

Belső klinikai útmutató gyaníthatóan vagy igazoltan COVID19-es felnőttek ellátására Belgiumban

2020. április 7. - 7. változat

Fordító: Eszterbauer Márta
Szaklektor: Dr. Daróczy-Gaál Ágnes
Nyelvi lektor: Martin Anna
COVID1001.hu

ITG= Institute of Tropical Medicine, Antwerpen
UZA= Universitair Ziekenhuis Antwerpen
HSP= Hôpital Universitaire Saint-Pierre Bruxelles
FAGG= gyógyszerek és egészségügyi termékek szövetségi ügynöksége

1. Bevezetés

Ezt a dokumentumot legutóbb 2020. április 7-én frissítették, a belga klinikusok különböző csoportjainak (általános orvosok, sürgősségi orvosok, fertőző betegségek specialistái, tüdőgyógyászok, intenzív ellátó orvosok) segítése céljából, akik a gyaníthatóan vagy igazoltan COVID19-es fertőzött betegeket kezelik majd a járvány terjedése során Belgiumban.

Az útmutatót először egy munkacsoport állította össze: Dr Sabrina Van Ierssel, Universitair Ziekenhuis Antwerpen, UZA (Sabrina.VanIerssel@uza.be); Dr Nicolas Dauby, Hôpital Universitaire Saint-Pierre Bruxelles, HSP (Nicolas_Dauby@stpierre-bru.be); Dr Emmanuel Bottieau, Instituut voor Tropische Geneeskunde, ITG (ebottieau@itg.be) és március 24. óta Dr. Ralph Huits, ITG (rhuits@itg.be). Kezdetben a két referenciainstítút protokolljain alapult (UZA és HSP). Különböző területekről származó orvosok és tudósok nagyobb csoportja vizsgálta át sürgősséggel, köztük a ScienSano (Dr. Chloe Wyndham-Thomas Chloe.WyndhamThomas@sciensano.de) és az AMPS/FAGG (Dr. Roel Van Loock Roel.VanLoock@fagg-afmps.be) Ez az útmutató a jelenleg rendelkezésre álló legjobb, (bár nem teljes) klinikai tapasztalatokon alapul. A szerzők szándéka az, hogy „élő irányelvvé váljon”, amelyet rendszeresen felülvizsgálunk és kiegészítik az újabb tudományos adatokkal (a legutóbbi változat az alábbi linken érhető el). A szerzők arra kérik az olvasókat, hogy küldjék meg észrevételeiket, az ide illő publikációkat - beleértve a szürke irodalmi forrásokat is - és vegyenek részt a kis törzscsoport munkájában (oly módon, hogy e-mailjeinket lehetőleg mind a hat tagnak megküldik). Köszönjük a közreműködést annak a számos olvasónak, akik az útmutató megjelenésétől kezdve jelezték a következetlenségeket, a sajtóhibákat vagy az érthetőségi problémákat, valamint azoknak, akik bármilyen módon hozzájárultak a terület gyors fejlődéséhez.

A COVID19 az esetek többségében (80%) enyhe vírusos megbetegedés, de az idősek és a társbetegségekben szenvedők körében jelentős halálozási aránnyal fémjelzett súlyos tüdőgyulladás is felléphet (következmenyes szövődeményekkel). A betegek kb. 20 %-a igényel ellátást, 5 %-nak pedig intenzív ellátásra van szüksége. Egy tanulmány azt igazolta, hogy az esetek súlyossága korrelál a vírusszámmal, függetlenül a tünetek fennállásának időtartamától (1). A járvány közepén Vuhanban az ellátást igénylő betegek között 25%-os volt a halálozás (a túlterhelt kórházakban elérte a 40 %-ot) (2). Ez a dokumentum nem részletezi az ilyen fertőzések általános és kiegészítő kezelését (kivéve a kórokozó-specifikus beavatkozásokat). Nem az volt a célunk, hogy minden lehetséges kezelésre kiterjedő széleskörű elemzést készítsünk. Inkább egy rövid dokumentum összeállítása mellett döntöttünk, amely az alábbi összefoglaló táblázatokat tartalmazza:

1. kiválasztott, kutatás alatt levő szerek, amelyek klinikai alkalmazása pillanatnyilag megfontolandó, az in vitro/in vivo hatékonyságra vonatkozó információkkal;
2. a jelenlegi terápiás javaslatok a COVID19-es betegek minden kategóriájára, az indikációkkal és figyelmeztetésekkel.

A rendszeres frissítés során az újabb felmerülő bizonyítékoknak és ajánlásoknak megfelelően a táblázat további sorokkal bővül majd. Jelentős számú klinikai vizsgálat van folyamatban (az 1. táblázat nem tartalmazza az összeset), illetve indult el világszerte, amelyek számos különböző választ adhatnak a legjobb terápiás lehetőségekkel kapcsolatos kérdésekre a közeljövőben.

FONTOS:

Ebbe az iránymutatásba kizárólag független szakértői bírálaton átesett kéziratok kerülnek be.

Jelenleg a vizsgálat alatt álló, vagy az off-label módon használt gyógyszerek alkalmazása a gyaníthatóan vagy igazoltan COVID19-es betegek kezelésében kizárólag a kórházak, vagy kórházi teamek számára megengedett. Ezek klinikai hatékonyságáról egyelőre nem rendelkezünk megbízható információkkal. A vizsgálatokban szereplő kezelési metódusok alkalmazása nem történhet a már igazolt, nagy valószínűséggel kedvező kimenetelt biztosító egyéb kezelési sémák rovására. Az alkalmazott szer hatékonyságának bizonytalan voltáról és a lehetséges toxikus hatásokról a betegeket minden esetben tájékoztatni kell, és a kezeléshez beleegyezésüket kell kérni (a helyzettől függően szóban vagy írásban).

Az off-label módon alkalmazott vagy kísérleti stádiumban lévő vírusellenes vagy immunrendszerre ható gyógyszer alkalmazását célszerű klinikai tanulmányokban/vizsgálatokban dokumentálni. A KCE támogatja a nem profit alapú, multicentrikus vizsgálatokat Belgiumban. Az aktuális klinikai vizsgálatok a <https://databankklinischeproeven.be> oldalon érhetőek el. A betegellátás során továbbá nagyon ajánlott szabványosított esetbeszámolókat készíteni (a Sciensano javaslata alapján vagy tanulmányhoz/kísérlethez kapcsolódóan) a biztonsági kérdések illetve az eredményesség gyors visszajelzése érdekében.

Nevezetesen a lopinavir/ritonavir, (hydroxy)klorokin vagy IL1/IL6 blokkolók indikációs köre Belgiumban nem terjed ki a koronavírus kezelésére, így a mellékhatásjelentés során a normál eljárásrend alkalmazandó. A kísérleti szerek - így a remdesivir használatához vagy a klorokin importjához - az 1. melléklet szerint kell eljárni.

2. Összefoglaló a kiválasztott szerek hatékonyságáról

1. táblázat: a gyaníthatóan vagy igazoltan COVID19-es betegek kezelésére választott szerek in vitro/in vivo hatékonysága

Gyógyszer	In vitro aktivitás			In vivo aktivitás		Klinikai tanulmány	Hatásmechanizmus
	SARS-CoV-1	MERS-CoV-1	SARS-CoV-2	SARS-CoV-1	MERS-CoV-1		
Remdesivir/ GS5734	+++ [3,4]	+++ [3-6]	+++ [7]	+++ [8]	+++ [5]	Folyamatban: SARS-CoV-2 NCT04252664 NCT04257656 NCT04292730 NCT04292899 NCT04280705 Solidarity kísérlet (WHO); DisCoVeRy kísérlet (INSERM); most kezdődik Belgiumban.	A virális polimerázzal való interakció. [3,6]
Klorokin foszfát (nincs piacon Belgiumban, de importtal elérhető; magisztrális készítményként elérhető, mint klorokin foszfát; 500 mg klorokin foszfát = 300 mg klorokin bázis); Maláriára alkalmazzák	+++ [9,10]	++ [11]	++ [7]	+/- [12]	Nem vizsgált.	Folyamatban SARS-CoV-2 [13] NCT04286503	Fúzió és a dekapszulációgátlás a lizoszómális alkalizációval [9,10]; ACE2 receptorral való interakció [9]; immunmoduláció?
Hidroxi-klorokin (Plaquenil) Lupusra, reumatoid artritiszre alkalmazzák	+/- [14]	nem vizsgált	+++ [15]	nem vizsgált	nem vizsgált	folyamatban levő vizsgálat SARS-CoV-2: NCT04261517 csökkenti a SARS-CoV-2 RNS pozitivitás arányát (RT-PCR) az orr-garat tamponban a kezelt betegeket és a tüneti kezelésben részeseült betegeket összehasonlítva (gyenge bizonyíték) [16]; vizsgálat alatt a DisCoVeRy kísérletben	nem teljesen tisztázott, de valószínűleg hasonló a klorokinhoz
Lopinavir/ ritonavir (Kaletra) HIV fertőzésben alkalmazzák	+/- [17-19]	- [20]	nem vizsgál t	nem vizsgált	+/- [5, 21]	Gyenge hatékonyság SARS-CoV-1 ellen; ribavirinnel és kortikoszteroidokkal kombinálva [19] Negatív eredmény a SARS-CoV-2 ellen mind az RCT, mind a megfigyelő tanulmányokban [22,23]; NCT04252885 vizsgálat alatt a DisCoVeRy kísérletben	SARS-CoV-2 proteáz gátlás?

Megjegyzés: Sok más antivirális/immunológiai kezelést vizsgáltak és vizsgálnak, beleértve a ribavarint, a fabiravirt, a favipiravirt, az oseltamivirt, a darunavirt/cobicistatot, az interferont, a mycophenolatot, a tocilizumabot, a teicoplanint, a rekonvaleszcens plazmát, stb. (a lista nem teljes) ld. a WHO 2020. február 17-i elemzését link: https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Table_of_therapeutics_Appendix_17022020.pdf?ua=1

Belgiumban pillanatnyilag ezek közül a potenciális gyógyszerek közül mindegyiket csak klinikai kísérletben lehet alkalmazni (ld. lejjebb) célszerűen koordinált módon.

3. Belga javaslatok a gyaníthatóan vagy igazoltan COVID19-es betegek támogató kezelésre és antivirális/immunmoduláns terápiájára a betegség súlyosságának függvényében

Általános irányelvek

Az antivirális kezelés hatékonysága a SARS-CoV-2 esetében valószínűleg időfüggő. Például a klorokin adása a Vero-6 sejtek SARS-CoV-2-vel való megfertőzése előtt nagyobb gátlást mutatott a vírus-szaporodásban, mint ha azzal egyidejűleg, vagy utána adták [7]. Hasonlóan a más, nem kapcsolt vírusfertőzések kezeléséhez (pl. az influenzafertőzés oseltamivirrel való kezelése), a vírus-szaporodás gyógyszeres gátlását a tünetek jelentkezése után minél korábban el kell kezdeni [24,25].

Ugyanakkor a klinikai bizonyítékok hiányában és a korlátozott azonnali hozzáférhetőség miatt a korai antivirális terápia pillanatnyilag nem javasolt (ld. alább az ajánlásokat).

- **A klorokin és hidroxiklorokin** gátolja a SARS-CoV-2 replikációját in vitro. A klorokin a vírust gátolja ($EC_{50}=1.13 \mu M$, megfelel 360ng/mL koncentrációnak), ami nem oldható meg az emberi plazmában [7], de lehetséges az intracelluláris térben. Ezt a hatóanyagot (nem érhető el Belgiumban 2015 óta) évtizedeken keresztül használták a malária megelőzésére (25mg/kg 3 napon keresztül) a mellékhatások ellenőrzése nélkül, beleértve a terhességre gyakorolt hatást. A terápiás ablak elég szűk, (kardiotoxikus hatás, ritmuszavar) óvatosságot igényel magasabb dózisok adása a kísérőbetegséggel rendelkező, vagy egyéb gyógyszert is szedő pácienseknél. Ezért a gyaníthatóan vagy igazoltan COVID19-es betegek kezelésére csak kórházi körülmények között javasoljuk.

Egy nagyon friss cikk szerint a hidroxiklorokin (Belgiumban Plaquenil néven forgalmazzák) sokkal hatékonyabb, mint a klorokin in vitro, úgy, hogy alacsonyabb dózisban (mint kezdetben javasolták) lehetne alkalmazni [15]. Jobb a biztonsági profilja is, mint a klorokinak (szélesebb terápiás ablak). Ezekon a megfontolásokon és egy kisebb klinikai tanulmány előzetes eredményein alapulva a hidroxiklorokin volt az ajánlott szer az adjuváns kezelésre ennek az irányelvnek a első megjelenése óta (2020. március 13.), figyelembe véve, hogy a kezelést főként idősebb embereknél és/vagy súlyos esetekben fogják alkalmazni (legalábbis pillanatnyilag). Ez az időközben publikált tanulmány azt mutatta, hogy a SARS-CoV-2 pozitivitás az orr-garati váladékban (RT-PCR-rel mérve) szignifikánsan csökkent a kezelés utáni 6. napon (azaz 10 nappal a tünetek jelentkezése után) a hidroxiklorokinnal kezelt COVID19-es betegeknek (n=26) azokhoz képest, akik csak tüneti kezelést kaptak (n=16 külső kontroll). Ugyanakkor a vizsgálatok korlátai (alacsony mintaszám, nem homogén csoport [különbség a vírus-koncentrációban, a tünetek fennállása óta eltelt napokban és a követés minőségében], az inkább később adott hidroxiklorokin, közel a vírusclearance várható idejéhez) ezeket az evidenciákat inkább gyengítik. [15]. Általában, a jelenlegi bizonyítékok nem támasztják alá a hidroxiklorokin in vitro hatásosságának helytállóságát a klinikai alkalmazásnál. Több, más vírusinfekció esetén elvégzett klinikai vizsgálat is csalódást okozott a fenti szerek esetében. Nagy várakozással tekint a szakma a klorokin/hidroxiklorokin SARS-CoV-2 kezelésében való hatékonyságával kapcsolatban a jelenleg folyó klinikai kísérletekre, mielőtt határozottan javasolnák vagy elleneznék ennek a szernek a használatát. Hasonló módon, pillanatnyilag nem ajánlható a hidroxiklorokin az enyhe tüneteket mutató járóbeteg részére az esetleges komplikációk miatt (a toxicitás veszélye szemben a bizonytalan kedvező hatással). Ez csak alapos mérlegelés után jön számításba (ld. 4. függelék) a sürgősségi ellátás során, elsősorban kórházon belüli klinikai kísérlet részeként, és az egész ellátás során történő szigorú és jól szervezett utánkövetés mellett. Megjegyzendő, hogy a kórházi gyógyszerterákok számára további Plaquenil kerül kiosztásra az elkövetkező napokban.

A farmakokinetikai szimuláción alapulva a hidroxiklorokin-szulfát adagolása 400 mg naponta kétszer, utána a 2-5. napon 200 mg naponta kétszer. A hosszú lebomlási idő miatt a hidroxiklorokin plazmában és szövetekben történő felhalmozódásának és ezzel a toxicitás megemelkedett kockázatának elkerülése érdekében a kezelési idő nem haladhatja meg az 5 napot, továbbá nincs in vitro bizonyíték arra, hogy hosszabb adás javítja a szer hatását a SARS-CoV-2-ra. Figyelembe véve az óvatosságot a G6PD hiánnyal kapcsolatban, nem javasoljuk a G6PD-hiány tesztjét minden, nem európai betegnél. Egyetlen akut hemolízises esetet sem dokumentáltak a hidroxiklorokin rövid idejű alkalmazását követően. Ha a kórházak fontolóra veszik a betegek tesztelését, ez nem kelleltetheti a kezelés megkezdését (a teszt nem elterjedt széleskörűen és nem azonnal elérhető). Mivel a G6PD-hiányos betegek valószínűleg tudnak erről a betegségről, rá kell kérdezni a felvétel időpontjában, és a betegeket különösen követni kell erre vonatkozóan. A hemolitikus eseteket jelenteni kell a szokásos csatornákon (ld. másutt). Végül megjegyzendő, hogy mivel a hidroxiklorokin elérhetősége hamarosan problémássá válhat, ebben az útmutatóban vannak a klorokin használatára vonatkozó útmutatások is, azonban annak adása nagyobb óvatosságot igényel.

- A tünetek megjelenése után több mint 12 nappal megkezdett (meridián, IQR 11-17 nap) lopinavir/ritonavir terápia (400/100 mg naponta kétszer) nem mutatott klinikailag kedvező hatást a kórházban ápolat COVID19-es betegeknek. Sőt, nem volt hatása a vírusűritésre sem. Ez korrelál a SARS-CoV2, de a SARS-CoV-1-re vonatkozó in vitro kísérletekkel. Azoknál a betegeknek, akik a tünetek jelentkezése utáni 12 napon belül kapták a kezelést, klinikai javulást észleltek ugyanebben a kísérletben. HR 1.25 (0.77, 2.05)

A lopinar/ritonavir ezért pillanatnyilag második választandó szerként ajánlható, ha a hidroxiklorokin ellenjavallt, és amennyiben a kezelés a betegség kezdeti stádiumában elérhető (a tünetek megjelenését követő 12 napon belül). Hatástalannak tekintjük ezt a kezelést, ha később kerül bevezetésre.

- **A remdesivir** ígéretesnek tűnik in vitro (és néhány esettanulmányban), de az elérhetősége a következő hetekben továbbra is nehézségekbe ütközik (nagyon korlátozott alkalmazás, de sok kizáró kritérium (ld. 2. táblázat), ami sajnos nem a legjobb helyzet ennek a szernek a tesztelésére). Különböző klinikai vizsgálatok vannak folyamatban, vagy tervezettek (Solidarity és DisCoVeRy vizsgálatok) a szerrel kapcsolatban.
- **Az immunmodulánsok** a szerek változatos csoportja, amelyeknek lehet (protektív) szerepe a betegség második szakaszában, beleértve a citokinfelszabadulási reakciót, amit úgy tűnik, inkább immunológiai folyamatok irányítanak, mint a direkt víruspatogénitást.

Összhangban a WHO belső útmutatójával (26) és a Lancet szerkesztőségi közleményével (27), a kortikoszteroidokat nem ajánlják, mint szisztémás adjuváns kezelést. Aggasztó hírek jelentek meg a szociális médiában az ACE2 receptorokkal való elméleti kölcsönhatásra vonatkozóan (a vírus belépésre használja), és néhány gyógyszer szerepéről, mint pl. az angiotenzin-konvertáz enzim (ACE) gátlók/angiotenzin receptor blokkolók (ARBs), valamint a nem szteroid gyulladásgátló szerek (NSAIDs). Eddig nem áll rendelkezésre tudományos bizonyíték bármilyen káros hatásra vonatkozóan. Biztonsági okból, és mert várunk függőben levő eredményekre, paracetamol javasolunk választandó szernek a fájdalom és a láz tüneti kezelésére elsősorban (szokásos adagolásban), amíg az egyéb NSAIDok óvatosan alkalmazandóak (mint mindig), és a szokásos gyakorlatnak megfelelően (pl. ellenjavallt veseelégtelenség esetén). Az ACE-gátlókra vagy angiotenzin receptor blokkolókra vonatkozóan jelenleg nem áll rendelkezésre bizonyíték epidemiológiai vagy klinikai tanulmányokból, ami kapcsolatot állapítana meg használatuk és a COVID19 súlyosbodása között. Fontos, hogy a betegek ne hagyják abba az ACE-gátlókkal ill. ARBs-sel folytatott kezelésüket, de a klinikusoknak meg kell azt fontolniuk a bentfekvő betegeknél, ha szükségesnek látják. Azonban otthonukban kezelt betegek esetében semmiképpen nem javasolt ez a változtatás, mivel nem lehetséges a monitorozás (a kockázat sokkal súlyosabb, mint az elméleti előny).

A 2. táblázat célja, hogy útmutatót adjon az adjuváns antivirális/immunológiai kezeléshez (együtt az optimális szupportív kezeléssel). A szerzőcsoport nagy örömmel fogad észrevételeket és javaslatokat. Ahogy fentebb említettük, ennek a klinikai útmutatónak a legutolsó változata mindig megtalálható a megadott linken. Minden, a beteg ellátásával kapcsolatos eljárással (klinikai értékelés, tesztelés, elkülönítés, jelentés, stb.) kapcsolatban hivatkozzanak a https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Pages/2019-nCoV_procedures.aspx linken található eljárásokra. Kérjük, vegyék figyelembe, hogy ezek a Sciensano eljárások is folyamatosan frissítésre kerülnek a járvány fejlődésének és az új klinikai eredményeknek megfelelően. Az eljárások és a klinikai irányelvek változásainak követéséhez javasoljuk, regisztráljon a <https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Pages/2019-nCoV.aspx> oldalon. A speciálisabb kezeléshez (pneumológia, kardiológia, nefrológia, transzplantáció stb.) vegye figyelembe a belga vagy a nemzetközi szakmai közösségek ajánlásait. Az útmutató következő frissítésében közzéteszünk néhány COVID19-re vonatkozó speciális javaslatot röviden, a forrásokra való hivatkozással (linkek).

Megjegyzés - terhesség:

Kevés információ áll rendelkezésre a COVID19-fertőzés terhésekre és újszülöttekre gyakorolt hatásáról. Jelenleg nem áll rendelkezésre bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a várandós nők jobban ki lennének téve a fertőzésnek, vagy súlyosabb szövődmények alakulnának ki a COVID19-fertőzéssel kapcsolatban (nincs anyai halálozás 38 várandós beteg vonatkozásában (28)). Eddig nincs bizonyított transzplacentáris SARS-CoV-2 átvitel a magzatra a szülőcsatornán keresztül. Nem izolálták a vírust a méhlepényből, magzatvízből, vagy az anyatejből. Egy újszülöttet teszteltek a vírust (COVID19-pozitív anyától született) 36 órával a születés után pozitívan, valószínűleg az anyával való szoros kontaktus és cseppfertőzés miatt (29, 30). Három újszülöttnél észleltek anyától történő fertőzést az alkalmazott szigorú infekciókontroll ellenére császármetszésnél (31). Mindhárom újszülött betegségének kimenetele kedvező volt, enyhe tüneteket produkáltak, amely egybevág az idősebb gyerekekre vonatkozó biztató adatokkal (nem regisztráltak halálesetet 10 év alatti gyermekeknél). Nagyon fontos a specifikus kezelés és szoros megfigyelés a szövődményekre vonatkozóan. A hüvelyi úton történő szülés fertőzheti a magzatot. A WHO csak akkor javasolja a szoptatást, ha megfelelő légzésvédelem áll rendelkezésre (PPE maszk, a mellbimbó megfelelő tisztítása, rendszeres kézmosás (33)). Lásd a COVID19-pozitív anyákra vonatkozó útmutatót itt:

https://mailer.meddb.be/dyn/tpl_attributes/user_documents/user_15171_documents/Covid_newsletter_21-3.pdf

A terhes nők antivirális szerrel történő kezelése a COVID19-fertőzés ellen függ a szerekre vonatkozó biztonsági előírásoktól ((hydroxy)klorokin vagy lopinavir/ritonavir, amelyekkel kapcsolatban sok tapasztalat áll rendelkezésre), az anyai rizikófaktoroktól (diabetes, magas vérnyomás, asztma), és a terhességi következményektől (a koraszülés kockázata a vírusfertőzés következtében) (ld. SmPCs a 3. mellékletben) (30).

Megjegyzés: a gyermekek kezelésére vonatkozó útmutatót a gyermekorvosi munkacsoport véglegesíti.

Megjegyzés - antikoaguláns kezelés COVID19-es betegeknél:

Egyre több bizonyítékkal rendelkezünk arra vonatkozóan, hogy a COVID19 összefüggésbe hozható emelkedett thromboembólia és tüdőembólia-kockázattal (hasonlóan akut agyi vérellátási zavarokkal és szívinfarktussal is), melyek a magas halálozásnak további rizikófaktorai. Az intenzív osztályokon kezelt COVID19-es betegek között 10%-os volt a súlyos tüdőembólia előfordulási aránya (Strasbourg, Lille, Grenoble and Cremona-Itália, nem publikált adat) (35). A súlyos tüneteket mutató COVID19-es betegeknél a rosszabb kimenetelt összefüggésbe hozták a hyperkoagulált állapottal. Leírtak továbbá emelkedett proinflammatorikus marker-szintet, fibrinogénszintet, fibrinogén/fibrin degradációs termékeket (pl. D-dimer), megnyúlt protrombin-időt, sőt, disszeminált intravaszkuláris koagulációt (DIC) is (36-38). A cikk írásának időpontjáig nem áll rendelkezésre a profilaktikus vagy terápiás dózisu antikoaguláns adásának előnyös voltáról szóló publikáció a COVID19 kezelésében. Ennek ellenére a rendelkezésre álló adatok és klinikai tapasztalatok elég pozitívak a heparin-bázisu antikoaguláció ajánlásához a COVID19-es betegek kezelése során. Az LMWH profilaktikus adása a koronavírus miatt hospitalizált betegek kezelésében hallgatólagosan elfogadott, mint ahogyan bármely más szisztémás gyulladás/infekció esetén. Néhány szakértő ajánlja a magasabb profilaktikus, vagy akár terápiás dózisu LMWH adását a nagyon magas tromboembolizációs kockázattal rendelkező páciensek esetében, de sem a pontos dózis, sem az ide tartozó betegcsoportok definiálása, sem pedig a döntés alapját képező laboratóriumi eltérések konkrét meghatározása nem történt meg.

Fontos megjegyzés: az ajánlásban szereplő antivirális szerek, az IL-1/IL-6 blokkolók és az LMWH között nem figyeltek meg jelentős interakciót.

A fentiek miatt a következőket ajánljuk:

- az orális antikoaguláns terápiában részesülő, COVID19 miatt hospitalizált betegek esetében az orális antikoaguláns javasolt LMWH-ra cserélni a kedvezőbb interakciós profil miatt
- profilaktikus LMWH adása javasolt az összes hospitalizált COVID19-es betegnek, a helyi protokoll szerint a beteg testsúlyához és veseműködéséhez igazodó dozírozásban
- magasabb LMWH dózisok adása (profilaktikus vagy terápiás szintű) az eset egyedi sajátosságainak figyelembe vételével és az előny-kockázat arányok gondos mérlegelését követően lehetséges
- az LMWH adásával kapcsolatos elővigyázatosság a fenti esetekben is szem előtt tartandóak.

2. táblázat: Szupportív kezelés és antivirális/immunmoduláns kezelés a kórházban kezelt betegeknél gyanított/igazolt COVID19 esetén

Klinikai kategória	Szupportív kezelés	Kiegészítő vírus-ellenes kezelés	Megjegyzés
A COVID19 gyanúja enyhe tünetekkel (nehézlégzés nélkül) nem rizikócsoport Kivétel a szociális indokok alapján történő kórházi ellátás	tüneti kezelés	nem szükséges	Elsősorban paracetamol (a szokásos adagolásban) és NSAIDok elővigyázatosan (ha valóban szükséges).
A COVID19 gyanúja enyhe tünetekkel (nehézlégzés nélkül) kockázati csoport vagy gyanús COVID19-re és aggasztó tüneteket mutat (nehézlégzés)	<i>Lehetőség szerint az egyedi esetekben az antivirális kezelés kezdő időpontjáról konzultálni kell infektológussal a késedelmes kezelés miatt később bekövetkező javulás tekintetében, vagy egyéb kérdéseket illetően (a korábban kezdett antivirális kezelés hatékonyabb). Ha az empirikus kezelés mellett döntenek (kórházban), akkor az igazolt esetekre vonatkozó kezelési lehetőségek szerint kell eljárni.</i>		

<p>Igazolt COVID19 enyhe-középsúlyos tünetek (nincs szükség oxigénre/nincs tüdőgyulladás) rizikócsoport3.</p>	<p>Tüneti kezelés</p>	<p>Megfontolandó a hidroxiklorokin (Plaquenil) kezelés megkezdése, HA NINCS ELLENJAVALLAT 400 mg gyanú/diagnózis esetén; 400 mg 12 óra múlva ezután az 5. napig 200 mg naponta kétszer. Megjegyzés: le kell állítani a hidroxiklorokint, ha a további ellátás otthon történik. Ha nem áll rendelkezésre hidroxiklorokin, megfontolandó klorokin alap 600 mg (10mg/kg) a diagnózis felállításakor és 300 mg (5mg/kg) 12 óra múlva, ezt követően naponta kétszer 300 mg (5 mg/kg) az 5. napig, VAGY klorokin-foszfát 1000 mg a diagnózis felállításakor, 500 mg 12 óra múlva ezután naponta kétszer 300 mg az 5. napig.</p>	<p>Ellenjavallatok: Ismert allergia a hatóanyagra Óvintézkedések hidroxiklorokin adásakor: QTc > 500 msec. Hipokalémia. Gyógyszerkölsönhatások: ellenőrizze a http://www.covid19-druginteractions.org. A hidroxiklorokin lehetséges kölcsönhatásai valószínűleg hasonlóak, mint a klorokiné. Ismert G6PD hiány, miaszténia gravisz, porfiria, retina betegségek, epilepszia, nem kezelt diabétesz. Megjegyzés: a terhesség önmagában nem ellenjavallat (kiterjedt tapasztalatok a klorokinnal); Id. kockázat/haszon egyensúlyt. Megjegyzés: óvatosan alkalmazza vese károsodás esetén; adagolja első nap ugyanúgy, de csökkentse a 2-5. napi adagot a felére, ha a GFR 10-30ml/perc, és 25%-ra, ha a GFR 10 ml/perc alatt van (nagyon kevés adat áll rendelkezésre). Minden nap végezzen EKG-t ha a kezdeti QTc 450-500 msec és biokémiai vizsgálatokat (beleértve a kálium-szintet) az egyéb, fennálló betegségeknek megfelelően. Megjegyzés: nincs elegendő bizonyíték az azitromicin hatására ezért nem indokolt pillanatnyilag a hidroxiklorokinnal való együttes alkalmazása.</p>
<p>Igazolt COVID-19 súlyos tünetekkel legalább egy tünet az alábbiak közül: légzésszám 30/perc vagy magasabb (felnőtt) 40/perc vagy magasabb (5 év alatti gyermek) vér oxigénszaturáció 93% vagy alacsonyabb PaO2/FiO2 arány kevesebb, mint 300 a tüdő infiltrációja 24-48 órán belül eléri, vagy meghaladja az 50%-ot.</p>	<p>Optimális a támogató kezelés az őrzőben (vagy intenzív osztályon). Oxigén adása. Profilaktikus LMWH, amennyiben nem kontraindikált. Megfontolandó antibiotikumok vagy gombaellenes szerek adása a helyi epidemiológiai helyzet szerint.</p>	<p>Megkezdeni a hidroxiklorokin kezelést, ha NINCS ELLENJAVALLAT 400 mg a diagnózis felállításakor 400 mg 12 óra múlva ezután naponta kétszer 200 mg az 5. napig. Ha nem áll rendelkezésre hidroxiklorokin, megfontolandó klorokin base 600 mg (10mg/kg) a diagnózis felállításakor és 300 mg (5mg/kg) 12 óra múlva, ezt követően naponta kétszer 300 mg (5 mg/kg) az 5. napig, VAGY klorokin-foszfát 1000 mg a diagnózis felállításakor, 500 mg 12 óra múlva ezután naponta kétszer 300 mg az 5. napig. Mérlegelni lopinavir/ritonavir adását 400/100 mg (=2 tbl. 200/50 mg naponta kétszer 14 napig) második lehetőségként, ha a hidroxiklorokin/ klorokin ellenjavallt (ellenőrizni a gyógyszerkölsönhatásokat is!); vagy 10 kg alatti gyermekeknél.</p>	<p>Ellenjavallatok: QTc >500 msec, gyógyszerkölsönhatás, miaszténia gravisz, porfiria, retina-betegségek, epilepszia. Megjegyzés: a terhesség önmagában nem ellenjavallat (kiterjedt tapasztalatok a klorokinnal); Id. kockázat/haszon egyensúlyt. Naponta végezzen laborvizsgálatot és EKG-t ha a kezdeti QTc > msec (+egyéb szükséges vizsgálatokat). Kerülje a quinolinokat és makrolideket ha lehetséges, vagy ha ezek az antibiotikumok szükségesek, szorosan monitorozni kell a QT-t.</p>

<p>Igazolt COVID-19 ,kritikus állapot legalább egy az alábbiak közül: ARDS szepszis megváltozott tudatállapot több szerv leállása</p>	<p>Optimális szupportív kezelés intenzív osztályon Mechanikus lélegeztetés Az ARDS specifikus megelőzése és kezelése Másodlagos bakteriális vagy opportunist (Aspergillus) fertőzések felderítése Újabb tüdőfibrózis megelőzése Megjegyzés: folyamatban levő kísérletek dexamethasonnal, tocilizumabbal ebben a legkritikusabb csoportban</p>	<p>Remdesivir(kíméletes alkalmazás) 200mg indító adag (IV 30 perc alatt) 100 mg p.os a 2-10. napokon Ha nem érhető el remdesivir: megfontolandó (hydroxy)klorokin össze/máj/szív-betegséggel rendelkező súlyos állapotú betegeknek, ilyenkor inkább ne alkalmazzuk. (ld. fent) Megjegyzés: tocilizumab és más (6 vagy 1)interleukin-blokkolók: Valamennyi kínai, olasz és nagyon kevés belga tapasztalat (nem publikált) szerint a legkritikusabb betegeknek kedvező hatása lehet, akik állandó és leküzdhetetlen gyulladásban szenvednek hasonlóan a cytokin felszabadulási szindrómához (CRS). Pillanatnyilag azonban ezek a szerek csak klinikai kísérletekben vagy belga/nemzetközi kohort vizsgálatokban alkalmazhatók. Egyéni megítélés alapján kaphatják tartós gyulladásos betegeknek (pl. emelkedett IL-6, CRP, Ferritin, D-dimer) és ARDS, ami mechanikai lélegeztetést igényel bakteriális vagy másodlagos fertőzés/szepszis nélkül.</p>	<p>Remdesivir: pillanatnyilag nagyon korlátozott elérhetőség (nagy késések a szállításban) és a Gilead által kiadott szigorú kritériumok Március 24-i helyzet: a szer csak terhesek és gyermeke számára adható. Igénylés: https://rdvcu.gilead.com Megfelelési kritérium: ICU +PCR-rel igazolt SARS-CoV-2 + mechanikus lélegeztetés kizáró kritérium Bizonyított MOF inotropikus szer iránti igény kreatinin-clearance < 30ml/perc, dialízis vagy hemofiltráció transzamináz >5X ULN Tájékoztató: remdesivir az egyik szer a DisCoVeRY kutatásban Még csak korlátozott adat áll rendelkezésre a gyógyszerkölcsönhatásokról. A kockázat-hason becslést egyénileg kell elvégezni. Figyelni kell a remdesivir toxicitására vagy az együtt alkalmazott szer csökkenthetőségére. Ellenőrizze a remdesivir kölcsönhatásait a http://www.covid19-druginteractions (Liverpool) oldalon.</p>
--	--	---	---

4. Függelékek

1.függelék: Eljárások

Engedélyezés előtti gyógyszerhasználat sürgősségi esetekben (belga belső szabályozás)

Pillanatnyilag ez csak a súlyos tünetekkel rendelkező terhes nők és 18 év alatti gyermekek esetében alkalmazható.

Használata esetén jelenteni kell az umn@fagg-afmps.de oldalon és az etikai bizottságnak a létrehozandó oldalon keresztül. A jelentésnek a következőket kell tartalmazni:

- a bejelentő neve
- a kezelést végző orvos neve
- az orvos igazolása, hogy a betegjogoknak megfelelő tájékoztatás megtörtént
- a javallat/indikáció
- annak indoklása, hogy a megfelelő kezelés nélkül rövid időn belül bekövetkezett volna a beteg halála, vagy hogy a kezelés elmaradás nagyobb kockázattal járt volna, mint a kezelés. Kérjük, beszélje meg a javaslatokat a beteggel, valamint a korábban kapott kezeléseket is, a kezelés szükségességét, a haszon/kockázat egyensúlyát, valamint ennek a kezelésnek a sürgősségét.

Import

A klorokin base Hollandiából (A-CQ-100) vagy Franciaországból (Nivaquine) kerül behozatalra az orvos javaslata alapján a kórházi gyógyszerházon keresztül. A szer elérhetőségét a jövőben javítani kell.

Amennyiben gondja van a jelen útmutatóban javasolt egészségügyi termékek beszerzésével, kérjük lépjen kapcsolatba a coronashortages@fagg-afmps.de címen keresztül.

Irodalomjegyzék:

1. Liu Y, Yan L-M, Wan L, Xiang T-X, Le A, Liu J-M, *et al.* **Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19.** *The Lancet Infectious Diseases* 2020; **0**. doi:10.1016/S1473-3099(20)30232-2
2. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al.* **Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.** *Lancet* Published Online First: 11 March 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
3. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, *et al.* **Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease.** *mBio* 2018; **9**. doi:10.1128/mBio.00221-18
4. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, *et al.* **Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses.** *Sci Transl Med* 2017; **9**:eaal3653.
5. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, *et al.* **Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV.** *Nat Commun* 2020; **11**:222.
6. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Gotte M. **The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus.** *J Biol Chem* 2020; :jbc.AC120.013056.
7. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, *et al.* **Remdesivir and Chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro.** *Cell Research* 2020; :1-3.
8. Brown AJ, Won JJ, Graham RL, Dinnon KH, Sims AC, Feng JY, *et al.* **Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase.** *Antiviral Res* 2019; **169**:104541.
9. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, *et al.* **Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread.** *Virology Journal* 2005; **2**:69.
10. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. **In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine.** *Biochem Biophys Res Commun* 2004; **323**:264-268.
11. de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, *et al.* **Screening of an FDA-Approved Compound Library Identifies Four Small-Molecule Inhibitors of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Replication in Cell Culture.** *Antimicrob Agents Chemother* 2014; **58**:4875-4884.
12. Barnard DL, Day CW, Bailey K, Heiner M, Montgomery R, Lauridsen L, *et al.* **Evaluation of immunomodulators, interferons and known in vitro SARS-coV inhibitors for inhibition of SARS-coV replication in BALB/c mice.** *Antivir Chem Chemother* 2006; **17**:275-284.
13. multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for klorokine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. **[Expert consensus on klorokine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia].** *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020; **43**:E019.

14. Biot C, Daher W, Chavain N, Fandeur T, Khalife J, Dive D, *et al.* **Design and Synthesis of Hydroxyferroquine Derivatives with Antimalarial and Antiviral Activities.** *J Med Chem* 2006; **49**:2845-2849.
15. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, *et al.* **In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hidroksiklorokine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2).** *Clin Infect Dis* Published Online First: 9 March 2020. doi:10.1093/cid/ciaa237
16. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, *et al.* **Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial.** *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020; :105949.
17. Chen F, Chan KH, Jiang Y, Kao RYT, Lu HT, Fan KW, *et al.* **In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds.** *J Clin Virol* 2004; **31**:69-75.
18. Yamamoto N, Yang R, Yoshinaka Y, Amari S, Nakano T, Cinatl J, *et al.* **HIV protease inhibitor nelfinavir inhibits replication of SARS-associated coronavirus.** *Biochem Biophys Res Commun* 2004; **318**:719-725.
19. Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, Wong MML, Chan KH, Chan KS, *et al.* **Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings.** *Thorax* 2004; **59**:252-256.
20. Chan JFW, Chan K-H, Kao RYT, To KKW, Zheng B-J, Li CPY, *et al.* **Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus.** *Journal of Infection* 2013; **67**:606-616.
21. Chan JF-W, Yao Y, Yeung M-L, Deng W, Bao L, Jia L, *et al.* **Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon- β 1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset.** *J Infect Dis* 2015; **212**:1904-1913.
22. The Efficacy of Lopinavir Plus Ritonavir and Arbidol Against Novel Coronavirus Infection - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252885> (accessed 24 Mar2020).
23. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, *et al.* **A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19.** *N Engl J Med* 2020; :NEJMoa2001282.
24. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. **Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials.** *The Lancet* 2015; **385**:1729-1737.
25. Kamal MA, Gieschke R, Lemenuel-Diot A, Beauchemin CAA, Smith PF, Rayner CR. **A Drug-Disease Model Describing the Effect of Oseltamivir Neuraminidase Inhibition on Influenza Virus Progression.** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2015; **59**:5388-5395.
26. Organization WH. **Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020.** Published Online First: 2020.<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446> (accessed 16 Mar2020).
27. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. **Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury.** *Lancet* 2020; **395**:473-475.
28. Schwartz DA. **An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes.** *Arch Pathol Lab Med* Published Online First: 17 March 2020. doi:10.5858/arpa.2020-0901-SA
29. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, *et al.* **Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records.** *The Lancet* 2020; **395**:809-815.
30. Qiao J. **What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women?** *The Lancet* 2020; **395**:760-762.
31. CDC. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** Centers for Disease Control and Prevention. 2020.<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prepare/children.html> (accessed 24 Mar2020).

32. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, *et al.* **Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China.** *Pediatrics* 2020; :e20200702.

33. CDC. Coronavirus Disease (COVID-19) and Breastfeeding. Centers for Disease Control and Prevention. 2020. <https://www.cdc.gov/breastfeeding/breastfeeding-special-circumstances/maternal-or-infant-illnsesses/covid-19-and-breastfeeding.html> (accessed 24 Mar2020).