

COVID-19 terápiás megközelítése

2021.03.22

Magyar Koronavírus Kézikönyv számára készített frissítés

Összeállította: Lakatos Botond, Szabó Bálint,

Gopcsa László, Bobek Ilona, Reményi Péter, Sinkó János, Szlávik János, Vályi-Nagy István

IGAZOLT COVID-19 BETEGEK RIZIKÓSTRATIFIKÁCIÓJA

Rizikócsoport	Kritérium
Enyhe betegség (≥1 kritérium megléte esetén)	<ol style="list-style-type: none"> 1. nincs nyugalmi vagy effort dyspnoe, tachypnoe (légzésszám <22/perc) 2. nincs O2-igény 3. mellkasi képalkotó eljárással infiltrátum nem igazolható
Középsúlyos betegség (≥1 kritérium megléte esetén)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dyspnoe / tachypnoe (légzésszám 22-29/perc) 2. O2-igény van 3. ± mellkasi képalkotó eljárással infiltrátum igazolható
Súlyos betegség (≥1 kritérium megléte esetén)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dyspnoe / tachypnoe: légzésszám ≥30 /perc 2. Fizikális vizsgálattal tüdők felett zörej hallható ÉS nyugalmi O2-szaturáció (SpO2) ≤93% körlevegőn VAGY oxigénszükséglet: Venturi maszk >50% 3. Artériás parciális O2-tenzió (PaO2) / belégzési O2-frakció (FiO2) ≤300 Hgmm 4. CT-vel vizsgálva a tüdőben multilobularis érintettség VAGY az infiltrátumok 50%-os progressziója 24-48 óra alatt
Kritikus állapotú betegség (≥1 kritérium megléte esetén)	<ol style="list-style-type: none"> 1. SpO2 ≤90%, oxigénszükséglet: FiO2 >100% mellett 2. PaO2/FiO2 ≤200 Hgmm. Gépi lélegeztetést igénylő akut légzési elégtelenség 3. ARDS radiomorfológiai képe 4. Sokk 5. Intenzív osztályos ellátást igénylő bármely szervi elégtelenség

SÚLYOS LEFOLYÁST ELŐREJELZŐ RIZIKÓFAKTOROK

Általános kockázati tényezők:

Életkor > 65 év, szociális intézmény lakója

Hypertonia, obezitás, kardiovaszkuláris- és cerebrovascularis betegségek, diabetes mellitus, COPD

Immunszupprimált állapot, beleértve a hematológiai és onkológiai betegségeket is¹

A súlyos COVID-19 komplikációja lehet:

1. ARDS
2. Akut légzési elégtelenség
3. Hemodinamikai dekompenzáció (myocarditis, akut myocardiumsérülés)
4. Citokinvihar szindróma

Citokinvihar szindróma (cytokine release syndrome, CRS) kockázati tényezői:

(legalább egy teljesülése esetén, megfelelő klinikai kép mellett)

Serum IL-6 $\geq 3x$ a normálérték felső határa

Ferritin >600 ug/l

LDH a normálérték felső határa felett

Emelkedett D-dimer (>1000 ng/l)

CRP >75 mg/dl

¹ Bármelyik fennállása esetén: congenitalis immundeficiencia, asplenia, kontrollálatlan HIV fertőzés, szolid szerv- vagy hematopoetikus őssejt-transzplantáció, (immun-)kemoterápia vagy immunszuppresszív terápia 6 hónapon belül, szisztémás szteroidhasználat (≥ 20 mg/nap prednizolon vagy ekvivalens szteroid használata ≥ 2 héten át), autoimmun betegség, májcirrhosis, krónikus alkoholizmus

IGAZOLT COVID-19 BETEGEK TERÁPIÁJA

SÚLYOSSÁGI KLASSZIFIKÁCIÓ	ANTIVIRÁLIS TERÁPIA	ANTITEST- ÉS REKONVALESCENS PLAZMATERÁPIA	SZISZTÉMÁS KORTIKOSZTEROID	BIOLÓGIAI TERÁPIA
Enyhe betegség - rizikófaktor nincs	favipiravir ¹ (a korai, vagyis a tünetek kezdetét követően 5 napon belüli szakaszban mérlegelhető)	Nem javasolt	Nem javasolt	Nem javasolt
Enyhe betegség - rizikófaktor van	favipiravir ¹ (a korai, vagyis a tünetek kezdetét követően 5 napon belüli szakaszban mérlegelhető)	Bamlanivimab±etesevimab ⁵ , Casirivimab/imdevimab ⁶	Nem javasolt	Nem javasolt
Középsúlyos	Ambuláns keretek között: favipiravir ¹ Kórházi körülmények között: remdesivir ²	Rekonvaleszcens plazmaterápia Korai időszakban, kórházi körülmények között, rizikófaktorral rendelkező betegek számára javasolható	dexametazon ³ oxigénigény esetén	Citokinvihar szindróma fennállása esetén (lehetőség szerint klinikai vizsgálatba bevonással)

IGAZOLT COVID-19 BETEGEK TERÁPIÁJA

SÚLYOSSÁGI KLASSZIFIKÁCIÓ	ANTIVIRÁLIS TERÁPIA	ANTITEST- ÉS REKONVALESCENS PLAZMATERÁPIA	SZISZTÉMÁS KORTIKOSZTEROID	BIOLÓGIAI TERÁPIA
Súlyos	remdesivir ²	Rekonvaleszcens plazmaterápia Rizikófaktorral, és/vagy elhúzódó viraemiával járó COVID-19 rendelkező betegek számára javasolható ⁷	dexametazon ³	Citokinvihar szindróma fennállása esetén (lehetőség szerint klinikai vizsgálatba bevonással)
Kritikus állapotú	Remdesivir ² (alkalmazása ebben a betegcsoportban bizonyítékokkal kevésbé jól alátámasztott)	Rekonvaleszcens plazmaterápia Rizikófaktorral, és/vagy elhúzódó viraemiával járó COVID-19 rendelkező betegek számára javasolható ⁶	dexametazon ³	Citokinvihar szindróma fennállása esetén (lehetőség szerint klinikai vizsgálatba bevonással)

GYÓGYSZEREKRE VONATKOZÓ JAVASLATOK

¹ **Favipiravir:** a klinikai eredmények ellentmondásosak.

² **Remdesivir:** a rendelkezésre álló klinikai adatok biztatóak. Alkalmazható veseelégtelenség, májenzim-eltérések esetén ill. terhesekben is.

³ **Dexametazon:** a rendelkezésre álló adatok alapján, adása oxigénszupportációt igénylő, hospitalizált betegek körében magasabb túlélést eredményezett

⁴ **Biológiai terápia:** az elérhető irodalmi evidenciák alapján a tocilizumab preferálandó, ennek alternatívája lehet a baricitinib. Tocilizumabra evidenciával rendelkezünk stagnáló vagy progresszív hypoxaemia +/- láz, és a citokinviharra jellemző emelkedett gyulladáshoz kapcsolódó paraméterek esetén. A baricitinib feltételezhetően antivirális hatással is rendelkező tirozin-kináz gátló, mely remdesivirrel való együtt adásakor rövidítette a klinikai javulásig eltelt időt. Nem publikált szakértői vélemények alapján az antivirális terápiához és dexametazonhoz illesztve, additív jelleggel citokinviharban a tocilizumab alternatívájaként szolgálhat. Ruxolitinib alkalmazásával kapcsolatban jelenleg megfelelő bizonyítékok nem állnak rendelkezésre.

⁵ **Bamlanivimab** javasolható, egyszeri infúzióban, hospitalizációt nem igénylő magas rizikójú betegek körében (BMI ≥ 35 , krónikus vesebetegség, diabetes mellitus, immunszuppresszív betegség vagy kezelés, életkor ≥ 65 év vagy életkor ≥ 55 év ÉS szív- és érrendszeri betegségben szenvednek VAGY magas vérnyomásuk van VAGY krónikus obstruktív tüdőbetegségben vagy más krónikus légúti betegségben szenvednek).

⁶ **Casirivimab/imdevimab** antitest koktél javasolható, egyszeri infúzióban, hospitalizációt és oxigénterápiát nem igénylő súlyos lefolyásra hajlamosító rizikóval rendelkező betegek számára (ld.bamlanivimab).

⁷ A viraemia jelenléte önmagában is kedvezőtlen kimenetelt vetít elő, emiatt javasolható magas rizikójú betegek EDTA-s vér SARS-COV-2 PCR meghatározása felvételnél vagy a legkorábbi elérhető időpontban. Ismételt vér SARS-CoV-2 PCR meghatározás – evidencia hiányában – adekvát beállított COVID-19 terápia mellett progrediáló hypoxaemia, continua lázas állapot, intenzív osztályos felvétel igénye esetén javasolható. Elhúzódó viraemia esetén az antivirális terápia folytatása és rekonvaleszcens plazma terápia adása/ismétlése javasolt.

Az elérhető irodalmi adatok alapján **NEM javasolt terápiák:** chloroquin, hydroxychloroquin, lopinavir/ritonavir, azithromycin, doxycyclin, levofloxacin, ivermectin (további adatok szükségesek!).

GYÓGYSZEREK ADAGOLÁSA

HATÓANYAG	DÓZIS
Dexametazon (vagy ekvivalens szteroid)	iv ./po. 1x6 mg 10 napig (kritikus állapotú betegben leépítés üteme individuális). Ekvivalens szteroid: methylprednizolon napi 32 mg vagy prednizon napi 40 mg.
Favipiravir	po. 2x1600 mg telítés, majd 2x600 mg 2-5. napokon
Remdesivir	iv. 1x200 mg telítés, majd 1x100 mg 2-5. napokon, szükség szerint 10 napig kitolható
Tocilizumab	iv. 8 mg/kg (max. 800 mg), klinikai javulás elmaradása esetén 1x ismételhető 24 órán belül
Bamlanivimab±etesevimab	iv. 700 mg egyszeri adagolás ± 1400 mg etesevimab (>60 perc alatt)
Baricitinib	po . 1x4 mg 14 napon át
Casirivimab/imdevimab	iv. 1200/1200 mg egyszeri adagolás (>60 perc alatt)

EGYÉB MEGJEGYZÉSEK

ANTIVIRÁLIS ÉS *P. JIROVECI* PROFILAXIS: Tirozin-kináz gátló terápiákban részesülő betegek körében a gyógyszer előírása szerint acyclovir- és co-trimoxazol profilaxis javasolt, szakértői vélemények alapján, a terápia első napjától annak komplettálását követő minimum 1 hónapig: acyclovir 1x400 mg po; co-trimoxazol 400/80mg po. 2x1 tbl másnaponta.

KRÓNIKUS VÍRUSBETEGSÉGEK SZŰRÉSE: valamennyi biológiai terápia bevezetése előtt kötelező HBV (vizsgálatok: HBsAg ÉS a-HBc IgG), HCV (HCV IgG) és HIV (HIV1,2 Ag + IgG) irányú szűrővizsgálat, és bármely pozitivitása esetén infektológiai konzílium.

Általános megállapítások:

Tekintettel az indikáción túli gyógyszeralkalmazásra, minden antivirális, valamint rekonvaleszcens plazmaterápiában részesülő beteget **javasolt klinikai vizsgálatba bevonni!**

Gyógyszerkölcsonhatások ellenőrzése szükséges minden beállított gyógyszer esetén: www.covid19-druginteractions.org

Oseltamivir: szezonális influenza járványos időszakában javasolt empirikus oseltamivir indítása standard dózisban (po. 2x75 mg) a fertőzés kizárásáig.

LMWH: nyílt osztályon hospitalizált betegnél legalább profilaktikus, intenzív osztályon hospitalizált betegnél terápiás dózisú LMWH-terápia javasolt, elérhetőség esetén anti-Xa szint monitorizálása mellett.

IVIg: adása javasolható primer vagy secunder hypogammaglobulinemiában szenvedő közepsúlyos-súlyos, valamint kritikus állapotú, COVID-19-ben szenvedő betegnek.

Légzőtorna, illetve aktív mobilizáció fontos a rehabilitáció során.

Overview of IDSA COVID-19 Treatment Guidelines

Version 4.1.0 – March 5, 2021

		Setting and severity of illness			
		<i>Ambulatory care: mild-to-moderate disease</i>	<i>Hospitalized: mild-to-moderate disease without need for suppl. oxygen</i>	<i>Hospitalized: severe but non-critical disease (spO₂ <94% on room air)</i>	<i>Hospitalized: critical disease (e.g., in ICU needing MV, or septic shock, ECMO)</i>
1	Hydroxy-chloroquine (HCQ)*	NA	Recommend against use ⊕⊕⊕○	Recommend against use ⊕⊕⊕○	Recommend against use ⊕⊕⊕○
2	HCQ* + azithromycin	NA	Recommend against use ⊕⊕○○	Recommend against use ⊕⊕○○	Recommend against use ⊕⊕○○
3	Lopinavir + ritonavir	NA	Recommend against use ⊕⊕⊕○	Recommend against use ⊕⊕⊕○	Recommend against use ⊕⊕⊕○
4-6	Corticosteroids	NA	Suggest against use ⊕○○○	Suggest use ⊕⊕⊕○ R: If dexamethasone is unavailable, equivalent total daily doses of alternative glucocorticoids may be used.**	Recommend use ⊕⊕⊕○ R: If dexamethasone is unavailable, equivalent total daily doses of alternative glucocorticoids may be used.**
7	Tocilizumab	NA	NA	Suggest use ⊕○○○ R: Patients, particularly those who response to steroids alone, who put a high value on avoiding possible adverse events of tocilizumab and a low value on the uncertain mortality reduction, would reasonably decline tocilizumab. In the largest trial on the treatment of tocilizumab, criterion for systemic inflammation was defines as CRP ≥75 mg/L	Suggest use ⊕○○○ R: Patients, particularly those who response to steroids alone, who put a high value on avoiding possible adverse events of tocilizumab and a low value on the uncertain mortality reduction, would reasonably decline tocilizumab. In the largest trial on the treatment of tocilizumab, criterion for systemic inflammation was defines as CRP ≥75 mg/L
8	Convalescent plasma	NA	Recommended only in the context of a clinical trial (knowledge gap)	Recommended only in the context of a clinical trial (knowledge gap)	Recommended only in the context of a clinical trial (knowledge gap)
9-11	Remdesivir	NA	Suggest against routine use ⊕○○○	Suggest use ⊕⊕○○ R: In patients on mechanical ventilation or ECMO, the duration of treatment is 10 days.	Suggest use ⊕⊕⊕○ R: For consideration in contingency or crisis capacity settings (i.e., limited remdesivir supply): Remdesivir appears to demonstrate the most benefit in those with severe COVID-19 on supplemental oxygen rather than in patients on mechanical ventilation or ECMO.

12	Famotidine	NA	Suggests against use except in a clinical trial ⊕○○○	Suggests against use except in a clinical trial ⊕○○○	Suggests against use except in a clinical trial ⊕○○○
13	Bamlanivimab + etesevimab	Suggest use ⊕⊕○○ R: Patients with mild to moderate COVID-19 who are at high risk of progression to severe disease admitted to the hospital for reasons other than COVID-19 may also receive bamlanivimab/etesevimab. For patients at high risk for progression to severe disease, the data are strongest for bamlanivimab/etesevimab. Bamlanivimab monotherapy or casirivimab/imdevimab may have similar clinical benefit, but data are more limited. There are limited data on efficacy of bamlanivimab/etesevimab in high-risk patients between 12 and 18 years of age.	NA	NA	NA
14	Bamlanivimab monotherapy	NA	NA	Recommend against use ⊕⊕⊕○	NA
15	Baricitinib + Remdesivir	NA	NA	Suggest use**** ⊕⊕○○ R: For hospitalized patients who cannot receive corticosteroids because of a contraindication. Baricitinib 4 mg daily dose for 14 days (or until hospital discharge). The benefits of baricitinib plus remdesivir for persons on mechanical ventilation are uncertain.	
16	Baricitinib + remdesivir + corticosteroids	Recommended only in the context of a clinical trial (knowledge gap)	NA	NA	NA
17-18	Ivermectin	Suggests against use except in a clinical trial ⊕○○○	NA	Suggests against use except in a clinical trial ⊕○○○	NA

NA: not applicable/not reviewed; MV: mechanical ventilation; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; R: remark; AE: adverse events

*Chloroquine is considered to be class equivalent to hydroxychloroquine.

**Dexamethasone 6 mg IV or PO for 10 days (or until discharge) or equivalent glucocorticoid dose may be substituted if dexamethasone unavailable. Equivalent total daily doses of alternative glucocorticoids to dexamethasone 6 mg daily are methylprednisolone 32 mg and prednisone 40 mg.

***Patients at increased risk, see EUA at <https://www.fda.gov/media/143603/download>

****For hospitalized patients who cannot receive corticosteroids because of a contraindication