

Zalecenia diagnostyki i terapii zakażeń SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych z dnia 12 listopada 2021 roku

Aneks 1 do rekomendacji z 26 kwietnia 2021 roku

prof. dr hab. n. med. Robert Flisiak¹, prof. dr hab. n. med. Andrzej Horban^{2,3}, dr hab. n. med. Jerzy Jaroszewicz⁴, dr hab. n. med. Dorota Kozielowicz⁵, prof. dr hab. n. med. Agnieszka Mastalerz-Migas⁶, prof. dr hab. n. med. Radosław Owczuk⁷, prof. dr hab. n. med. Miłosz Parczewski⁸, prof. dr hab. n. med. Małgorzata Pawłowska⁵, prof. dr hab. n. med. Anna Piekarska⁹, prof. dr hab. n. med. Krzysztof Simon¹⁰, dr hab. n. med. Krzysztof Tomaszewicz¹¹, dr hab. n. med. Dorota Zarębska-Michaluk¹²

¹ Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

² Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Warszawie

³ Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie

⁴ Klinika Chorób Zakaźnych w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny

⁵ Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Wydział Lekarski Collegium Medicum, Uniwersytet im. Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy

⁶ Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

⁷ Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny w Gdańsku

⁸ Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Nabytych Niedoborów Odporności, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

⁹ Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

¹⁰ Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

¹¹ Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

¹² Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet im. Jana Kochanowskiego w Kielcach

Autor korespondujący: Prof. dr hab. Robert Flisiak, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok, Polska, tel: +48 85 7416921, robert.flisiak1@gmail.com

Ze względu na nowe wyniki badań oraz decyzje instytucji rejestrujących leki, oraz gromadzone doświadczenia własne, konieczne stało się dokonanie zmian w zaleceniach postępowania w zakażeniach SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, opublikowanych 26 kwietnia 2021¹. Wprowadzone zmiany dotyczą przede wszystkim leczenia podstawowego (tabela 1) i są konsekwencją szybkiego gromadzenia wiedzy o skuteczności rozważanych opcji terapeutycznych.

Tabela 1. Zalecane postępowanie farmakologiczne u dorosłych w poszczególnych stadiach klinicznych zakażenia SARS CoV 2, z uwzględnieniem leczenia podstawowego i wspomagającego.

Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania i ograniczeń stosowania zawarte są w charakterystykach produktów leczniczych (ChPL) dla UE/Polski. Do czasu uzyskania

rejestracji w UE i dostępności Polskiego ChPL w przypadku molnupirawiru celowe jest korzystanie z ChPL wydanego przez MHRA (UK), a w przypadku kasiriwimabu/ imdewimabu z autoryzacji FDA (USA).

Stadium choroby	Leczenie podstawowe	Leczenie wspomagające
<p>1 – stadium skapoobjawowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • SpO₂ ≥94% nie wymaga hospitalizacji 	<p>Rozpoczęcie terapii przeciwwirusowej zalecane jest do 5 doby od wystąpienia objawów, ze szczególnym uwzględnieniem chorych z ryzykiem ciężkiego przebiegu * i pod warunkiem bezpośredniego nadzoru lekarskiego podczas kwalifikacji i monitorowania leczenia. Leki te nie powinny być stosowane u kobiet w ciąży i karmiących.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Molnupirawir stosowany doustnie 2 × dz. 800 mg przez 5 dni⁸ lub • Kasiriwimab/Imdewimab stosowany dożylnie lub podskórnie w pojedynczej dawce 1200 mg (600/600 mg)⁹. 	<ul style="list-style-type: none"> • Budezonid wziewnie w dawce 2 x 800 µg dziennie¹, • leki przeciwgorączkowe (paracetamol, ibuprofen itd.), • spoczynek, • nawodnienie doustne, • heparyna drobnocząsteczkowa u pacjentów przewlekle leżących, • leki przeciwkaszlowe w przypadku uporczywego kaszlu, • glikokortykosteroidy stosowane ogólnoustrojowo są przeciwwskazane, • antybiotyki i leki przeciwgrypowe są przeciwwskazane, o ile nie stwierdza się koinfekcji bakteryjnej lub współistniejącej grypy, • kontrola saturacji tlenowej – stosowanie systemu alarmowania zdalnego Pulsocare (z wykorzystaniem pulsoksymetrów).
<p>2 – stadium pełnoobjawowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • SpO₂ <94% • zwykle 1. tydz. choroby • wymaga hospitalizacji 	<p>Rozpoczęcie terapii przeciwwirusowej każdym z poniższych leków zalecane jest do 5 doby od wystąpienia objawów.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesiwir stosowany dożylnie 1 × dz. przez 5 dni, dawka nasycająca 1. dnia: 200 mg, potem dawka podtrzymująca: 100 mg przez 4 dni. <p>Przeciwwskazany u chorych z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - eGFR < 30 ml/min. 	<ul style="list-style-type: none"> • heparyna drobnocząsteczkowa w dawkach profilaktycznych lub terapeutycznych, • deksametazon do rozważenia, ale tylko u pacjentów otrzymujących leki przeciwwirusowe i tlenoterapię, <i>p.o.</i> lub <i>i.v.</i> 4-8 mg/d; nie powinien być stosowany w 1 tyg. choroby jeśli nie stosuje się leków przeciwwirusowych, • antybiotykoterapia

	<p>- aktywnością ALT ≥ 5-krotność górnej granicy normy¹⁰. lub</p> <ul style="list-style-type: none"> • Molnupirawir stosowany doustnie 2 × dz. 800 mg przez 5 dni⁸. lub • Kasirivimab/Imdewimab stosowany dożylnie lub podskórnie w pojedynczej dawce 1200 mg (600/600 mg)⁹. 	<p>w przypadku wtórnych zakażeń bakteryjnych,</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie objawowe, • tlenoterapia, • nawodnienie doustne lub dożylnie.
<p>3 – stadium z niewydolnością oddechową (burza cytokinowa)</p> <ul style="list-style-type: none"> • SpO₂ <90% • zwykle 2. tydz. choroby • wymaga hospitalizacji 	<ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumab (u osób ze stężeniem IL 6 >100 pg/ml) w pojedynczym wlewie dożylnym 800 mg jeżeli masa ciała (m.c.) >90 kg; 600 mg przy m.c. 65-90 kg; 400 mg przy m.c. 40-65 kg i 8 mg/kg przy m.c. ≤40 kg. W przypadku braku poprawy druga dawka może być powtórzona po 8–24 godz. Przeciwwskazany u chorych z: - bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochłonnych <2000/μl. - aktywną gruźlicą¹¹. lub • Baricytynib doustnie 4 mg dziennie do końca hospitalizacji, ale nie dłużej niż 14 dni, zalecany zwłaszcza u chorych wymagających tlenoterapii wysokoprzepływowej. Brak dowodów na korzyści ze stosowania z tocilizumabem. Przeciwwskazany u chorych z: - eGFR <30 ml/min, dawka zredukowana do 2 mg dziennie u chorych z eGFR 30-60 ml/min i >75 lat. - zagrożeniem zakrzepicą 	<ul style="list-style-type: none"> • heparyna drobnocząsteczkowa w dawkach profilaktycznych lub terapeutycznych, • antybiotykoterapia w przypadku wtórnych zakażeń bakteryjnych, • leczenie objawowe, • tlenoterapia nisko-/wysokoprzepływowa, • nawodnienie dożylnie.

	<p>i zatorowością. - aktywną gruźlicą¹². i/lub • Fosforan deksametazonu podawany dożylnie w dawce dziennej 6-8 mg** przez 7-10 dni.</p>	
<p>Stadium 4: zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) • jak dotąd - brak w pełni skutecznych metod farmakoterapii, • konieczność stosowania wentylacji mechanicznej płuc, • konieczność leczenia na oddziale anestezjologii i intensywnej terapii.</p>	<p>• Fosforan deksametazonu podawany <i>i.v.</i> w dawce dziennej 6-8 mg** przez 7- 10 dni. Jeśli deksametazon nie jest dostępny, można podawać inne glikokortykoidy w równoważnych dawkach, np.: - hydrokortyzon <i>i.v.</i>, 3 x 50 mg - metylprednizolon <i>i.v.</i> 4 x 10 mg - prednizon 1 x 40 mg <i>p.o.</i> i/lub • Tocilizumab w połączeniu z deksametazonem może być podawany chorym wymagającym wentylacji mechanicznej płuc. Należy podać go jak najwcześniej, w pierwszej dobie wentylacji. Przeciwwskazany u chorych z: - bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochłonnych <2000/μl. - aktywną gruźlicą¹¹.</p>	<p>• tlenoterapia wysokoprzepływową, • wentylacja nieinwazyjna, • wentylacja inwazyjna, • pozaustrojowa żyłno-żylna przezbłonowa oksygenacja (VV ECMO) u wybranych chorych, • heparyna drobnocząsteczkowa w dawkach profilaktycznych lub leczniczych w zależności od sytuacji klinicznej, • zdecydowanie nie zaleca się empirycznej antybiotykoterapii o ile nie ma cech zakażenia bakteryjnego.</p>

* wiek >60 lat, otyłość, cukrzyca, choroba nowotworowa, przewlekła niewydolność krążenia, przewlekła niewydolność oddechowa, przewlekła niewydolność nerek, niedobory odporności, immunosupresja.

** zgodnie z informacją producenta, 6 lub 8 mg/ml fosforanu deksametazonu zawarte w dostępnych roztworach do iniekcji odpowiada 4.95 lub 6.6 mg/ml deksametazonu.

Wyniki kolejnych badań uzasadniają stosowanie w 1 i 2 stadium choroby molnupirawiru lub kasirawimabu/imdewimabu, a w stadium 3 baricytynibu²⁻⁵. Zaprzesano natomiast rekomendowania osocza ozdrowieńców ze względu na negatywne wyniki badań^{6,7}. Ze względu na brak dowodów naukowych na skuteczność podtrzymano nie rekomendowanie do stosowania w COVID-19 leków takich jak: lopinawir/rytonawir, chlorochina, hydrochlorochina, azytromycyna, fawipirawir, amantadyna, oseltamiwir czy iwermektyna.

Piśmiennictwo

1. Flisiak R, Horban A, Jaroszewicz J, Kozielowicz D, Mastalerz-Migas A, Owczuk R, Parczewski M, Pawłowska M, Piekarska A, Simon K, Tomasiewicz K, Zarębska-Michaluk D. Management of SARS-CoV-2 infection: recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists as of April 26, 2021. *Pol Arch Intern Med* 2021; 131 (5): 487-496, doi:10.20452/pamw.1597
2. Mahase E. Covid-19: Molnupiravir reduces risk of hospital admission or death by 50% in patients at risk, MSD reports. *BMJ*. 2021 Oct 4;375:n2422. doi: 10.1136/bmj.n2422.
3. Fischer W, Eron JJ, Holman W, Cohen MS, Fang L, Szewczyk LJ, Sheahan TP, Baric R, Mollan KR, Wolfe CR, Duke ER, Azizad MM, Borroto-Esoda K, Wohl DA, Loftis AJ, Alabanza P, Lipansky F, Painter WP. Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19. medRxiv [Preprint]. 2021 Jun 17:2021.06.17.21258639. doi: 10.1101/2021.06.17.21258639.
4. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, Piruzeli MLB, Goldman JD, Alatorre-Alexander J, de Cassia Pellegrini R, Estrada V, Som M, Cardoso A, Chakladar S, Crowe B, Reis P, Zhang X, Adams DH, Ely EW; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Aug 31:S2213-2600(21)00331-3. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00331-3. Epub ahead of print.
5. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, Xiao J, Hooper AT, Hamilton JD, Musser BJ, Rofail D, Hussein M, Im J, Atmodjo DY, Perry C, Pan C, Mahmood A, Hosain R, Davis JD, Turner KC, Baum A, Kyratsous CA, Kim Y, Cook A, Kampman W, Roque-Guerrero L, Acloque G, Aazami H, Cannon K, Simón-Campos JA, Bocchini JA, Kowal B, DiCioccio AT, Soo Y, Geba GP, Stahl N, Lipsich L, Braunstein N, Herman G, Yancopoulos GD; Trial Investigators. REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Sep 29:NEJMoa2108163. doi: 10.1056/NEJMoa2108163. Epub ahead of print.
6. Snow TAC, Saleem N, Ambler G, Nastouli E, McCoy LE, Singer M, Arulkumaran N. Convalescent plasma for COVID-19: a meta-analysis, trial sequential analysis, and meta-regression. *Br J Anaesth*. 2021 Aug 30:S0007-0912(21)00546-8. doi: 10.1016/j.bja.2021.07.033. Epub ahead of print.
7. Janiaud P, Axfors C, Schmitt AM, Gloy V, Ebrahimi F, Hepprich M, Smith ER, Haber NA, Khanna N, Moher D, Goodman SN, Ioannidis JPA, Hemkens LG. Association of Convalescent Plasma Treatment With Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2021 Mar 23;325(12):1185-1195. doi: 10.1001/jama.2021.2747.
8. Lagevrio - Summary of Product Characteristics, <https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-lagevrio-molnupiravir/summary-of-product-characteristics-for-lagevrio>
9. FDA authorizes REGEN-COV monoclonal antibody therapy for post-exposure prophylaxis (prevention) for COVID-19, <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-authorizes-regen-cov-monoclonal-antibody-therapy-post-exposure-prophylaxis-prevention-covid-19>
10. Veklury – charakterystyka produktu leczniczego, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_pl.pdf
11. RoActemra – charakterystyka produktu leczniczego, <https://www.roche.pl/content/dam/rochexx/roche->

pl/roche_poland_rwd/pl_PL/documents/SmPC/roactemra_koncentrat.pdf

12. Olumiant - charakterystyka produktu

leczniczego, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_pl.pdf