

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

(Αναθεώρηση 14-2-2022)

Εισαγωγικό Σημείωμα

Το παρόν κείμενο της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων και της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας αποτελεί αναθεώρηση του Θεραπευτικού Αλγόριθμου που αναρτήθηκε την 23-12-2021. Η αναθεώρηση είναι προσαρμοσμένη στα νέα επιδημιολογικά δεδομένα και συγκεκριμένα την επικράτηση της παραλλαγής B.1.1.529 (Όμικρον) του ιού SARS-CoV-2 σε όλες τις περιοχές της Ελλάδας. Όσον αφορά την πρώιμη θεραπεία σε εξω-νοσοκομειακούς ασθενείς με ήπια/μέτρια νόσο και παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νόσο, τα μονοκλωνικά αντισώματα **casirivimab/imdevimab** και **regdanvimab** αφαιρέθηκαν από τον αλγόριθμο διότι δεν δρουν στην παραλλαγή Όμικρον. Η **Βουδεσονίδα** αφαιρέθηκε από τον αλγόριθμο διότι οι αρχικές μελέτες δεν επιβεβαιώθηκαν από νεότερες και δεν υπάρχει αίτημα έγκρισης στον EMA. Από τα καινοτόμα αντι-ϊικά φάρμακα η **Νιρματρελβίρη / Ριτοναβίρη** έλαβε έγκριση από τον EMA και αναμένεται να γίνει σύντομα διαθέσιμη και η **Μολνουπιραβίρη** είναι ήδη διαθέσιμη, αλλά με προσωρινή σύσταση μέχρι εγκρίσεως του αιτήματος για πλήρη άδεια. Τέλος εισάγεται η έννοια της προφυλακτικής αγωγή πριν την έκθεση, δηλαδή χορήγηση του συνδυασμού των μονοκλωνικών αντισωμάτων **tixagevimab / cilgavimab**, σε ασθενείς οι οποίοι ΔΕΝ έχουν τρέχουσα λοίμωξη από τον SARS-CoV-2 και ΔΕΝ έχουν γνωστή, πρόσφατη έκθεση στον SARS-CoV-2, αλλά έχουν σοβαρή ανοσοκαταστολή, που δεν τους επιτρέπει να αναπτύξουν ανοσιακή απάντηση στον εμβολιασμό ή δεν μπορούν να εμβολιαστούν για ιατρικούς λόγους (προσωρινή σύσταση μέχρι εγκρίσεως του αιτήματος για πλήρη άδεια από τον EMA).

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

(Αναθεώρηση 14-2-2022)

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 ¹ για σοβαρή νόσο ²	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. <u>Επί ενδείξεων</u> Χορηγούνται αντιβιοτικά³ επί κλινικών, απεικονιστικών ή εργαστηριακών ενδείξεων συλλοίμωξης με βακτηριακή πνευμονία, σύμφωνα με τις οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων για την πνευμονία της κοινότητας
Εξω-νοσοκομειακός ασθενής με ήπια προς μέτρια νόσο (κορεσμός οξυγόνου >94% σε αέρα δωματίου), που <u>έχει</u> παράγοντες κινδύνου ¹ για σοβαρή νόσο ² (Βλ. Παράρτημα 1)	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. <u>Επί ενδείξεων</u> Χορηγούνται αντιβιοτικά³ επί κλινικών, απεικονιστικών ή εργαστηριακών ενδείξεων συλλοίμωξης με βακτηριακή πνευμονία, σύμφωνα με τις οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων για την πνευμονία της κοινότητας Πρώιμη θεραπεία για την αποφυγή της προόδου σε σοβαρή νόσο⁴ <i>Υπάρχουν οι παρακάτω επιλογές</i> • Μολνιπιραβίρη⁵ από του στόματος (Προσωρινή σύσταση. Εκκρεμεί αίτημα για έγκριση από τον EMA) • Νιρματρελβίρη / Ριτοναβίρη⁶ από του στόματος • Ρεμδεσιβίρη⁷ IV για 3 ημέρες • Μονοκλωνικά αντισώματα Τις πρώτες 5 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων ή την θετικοποίηση του τεστ (αντιγονικό ή μοριακό) χορηγείται: ○ Sotrovimab⁸
Εξω-νοσοκομειακός ασθενής με ήπια προς μέτρια νόσο (κορεσμός οξυγόνου >94% σε αέρα δωματίου), είτε <u>έχει</u> είτε <u>δεν έχει</u> παράγοντες κινδύνου ¹ για σοβαρή νόσο ²	<u>ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ να χορηγούνται τα παρακάτω σκευάσματα σε ασθενείς με COVID-19 που δεν νοσηλεύονται</u> • 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 φάρμακα⁹ • Χλωροκίνη / Υδροχλωροκίνη • Κολχικίνη

Εξω-νοσοκομειακός ασθενής με ή χωρίς παράγοντες κινδύνου	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.
Εξω-νοσοκομειακός ασθενής χωρίς τρέχουσα λοίμωξη από τον SARS-CoV-2 και χωρίς γνωστή, πρόσφατη έκθεση στον SARS-CoV-2, αλλά με σοβαρή ανοσοκαταστολή, που δεν του επιτρέπει να αναπτύξει ανοσιακή απάντηση στον εμβολιασμό ή δεν μπορεί να εμβολιαστεί για ιατρικούς λόγους (Βλ. Παράρτημα 2)	Προφυλακτική αγωγή πριν την έκθεση στον SARS-CoV-2 • tixagevimab / cilgavimab¹⁰ ενδομυϊκά εφάπαξ. (Προσωρινή σύσταση. Εκκρεμεί αίτημα για έγκριση από τον EMA)

ΥΠΟΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ

¹ **Παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νόσο:** άτομα ηλικίας > 65, παχυσαρκία (BMI>35), ανοσοκαταστολή, αιμοκάθαρση, χρόνια καρδιοπάθεια, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, διαβήτης, αιμοσφαιρινοπάθειες, εγκυμοσύνη 3^{ου} τριμήνου. Ο μη εμβολιασμός ή διάστημα > 6 μηνών από τον εμβολιασμό, χωρίς ενισχυτική δόση, 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 ταχώς 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).

³ 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-λοιμώξης με κοινά παθογόνα κατά την εισαγωγή ασθενών με COVID-19 είναι μικρότερη του 10%. Πρέπει να αποφεύγεται η υπερκατανάλωση αντιβιοτικών.

⁴ Η **πρώιμη θεραπεία** με φαρμακευτικούς παράγοντες χορηγείται σε ασθενείς που δεν χρήζουν νοσηλεία, και έχουν παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νόσο¹. Η πρώιμη 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 πρώιμης θεραπείας, ο θεράπων ιατρός μπορεί να επιλέξει την ολοκλήρωση του σχήματος με nirmatrelvir / ritonavir, remdesivir, ή molnupiravir. Η πρώιμη θεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε νοσηλεύμενους 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.

⁵ Δοσολογικό σχήμα : Caps **Molnupiravir (Lagevrio)** 800 mg X2 από του στόματος, για 5 ημέρες. Έναρξη της αγωγής εντός 5 ημερών από την εισβολή των συμπτωμάτων της COVID-19 ή την θετικοποίηση του τεστ (αντιγονικό ή μοριακό). Δεν χορηγείται σε εγκυμονούσες γυναίκες ή γυναίκες που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη. Προτείνεται **αντισύλληψη στην περίοδο της θεραπείας και 4 ημέρες μετά την λήξη της θεραπείας**. Οι άνδρες που είναι σεξουαλικά ενεργοί με γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν **αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση** της μολνουπιραβίρης. Χορηγείται μόνο σε άτομα ηλικίας ≥ 18 ετών.

⁶ 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.

⁷Η **ρεμδεσιβίρη (Veklury)** 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. Η συνολική διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να είναι 3 ημέρες.

⁸Το δοσολογικό σχήμα του **sotrovimab (Xevudy)** είναι 500 mg IV εφάπαξ. (Δεν είναι ακόμα διαθέσιμο)

⁹Εάν 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.

¹⁰Δοσολογικό σχήμα : 150 mg **tixagevimab** και 150 mg **cilgavimab (Evuseld)** χορηγούνται ενδομυϊκά, σε δύο ξεχωριστές, διαδοχικές ενδομυϊκές ενέσεις.

*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 προτεραιοποίησης της χορήγησης πρώιμης θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα, μολνουπιραβίρη, νιρματρελβίρη / ριτοναβίρη, ρεμδεσιβίρη

Οι ασθενείς που μπορεί να είναι κατάλληλοι για πρώιμη θεραπεία, είναι ενήλικες εξωτερικοί ασθενείς, έχουν βρεθεί θετικοί στον COVID-19, με την εμφάνιση ήπιων έως μέτριων συμπτωμάτων του COVID-19 τις τελευταίες 5 ημέρες, με σοβαρό κίνδυνο επιβάρυνσης της κατάστασής τους, με τους ακόλουθους παράγοντες υψηλού κινδύνου:

Νοσήματα υψηλού κινδύνου		ICD 10
Μεταμόσχευση	Μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων ή αιμοποιητικών κυττάρων	Z94, T86
	Άτομα σε λίστα αναμονής για μεταμόσχευση οργάνου	
Νεφρική ανεπάρκεια	Υποβολή σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση	N18, N19, Y84.1
	Κυστική Ίνωση	E84
Καρκίνος υπό αγωγή	Καρκίνος συμπαγούς οργάνου σε άτομα που υποβάλλονται σε θεραπεία (χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, ανοσοθεραπεία ή άλλη θεραπεία)*	C00 ως 97 (εκτός αιματολογικού καρκίνου)
	Αιματολογικές κακοήθειες το τελευταίο έτος**	D37 ως D48
		C81 ως C86, C88
		C90 ως C95
Πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες & 2-παθείς λόγω θεραπείας με Β-ειδικούς παράγοντες π.χ. Rituximab		D80-D84
HIV με CD4<200 κύτταρα/μL		
Εγκυμοσύνη τρίτου τριμήνου		Z32.1
Επί επιδημικών εξάρσεων σε μονάδες φροντίδας ηλικιωμένων		
*Άτομα που υποβάλλονται σε θεραπεία για καρκίνο από 1/11/2020		
**Άτομα που έχουν διαγνωσθεί με αιματολογικό καρκίνο από 1/11/2020		

Πρόσθετα κριτήρια είναι νοσήματα και καταστάσεις που οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο για σοβαρή νόσο όπως:

- Ηλικία ≥ 65 ετών
- BMI ≥ 35
- Χρόνια νεφρική νόσος
- Χρόνια Αναπνευστική ανεπάρκεια υπό οξυγονοθεραπεία
- Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση
- Διαβήτης υπό θεραπεία
- Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια (NYHA $\geq$ Class II)

- Χρόνια ηπατική νόσος
- Καρδιαγγειακή νόσος
- Αρτηριακή Υπέρταση υπό θεραπεία
- Εγκυμοσύνη 2^{ου} τριμήνου (με την εξαίρεση της μολνουπιραβίρης)
- Θαλασσαιμία - Δρεπανοκυτταρική αναιμία».

Ο μη-εμβολιασμός αυξάνει επιπλέον τον κίνδυνο που επιφέρουν οι επιμέρους παράγοντες κινδύνου.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2.

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

- Ενεργή θεραπεία για συμπαγείς όγκους ή αιματολογικές κακοήθειες, ιδιαίτερα ΧΛΛ, πολλαπλούν μυέλωμα.
- Μεταμοσχευμένοι ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή
- Θεραπεία με chimeric antigen receptor (CAR)-T-cell ή αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (εντός των 2 προηγούμενων ετών)
- Πρωτοπαθής ανοσοανεπάρκεια π.χ. σύνδρομα DiGeorge, Wiskott-Aldrich
- HIV λοίμωξη με CD4 cell <200/mm³
- Ενεργός θεραπεία με κορτικοειδή (≥ 20 mg πρεδνιζόνης ημερησίως για ≥ 2 εβδομάδες) αλκυλιούντες παράγοντες, αντιμεταβολίτες, αντι-tumor-necrosis (TNF) παράγοντες, παράγοντες που προκαλούν αφανισμό των Β λεμφοκυττάρων (π.χ. rituximab) και άλλα ισχυρά ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.