



ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ
HELLENIC SOCIETY
FOR INFECTIOUS DISEASES

Θεραπευτικός αλγόριθμος ενηλίκων νοσηλευόμενων 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 (υπο-παραλλαγή της Όμικρον) 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. Για την ρεμδεσιβίρη έχουν προστεθεί πληροφορίες σχετικά με την χορήγηση της σε νεφροπαθείς και ηπατοπαθείς.



Θεραπευτικός αλγόριθμος ενηλίκων νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19*

(Αναθεώρηση 25/2/2024)

Σοβαρότητα Νόσου	Θεραπευτική παρέμβαση**
Νοσηλευόμενος ασθενής με ήπια νόσο που δεν χρήζει παροχής συμπληρωματικού οξυγόνου	<p>Σε ασθενείς άνευ παραγόντων κινδύνου για επιδείνωση¹: δεν χορηγείται ειδική φαρμακευτική αγωγή</p> <p>Σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για επιδείνωση χορηγείται μέσα στο νοσοκομείο πρώιμη θεραπεία για την αποφυγή της προόδου σε σοβαρή νόσο¹. Για τις θεραπευτικές επιλογές και την προτεραιοποίηση βλ. τον θεραπευτικό αλγόριθμο των μη-νοσηλευόμενων ασθενών</p>
Νοσηλευόμενος ασθενής που λαμβάνει συμπληρωματικό οξυγόνο χωρίς συμπτώματα και σημεία σοβαρής νόσου ²	<ul style="list-style-type: none">• Ρεμδεσιβίρη⁴ ενδοφλέβια.• Σε ασθενείς με αυξανόμενες ανάγκες σε συμπληρωματικό οξυγόνο: ρεμδεσιβίρη⁴ και δεξαμεθαζόνη⁵ ενδοφλέβια.• Σε ασθενείς με πνευμονία και σοβαρό κίνδυνο για αναπνευστική ανεπάρκεια, όπως καθορίζεται από τα επίπεδα ορού της πρωτεΐνης soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) ≥ 6 ng/ml ή πληρουμένων δύο εκ των ακόλουθων κριτηρίων: CRP > 50mg/l, λόγος ουδετεροφίλων προς λεμφοκύτταρα > 5.5, φερριτίνη > 700ng/ml, AST > 44U/l, μπορεί να προστεθεί anakinra⁸• Σε όλους τους ασθενείς χορηγείται ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους σε προφυλακτική δόση⁶ <p>Επί ενδείξεων</p> <p>Χορηγούνται αντιβιοτικά μόνο επί κλινικής ή/και απεικονιστικής ή/και εργαστηριακής τεκμηρίωσης ή υποψίας βακτηριακής πνευμονίας, σύμφωνα με τις οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων για την πνευμονία της κοινότητας⁷</p>



<p>Νοσηλεύομενος ασθενής σε υψηλή παροχή οξυγόνου (high-flow) ή σε μη-μηχανική υποστήριξη της αναπνοής ή/και με συμπτώματα και σημεία σοβαρής νόσου²</p>	<ul style="list-style-type: none">• Ρεμδεσιβίρη⁴ και δεξαμεθαζόνη⁵ ενδοφλέβια.• Σε ασθενείς με πνευμονία και σοβαρό κίνδυνο για αναπνευστική ανεπάρκεια, προς καθορίζεται από τα επίπεδα ορού προς πρωτεΐνης soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) ≥ 6 ng/ml ή πληρουμένων δύο εκ των ακόλουθων κριτηρίων: CRP > 50mg/l, λόγος ουδετεροφίλων προς λεμφοκύτταρα > 5.5, φερριτίνη > 700ng/ml, AST > 44U/l, μπορεί να προστεθεί anakinra⁸• Σε μη βελτιούμενους ασθενείς με αυξημένους δείκτες φλεγμονής προστίθεται baricitinib⁹ ή tocilizumab^{10, ***}• Σε όλους τους ασθενείς χορηγείται ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους σε προφυλακτική δόση⁶• Ο ασθενής τοποθετείται σε πρηνή θέση, αν είναι εφικτό <p>Επί ενδείξεων</p> <p>Χορηγούνται αντιβιοτικά μόνο επί κλινικής ή/και απεικονιστικής ή/και εργαστηριακής τεκμηρίωσης ή υποψίας βακτηριακής πνευμονίας, σύμφωνα με τις οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων για την πνευμονία της κοινότητας⁷</p>
<p>Νοσηλεύομενος ασθενής σε μηχανικό αερισμό ή ECMO³</p>	<ul style="list-style-type: none">• Δεξαμεθαζόνη⁵ εφόσον δεν έχει ήδη χορηγηθεί ή δεν έχουν συμπληρωθεί 10 ημέρες χορήγησης του φαρμάκου σε συνδυασμό με tocilizumab¹¹ εφόσον δεν έχει ήδη χορηγηθεί και δεν υπάρχουν αντενδείξεις (λοιμώξη).• Ρεμδεσιβίρη χορηγείται μόνον εφόσον πρόκειται για συνέχιση θεραπείας και μέχρι τη συμπλήρωση του πενθημέρου σχήματος.• Σε όλους τους ασθενείς χορηγείται ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους σε προφυλακτική δόση⁶• Ο ασθενής τοποθετείται σε πρηνή θέση, αν είναι εφικτό <p>Επί ενδείξεων</p> <p>Χορηγούνται αντιβιοτικά μόνο επί κλινικής ή/και απεικονιστικής ή/και εργαστηριακής τεκμηρίωσης ή υποψίας βακτηριακής πνευμονίας, σύμφωνα με τις οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων για την πνευμονία της κοινότητας⁷</p>

ΥΠΟΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ

¹ **Παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νόσο:** άτομα ηλικίας > 65, παχυσαρκία (BMI > 35), ανοσοκαταστολή, αιμοκάθαρση, χρόνια καρδιοπάθεια, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια υπό οξυγονοθεραπεία, Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση, διαβήτης, αιμοσφαιρινοπάθειες, εγκυμοσύνη 3^{ου} τριμήνου. Ο μη εμβολιασμός ή διάστημα > 6 μηνών από τον εμβολιασμό αυξάνουν επιπλέον τον κίνδυνο που επιφέρουν οι επιμέρους παράγοντες κινδύνου.

² **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>75 mg/l με φυσιολογική τιμή <5 mg/l).

³ **ECMO**: έξω-σωματική οξυγόνωση μέσω μεμβράνης

⁴ Η **ρεμδεσιβίρη (Veklury®)** σε νοσηλευόμενο ασθενή που λαμβάνει συμπληρωματικό οξυγόνο χορηγείται σε δόση 200mg X 1 ενδοφλέβια την ημέρα 1 και ακολούθως 100mg ημερησίως για τουλάχιστον 5 ημέρες και όχι περισσότερο από 10 ημέρες.. Η ρεμδεσιβίρη ως πρώιμη 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)

⁵ Η **δεξαμεθαζόνη** χορηγείται σε δόση 6mg ενδοφλέβια, άπαξ ημερησίως για 10 ημέρες ή μέχρι το εξιτήριο εάν γίνει νωρίτερα. Εάν το επιτρέπει η κατάσταση του ασθενούς χορηγείται από το στόμα. Η χορήγηση δεξαμεθαζόνης πέραν των 10 ημερών δεν προσφέρει επιπλέον όφελος και δεν συνιστάται.

⁶ Η **ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους** δίδεται σε προφυλακτική δόση. Αν ο θεράπων ιατρός κρίνει ότι υπάρχουν κλινικές ή εργαστηριακές ενδείξεις πνευμονικής εμβολής ή περιφερικής θρόμβωσης χορηγείται σε θεραπευτική δόση. Σχετικές οδηγίες: Συστάσεις θρομβοπροφύλαξης σε ασθενείς με COVID-19, Τμήμα Αιμόστασης Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας, www.eae.gr

⁷ 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 συλλοίμωξης με κοινά παθογόνα κατά την εισαγωγή ασθενών με COVID-19 είναι μικρότερο του 10%. Πρέπει να αποφεύγεται η υπερκατανάλωση αντιβιοτικών.

⁸ Το **anakinra** χορηγείται σε δόση 100mg X1 SC X 10 ημέρες, σύμφωνα με τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της μελέτης SAVE-MORE (*Nat Med* 2021; 27: 1752). Δεν απαιτείται νεφρική προσαρμογή για κάθαρση κρεατινίνης >60ml/min, συστήνεται προσοχή για τιμές 30-60ml/min ενώ για τιμές <30ml/min ή ασθενείς σε αιμοκάθαρση, συστήνεται να χορηγείται παρ'ημέρα. Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης για ήπια ηπατική δυσλειτουργία, συστήνεται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

⁹ Το **baricitinib** χορηγείται σε δόση 4mg, από του στόματος, άπαξ ημερησίως για 14 ημέρες ή μέχρι να εξέλθει ο ασθενής, αν το εξιτήριο είναι πριν τις 14 ημέρες θεραπείας. Το φάρμακο δεν έχει λάβει ακόμα έγκριση για χρήση στην COVID-19 από τον EMA. Το baricitinib αυξάνει τον θρομβωτικό κίνδυνο και πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην επιλογή της αντιπηκτικής προφύλαξης. Για την COVID-19 λοίμωξη, ο αριθμός λεμφοκυττάρων δεν θα πρέπει να αποτελεί αντένδειξη στην χορήγηση. Η συνιστώμενη δόση είναι 2 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30 και 60 ml/min. Το baricitinib δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min. Δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Το baricitinib δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία

¹⁰ Το **tocilizumab** χορηγείται σε δόση 8mg/kg (400mg – 800mg ανάλογα με το βάρος) IV, εφάπαξ. Το tocilizumab έχει απόλυτη αντένδειξη αν συνυπάρχει ενεργός βακτηριακή λοίμωξη, ιστορικό ατελώς θεραπευθείσας φυματίωσης, ενώ σχετική αντένδειξη αποτελεί το ιστορικό εκκολπωματίτιδας. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε νεφρική δυσλειτουργία, ενώ δεν έχει μελετηθεί σε ηπατική ανεπάρκεια.



ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ
HELLENIC SOCIETY
FOR INFECTIOUS DISEASES

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

**Για όλα τα αναφερόμενα φάρμακα συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (SPC) του φαρμάκου.

***Δεν συν-χορηγούνται τα φάρμακα baricitinib και tocilizumab.