

Igazolt COVID-19 fertőzött felnőttek kezelésének alapjai

Összeállította: Lakatos Botond, Szabó Bálint, Gopcsa László, Bobek Ilona, Reményi Péter, Sinkó János, Szlávik János, Vályi-Nagy István (2021.03.31.)

1. BEVEZETÉS, ÁLTALÁNOS MEGFONTOLÁSOK

AZ ANTIVIRÁLIS TERÁPIA ALAPELVEI: COVID-19-ben jelenleg a remdesivir rendelkezik európai törzskönyvvel, minden más antivirális terápia az experimentális, indikáción túli (*off-label*) gyógyszeralkalmazás körébe tartozik. Jelen útmutatóban feltüntetett terápiákat emiatt – megfelelő betegtájékoztatót követően – lehetőség szerint, de nem kizárólagosan a betegek klinikai vizsgálatokba történő bevonása mellett javasolható adni. Az antivirális készítmények alkalmazása *in vitro* adatokon, állatmodellek eredményein, klinikai megfigyeléseken és intervencionális vizsgálatokon, valamint az elérhető nemzetközi ajánlások szakmai konszenzusain alapulnak.

AZ ANTIBAKTERÁLIS TERÁPIA ALAPELVEI: Kritikus COVID-19-ben szenvedő betegek szekunder bakteriális infekciók vonatkozásában magas rizikójúak (40-60%), körükben leggyakrabban gépi lélegeztetéssel összefüggő pneumonia, valamint kanül-asszociált véraminfeekció léphet fel. A klinikailag akután instabillá váló, szepszis betegek körében emiatt a mikrobiológiai vizsgálatok levételét követően empirikus antibakteriális terápia indítandó. Az empirikus antibakteriális terápia optimális megválasztásában a beteg ismert komorbiditásai (beleértve az immunszupprimált állapotokat), zajló klinikumának súlyossága, a feltételezett fertőzési forrás, a beteg dokumentált kolonizációja és antimikrobiális előkezeltsége, valamint a kórházi környezetet ismertén kolonizáló patogének lokális rezisztenciaviszonyai nyújthatnak segítséget. Önmagában az intenzív osztályos ellátás, vagy az intenzív osztályra történő át- vagy felvétel nem képezi antibiotikum indításának indikációját. Nem kritikus, de súlyos COVID-19 betegek körében alsó légúti bakteriális infekció rizikója alacsony, körükben így rutinszerűen empirikus antibiotikumterápia indítása nem javasolt. A nem kritikus, nem súlyos COVID-19 miatt ellátásra kerülő betegek körében alsó légúti bakteriális infekció fellépte valószínűtlen, körükben rutinszerűen empirikus antibiotikumterápia indítása nem javasolt. Rutinszerű antibiotikumprofilaxis alkalmazásának a COVID-19 ellátásában nincs helye (súlyosságtól függetlenül).

AZ ANTIFUNGÁLIS TERÁPIA ALAPELVEI: Kritikus COVID-19 betegek körében a candidaemia, és az invazív tüdőaspergillosis rizikója nem alacsony. Ezen betegek körében megfelelő antifungális stratégia kialakítása ajánlott, különösképpen, ha a beteg invazív gombainfekcióra hajlamosító egyéb rizikófaktorokkal terhelt. Nem kritikus állapotú COVID-19 betegek körében az invazív gombainfekciók rizikója nem jelentős, kivéve ha egyéb kockázati tényezőkkel is terhelték.

A SÚLYOS ÉS KRITIKUS ÁLLAPOTÚ, TARTÓSAN HOSPITALIZÁLT BETEGEK SZEKUNDER INFEKCIÓKRA (BAKTERIÁLIS- ÉS GOMBAFERTŐZÉSEK) HAJLAMOSAK. ELLÁTÁSUK ÉS KÖVETÉSÜK HELYI STRATÉGIA KIDOLGOZÁSÁT IGÉNYLI, MELYNEK SZERVEZÉSÉBEN, VALAMINT AZ ESETEK ELLÁTÁSÁBAN INFEKTOLÓGUS SZAKORVOSNAK RÉSZT KELL VENNIE.

2. IGAZOLT COVID-19 FERTŐZÖTT FELNŐTT 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. Sock 5. Intenzív osztályos ellátást igénylő bármely szervi elégtelenség

Súlyos COVID-19

Súlyos COVID-19-et előrejelző igazolt és valószínűsíthető rizikófaktorok:

1. Életkor > 65 év, szociális intézmény lakója
2. Kardiovaszkuláris betegségek (különösképpen krónikus szívelégtelenség), hypertonia, cerebrovaszkuláris betegségek
3. Immunszupprimált állapot¹, beleértve a hematológiai és onkológiai betegségeket is
4. Obezitás (BMI≥30 kg/m²), várandósság

5. Diabetes mellitus, dohányzás
6. Tüdőbetegségek: COPD, cisztás fibrózis, tüdőfibrózis, súlyos asthma
7. Krónikus vese- és májbetegségek
8. Demencia, neurodegeneratív megbetegedések, Down-szindróma

A súlyos COVID-19 komplikációja lehet (akár ezek közül több is / átfedésben is kialakulhat egy betegben):

1. Akut légzési elégtelenség, beleértve az ARDS-t is
2. Hemodinamikai dekompenzációval járó akut myocarditis vagy myocardiumsérülés
3. Thrombemboliás szövődmények (artériás, mikrocirkulációs és vénás oldalon egyaránt)
4. Központi idegrendszeri komplikációk (különösképpen encephalopathia)
5. Citokinvihar szindróma

Citokinvihar szindróma (cytokine release syndrome, CRS): bizonyos, súlyos COVID-19-ben szenvedő betegek körében ún. citokinvihar szindróma léphet fel. Ennek patofiziológiai alapját a diszregulált szervezeti immunválasz és hiperinflammáció okozta sokszervi elégtelenség jelenti, mely ellátás nélkül rövid távon halálhoz vezet. COVID-19-ben típusosan az első tünetes naptól számított 6-10. nap között lehet számítani citokinvihar szindrómára. A citokinvihar szindróma diagnózisa KLINIKAI és BIOKÉMIAI kritériumok teljesülése esetén állítható fel:

KLINIKAI kritériumok (legalább egy teljesülése esetén):

1. Perzisztáló lázas állapot (3. napja $\geq 38^{\circ}\text{C}$), melybe beleszámít a beteg extrahospitális időszakában lázzal töltött napok száma is
2. Stagnáló vagy progresszíven romló hypoxaemia (beleértve az O₂-szupportációs igény növekedését is), manifeszt dyspnoe meglététől függetlenül
3. Sokszervi elégtelenség jelei (pl. ARDS, hypotensio-tachycardia, akut máj- vesekárosodás, cytopeniák, coagulopathia, delírium, hányás-hasmenés, stb.)

BIOKÉMIAI kritériumok (legalább egy teljesülése esetén):

1. Serum IL-6 ≥ 3 x a normálérték felső határa
2. Serum ferritin >600 ug/l
3. Serum LDH a normálérték felső határa felett
4. Emelkedett D-dimer (>1000 ng/l)
5. Serum CRP >75 mg/dl

¹ Bármelyik fennállása esetén: congenitalis immundeficiencia, asplenia, kontrollálatlan HIV fertőzés, szolid szerv- vagy hematopoetikus őssejt-transzplantációt követő immunszupprimált állapot, immun-kemoterápia vagy immunszuppresszív terápia 6 hónapon belül aktív onkohematológiai malignitás miatt, szisztémás szteroidhasználat (≥ 20 mg/nap prednizonon vagy ekvivalens szteroid használata ≥ 2 héten át), szisztémás autoimmun betegség, végstádiumú vese- vagy májbetegség, májcirrhosis, krónikus alkoholizmus

3. IGAZOLT COVID-19 FERTŐZÖTT FELNŐTT BETEGEK RIZIKÓADAPTÁLT TERÁPIÁJA

SÚLYOSSÁGI KLASSZIFIKÁCIÓ	ANTIVIRÁLIS TERÁPIA	ANTITEST- ÉS REKONVALESZCENS 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[±] etesevimab⁵, Casirivimab/imdevimab⁶	Nem javasolt	Nem javasolt
Középsúlyos	Ambuláns keretek között: favipiravir ¹ Kórházi körülmények között: remdesivir ²	Rekonvaleszcens plazmaterápia Korai időszakban, kórházi körülmények között, rizikófaktoral rendelkező betegek számára javasolható	dexametazon ³ oxigénigény esetén	Citokinvihar szindróma⁸ fennállása esetén
Súlyos	remdesivir ²	Rekonvaleszcens plazmaterápia Immunszupprimált, vagy elhúzóó viraemiával járó COVID-19 betegek számára javasolható ⁷	dexametazon ³	Citokinvihar szindróma⁸ fennállása esetén
Kritikus állapotú	remdesivir ² (alkalmazása ebben a betegcsoportban bizonyítékokkal kevésbé jól alátámasztott)	Rekonvaleszcens plazmaterápia Immunszupprimált, vagy elhúzóó viraemiával járó COVID-19 betegek számára megfontolható ⁷	dexametazon ³	Citokinvihar szindróma⁸ fennállása esetén

¹ **Favipiravir:** hatékonyságára vonatkozóan a klinikai eredmények ellentmondásosak, súlyos állapotban adagolását támogató klinikai evidenciák nem állnak rendelkezésre.

² **Remdesivir:** hatékonyságára vonatkozóan a rendelkezésre álló klinikai adatok biztatóak. Remdesivir állatkísérletekben nem mutatott magzati fejlődésre gyakorolt káros hatást. A jelenleg rendelkezésre álló klinikai adatok (publikált compassionate use adagolás, esetsorozatok) magas gyógyulási arányról és alacsony súlyos nem kívánatos esemény (SAE) előfordulási gyakoriságról számolnak be. Adagolása a 2.-3. trimeszterben lévő terhesek esetén individuálisan, kockázat/haszon mérlegelésével javasolható.

Veseelégtelenségben (30 ml/min≤GFR alatt) a sürgősségi törzskönyvet megalapozó klinikai vizsgálatokban nem alkalmazták a gyógyszert, a sulfobutylether-β-cyclodextrin (SBECD) vivőanyag vesére gyakorolt potenciális toxicitása miatt. Újabb, nem erős evidenciájú klinikai eredmények arra utalnak, hogy egyedi mérlegelés alapján a várható előnyök meghaladhatják a potenciális kockázatot az alacsony SBECD koncentráció és a rövid terápiás időtartam miatt veseelégtelenség esetén, míg vesepótló kezelésben részesülő betegeknél a potenciálisan toxikus vivőanyag eltávolításra kerül az eljárás során.

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

⁴ Biológiai terápia: az elérhető irodalmi evidenciák alapján a **tocilizumab** preferálandó, ennek alternatívája lehet a **baricitinib**. Tocilizumab hatékonyságának vonatkozásában evidenciával rendelkezünk stagnáló vagy progresszív hypoxaemia±láz, és a citokinviarra jellemző emelkedett gyulladós 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 citokinviarban a tocilizumab alternatívájaként szolgálhat. **Ruxolitinib** alkalmazásával kapcsolatban jelenleg megfelelő bizonyítékok nem állnak rendelkezésre.

⁵ Bamlanivimab±etesevimab 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 kóktél javasolható, egyszeri infúzióban, hospitalizációt és oxigénterápiát nem igénylő súlyos lefolyásra hajlamosító rizikóval rendelkező betegek számára (ezek listáját 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 felvételtkor 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 (pl. 2x2 E plazma adása két konzekutív napon).

⁸ A diagnosztika alapjait ld. korábban.

A jelenleg elérhető irodalmi adatok, illetve nemzetközi ajánlások alapján COVID-19 kezelésére NEM JAVASOLT terápiák: chloroquin, hydroxychloroquin, lopinavir/ritonavir, azithromycin, doxycyclin, ivermectin.

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, szükség esetén 10 napig
Remdesivir	iv. 1x200 mg telítés, majd 1x100 mg 2-5. napokon, lassú klinikai javulás esetén 10 napig kitolható
Tocilizumab	iv. 8 mg/kg (max. 800 mg), klinikai javulás elmaradása esetén 1x ismételtető 24 órán belül
Bamlanivimab±etesevimab	iv. 700 mg bamlanivimab ± 1400mg etesevimab egyszeri adagolás (>60 perc alatt)

Baricitinib	po . 1x4 mg, 7-28 napon át, klinikai állapottól függően
Casirivimab/imdevimab	iv. 1200/1200 mg egyszeri adagolás (>60 perc alatt)

ANTIVIRÁLIS ÉS P. JIROVECI PROFILAXIS: Tirozin-kináz gátló terápiákban részesülő betegek körében az európai javaslatot, a betegbiztonságot és szakértői véleményeket is szem előtt tartva acyclovir- és co-trimoxazol profilaxis javasolható, a terápia első napjától annak komplettálását követő minimum 1 hónapig: acyclovir po. 1x400 mg; co-trimoxazol 400/80 mg po. 2x1 tbl. másnaponta (az alternáló napokon folsav po. 15 mg).

KRÓNIKUS VÍRUSBETEGSÉGEK SZŰRÉSE: valamennyi biológiai terápia bevezetése előtt HBV (vizsgálatok: HBsAg ÉS a-HBc IgG), HCV (HCV IgG) és HIV (HIV1,2 Ag + IgG) irányú szűrővizsgálat, és bármely pozitivitása esetén infektológiai konzílium kötelező. Krónikus vagy korábban lezajlott HBV fertőzés esetén antivirális profilaxis bevezetése javasolható (entecavir vagy tenofovir) a HBV PCR státusztól függetlenül.

TOVÁBBI ÁLTALÁNOS MEGÁLLAPÍTÁSOK:

- Antivirális és biológiai terápiát, valamint rekonvaleszcens plazmaterápiát – megfelelő betegtájékoztatást követően – lehetőség szerint, de nem kizárólagosan a betegek klinikai vizsgálatba történő bevonása mellett javasolható adni.
- Gyógyszerkölcsönhatások 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:** közép súlyos állapotban, illetve 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 közép súlyos-súlyos, valamint kritikus állapotú, COVID-19-ben szenvedő betegeknek.
- Légzőtorna, illetve aktív mobilizáció fontos a rehabilitáció során.

4. NEM KRITIKUS ÁLLAPOTÚ, IGAZOLT COVID-19 FERTŐZÖTT FELNŐTT BETEGEK KEZDETI MIKROBIOLÓGIAI VIZSGÁLATAI

MINTA TÍPUSA	VIZSGÁLAT	MEGJEGYZÉS
Köpet - valamennyi betegtől javasolt, ha a köhögés produktív	Aerob tenyésztés	Lehetőleg reggeli első minta, a száj kiöblítését követően
2x2 hemokultúra - valamennyi betegtől javasolt - láz esetén VAGY láztalanul is, ha antibiotikum indul	<u>Alapesetben:</u> 2x2 palack frissen szűrt perifériáról <u>Új centrálvénás kanül biztosítása esetén:</u> 2x2 palack a centrálvénán át <u>Régi centrálvénás kanül bennléte esetén:</u> 2x1 palack a kanülszárakon át ÉS 2x1 palack frissen szűrt perifériáról	
Vizelet antigénteszt - közép súlyos és súlyos esetben javasolt	Vizelet <i>Legionella sp.</i> ÉS Vizelet pneumococcus antigénvizsgálat	A nap bármelyik szakában levehető Nem kell steril csőben küldeni
SARS-CoV-2 PCR	Nemzeti Népegészségügyi Központ aktuális járványügyi protokolljában foglaltaknak megfelelően	

Új keletű láz vagy klinikai instabilitás esetén végzendő vizsgálatok:

1. Hemokultúrák ismétlése (fenti módon), 2. Köpet ismétlése, **HA** a köhögés produktív vagy azzá vált (fenti módon), 3. Vizelet antigénteszt ismétlése (fenti módon), **HA** a beteg párásítón keresztül kapott nazális vagy maszkos O2-szupportációt **VAGY** idős, idült komorbid±dohányos beteg **VAGY** újkeletű laboreltérések felvetik legionellosis gyanúját, 4. Légúti vírus panel PCR levétele (influenza, szezonban)

5. KRITIKUS ÁLLAPOTÚ, IGAZOLT COVID-19 FERTŐZÖTT FELNŐTT BETEGEK KEZDETI MIKROBIOLÓGIAI VIZSGÁLATAI

MINTA TÍPUSA	VIZSGÁLAT	MEGJEGYZÉS
(Mini-)BAL (broncho-alveoláris lavage)	<p><u>Első frakció:</u> Kiterjesztett légúti vírus PCR panel (influenza, parainfluenza, RSV, humán metapneumovírus rhinovírus, adenovírus)</p> <p><u>Második frakció:</u> Aerob tenyésztés ÉS Gomba tenyésztés ÉS Galaktomannán (platelia) teszt</p>	A légúti víruspanel vírustranszport médiumban küldendő
<p>2x2 hemokultúra - lázasán VAGY láztalanul vett</p>	<p><u>Új centrálvénás kanül biztosítása esetén:</u> 2x2 palack a centrális vénán át</p> <p><u>Régi centrálvénás kanül bennléte esetén:</u> 2x1 palack a kanülszáraikon át ÉS 2x1 palack frissen szűrt perifériáról</p>	
Szérum gombamarkerek	Szérum galaktomannán (platelia) teszt ÉS szérum béta- D-Glukán teszt	1 nagy natív cső
Vizelet antigénteszt	Vizelet <i>Legionella</i> sp. ÉS Vizelet pneumococcus antigénvizsgálat	A nap bármelyik szakában levehető Nem kell steril csőben küldeni
Orr-torok törlet	MRSA szűrés (lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás empirikus antibiotikum terápiájában van szerepe)	
SARS-CoV-2 PCR	Nemzeti Népegészségügyi Központ aktuális járványügyi protokolljában foglaltaknak megfelelően	

Új keletű láz vagy klinikai instabilitás esetén végzendő vizsgálatok: 1. Hemokultúrák ismétlése (fenti módon), 2. (Mini-)BAL ismétlése (fenti módon), 3. Szérum gombamarkerek ismétlése (fenti módon), 4. Infektológiai konzílium