδιαγγειακή νόσος (εγκεφαλικό, έμφραγμα, καρδιακή ανεπάρκεια,



- περιφερική αγγειοπάθεια, ανευρύσματα, αρτηριακή υπέρταση υπό θεραπεία)
- Πνευμονική ίνωση
 - Χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια υπό οξυγονοθεραπεία
 - Θαλασσαιμία, δρεπανοκυτταρική αναιμία

Ο μη-εμβολιασμός ή διάστημα > 6 μηνών από τον εμβολιασμό, χωρίς ενισχυτική δόση, αυξάνουν επιπλέον τον κίνδυνο που επιφέρουν οι επιμέρους παράγοντες κινδύνου.

*Σύμφωνα με τις εγκριτικές μελέτες η χορήγηση νιματρελβίρης / ριτοναβίρης γίνεται εντός **5 ημερών** από την έναρξη των συμπτωμάτων / διάγνωση, ενώ η χορήγηση ρεμδεσιβίρης γίνεται εντός **7 ημερών** από την έναρξη των συμπτωμάτων / διάγνωση. Το όριο των 3 ημερών από το Υπουργείο Υγείας αφορά **την παραγγελία** του φαρμάκου ώστε να εξασφαλιστεί η έγκαιρη παράδοση. Η παραλαβή του φαρμάκου μπορεί να γίνει με courier που αποστέλλει ο ΕΟΠΥΥ ή από τον ενδιαφερόμενο ή συγγενή του (με επίδειξη αστυνομικής ταυτότητας) από φαρμακεία νοσοκομείων. Στα site της κάθε ΥΠΕ, υπάρχει αναρτημένη λίστα με τις ώρες λειτουργίας των φαρμακείων των νοσοκομείων για την εξυπηρέτηση του κοινού, και στο site του Υπουργείου Υγείας, αντίστοιχα link: <https://www.moh.gov.gr/articles/ministry/grafeio-tyroy/press-releases/10678-diathesh-antiikwn-xapiwn-kata-ths-covid-19>

** Επί κήσεως ή θηλασμού η πρώτη επιλογή πρώιμης θεραπείας είναι η ρεμδεσιβίρη.



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2.

Ιατρικές καταστάσεις ή θεραπείες που προκαλούν σοβαρή ανοσοκαταστολή και μη επαρκή ανοσιακή απόκριση στον εμβολιασμό για την COVID-19 (ενδεικτικά):

- Θεραπεία με CAR-T cells ή άμεσα προγραμματισμένη θεραπεία με CAR-T cells
- Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (την τελευταία διατία ή με λήψη ανοσοκατασταλτικής αγωγής ή με ενεργό GvHD) ή προς άμεση μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων
- Αιματολογική κακοήθεια υπό ενεργό θεραπεία και κατά προτεραιότητα κακοήθη νοσήματα του β-λεμφοκυττάρου (όπως πολλαπλούν μυέλωμα, B-cell λεμφώματα, ΧΛΛ)
- Μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου και λήψη ανοσοκατασταλτικής αγωγής
- Λήψη θεραπείας με βιολογικό παράγοντα που στρέφεται έναντι β-κυττάρων (anti- CD20 - rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, veltuzumab, κ.α.)
- Πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες (π.χ. σύνδρομο DiGeorge, σύνδρομο Wiskott- Aldrich, κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια)



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3.

Προτεραιοποίηση στην χορήγηση πρώιμης αντι-ιικής θεραπείας σε εξω-νοσοκομειακούς ή νοσηλευόμενους ασθενείς με ήπια COVID-19 και παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νόσο, με βάση την αποτελεσματικότητα των διαθέσιμων επιλογών

Σειρά επιλογής	Αντι-ικό φάρμακο	Αποτελεσματικότητα στην εγκριτική μελέτη	Έγκριση EMA	Παρατηρήσεις
1.	Νιρματρελβίρη / ριτοναβίρη	88%	Ναι	Προσοχή στις φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις Δεν χορηγείται σε ασθενείς με e-GFR <30 mL/min ή ηπατική ανεπάρκεια κατηγορίας C
2.	Ρεμδεσιβίρη	87%	Ναι	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ρεμδεσιβίρης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένων όσων είναι υπό αιμοκάθαρση και σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και βαριά ηπατική δυσλειτουργία (σταδίου A, B, C κατά Child-Pugh). Έχει λάβει έγκριση και σε παιδιατρικό πληθυσμό.