**Zalecenia postępowania w zakażeniach SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych**

***wersja 31-03-2020***

**Robert Flisiak1, Andrzej Horban2, Jerzy Jaroszewicz3, Dorota Kozielewicz4, Małgorzata Pawłowska4, Miłosz Parczewski5, Anna Piekarska6, Krzysztof Simon7, Krzysztof Tomasiewicz8, Dorota Zarębska-Michaluk9.**

1. Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok
2. Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Warszawie, Warszawa
3. Klinika Chorób Zakaźnych w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice
4. Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Wydział Lekarski Collegium Medicum, Uniwersytet im. Mikołaja Kopernika, Bydgoszcz
5. Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Nabytych Niedoborów Odporności, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin
6. Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź,
7. Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniewersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław
8. Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniewersytet Medyczny w Lublinie, Lublin,
9. Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet im. Jana Kochanowskiego, Kielce,

**Krótki tytuł:** Zalecenia postępowania w zakażeniach SARS-CoV-2, PTEiLChZ, v. 31-03-2020

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

**Konflikt interesów:** none declared

1. **Wstęp**

Pierwsze ogniska zachorowań na chorobę znaną obecnie jako COVID-19 zostały odnotowane w grudniu 2019 w Wuhan w Chinach. Czynnikiem etiologicznym okazał się nowy betakoronawirus obecnie znany pod nazwą SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus-2). Po rozprzestrzenieniu się epidemii na wszystkie kontynenty, Światowa Organizacja Zdrowia ogłosiła w dniu 11 marca 2020 pandemię COVID-19. Koronawirusy (CoVs) są grupą otoczkowych wirusów zwierających jednoniciowy RNA o dodatniej polaryzacji. Dotychczas stwierdzano 6 gatunków CoVs patogennych dla człowieka (HCoVs), które powodowały zakażenia dróg oddechowych. Dwa z nich SARS-CoV oraz MERS-CoV były w ostatnich 20 latach przyczyną szerzących się na cały świat lub lokalnych epidemii, których rozprzestrzenianie ograniczono metodami kontroli sanitarno-epidemiologicznej. Przenoszenie SARS-CoV-2 odbywa się droga kropelkową, oraz przez zanieczyszczone przedmioty i powierzchnie. Wirus jest obecny w wielu płynach ustrojowych (wydzielina z nosa i gardła, plwocina, stolec, łzy, krew). Średni okres inkubacji COVID-19 wynosi 5 dni, ale może sięgać do 14 dni. Czeste są postacie o przebieguu bezobjawowym i łagodnym z gorączką, kaszlem oraz dusznością. W bardziej zaawansowanych postaciach pojawiają się śródmiąższowe zmiany zapalne w płucach. W ciężkich postaciach klinicznych, pod koniec pierwszego tygodnia od wystąpienia pierwszych objawów dochodzi do rozwoju objawów ostrej niewydolności oddechowej, która postępując doprowadza do niewydolności wielonarządowej i zgonu chorego. Śmiertelność od 0 do 8% jest zróżnicowana w poszczególnych krajach i zależy od jakości opieki zdrowotnej ze szczególnym uwzględnieniem wyposażenia i dostępności oddziałów intensywnej terapii, ale być może także wielu nie poznanych czynników genetycznych człowieka i/lub zmienności genetycznej wirusa. Leczenie etiotropowe o wartości potwierdzonej w badaniach klinicznych nie jest dostępne. Podejmowane są próby stosowania leków zarejestrowanych dotychczas w innych wskazaniach, ale ich skuteczność nie została potwierdzona. Podjęto prace na szczepionkami, które mogą przynieść efekt nie wcześniej niż w roku 2021.

1. **Minimalne wymagania dla oddziału hospitalizującego zakażenia SARS-CoV-2**

* Izba Przyjęć zamknięta dla innych chorych – dedykowana wyłącznie chorym kierowanym z podejrzeniem zakażenia SARS-CoV-2.
* Poczekalnia Izby Przyjęć zapewniająca przebywanie osób w odległości przynajmniej 2 metrów; w przypadku trudności z wygospodarowaniem takich pomieszczeń celowe jest przygotowanie ogrzewanych namiotów przed wejściem do budynku.
* Zabezpieczenie w PPE – osobiste wyposażenie zabezpieczające:
  + kombinezony lub fartuchy wodoodporne z długim rękawem
  + gogle lub przyłbice
  + maski FFP-2 lub FFP-3
  + rękawice (optymalnie nitrylowe)
  + czepki i ochraniacze na stopy w przypadku stosowania fartuchów wodoodpornych
* Oddział Intensywnej Terapii w strukturach szpitala lub stanowiska~~mi~~ intensywnej terapii w strukturach oddziału chorób zakaźnych lub czasowo zaadaptowane pomieszczenia oddziału zakaźnych zabezpieczone w respiratory i ECMO z obsadą anestezjologiczną.
* Całodobowa możliwość wykonywania CT lub zdjęć rtg płuc lub USG płuc.
* Dostęp do pracowni diagnostyki molekularnej umożliwiający otrzymywanie wyników maksymalnie w ciągu 24 godzin od pobrania, optymalnie do 8 godzin (w celu wykluczenia zakażenia w warunkach Izby Przyjęć)
* Wyraźne oznakowanie dojścia do Izby Przyjęć zakaźnej ograniczające możliwość krzyżowania się dróg zakażeń.

1. **Diagnostyka**
   1. ***Diagnostyka molekularna***

**Technika PCR czasu rzeczywistego (RT PCR) jest podstawą rozpoznania aktywnego zakażenia SARS-CoV-2. Badaniu wykrywającemu materiał genetyczny wirusa powinny zostać poddane osoby spełniające kryteria przypadku podejrzanego COVID-19 (patrz 4.1).**

* 1. ***Metody serologiczne***

**W trakcie epidemii, masowe badania serologiczne testami szybkimi wykonywane "na życzenie", zwłaszcza wykrywającymi przeciwciała klasy IgM, mogą znaleźć zastosowanie w identyfikowaniu bezobjawowych zakażeń po wyczerpaniu innych sposobów ograniczania epidemii. Testy wykrywające przeciwciała IgG lub IgM/IgG mogą  być przydatne w badaniach epidemiologicznych - na przykład do oszacowania liczby osób które miały kontakt z wirusem a także badań populacyjnych. Jednak aby ostatecznie wykluczyć lub potwierdzić zakażenie SARS-CoV-2 należy wykonać badanie z zastosowaniem diagnostyki molekularnej techniką RT PCR.**

**3.3 *Szybki test molekularny***

**Zarejestrowany ostatnio przez FDA szybki test molekularny do diagnostyki SARS-CoV-2 wymaga systemu diagnostycznego, który w ostatnich latach doskonale się sprawdził w diagnostyce wielu zakażeń (w tym HCV i grypy). Wykonywanie badań szybkimi testami molekularnymi może być szczególnie przydatne w Izbach Przyjęć Oddziałów Zakaźnych i w SOR.**

1. **Kryteria rozpoznania COVID-19**
   1. ***Przypadek podejrzany***

Podstawą do postawienia podejrzenia COVID-19, uzasadniającego wykonanie badań wykrywających materiał genetyczny SARS-CoV-2 jest spełnienie warunków zawartych w punkcie A i B:

A.

Ostra infekcja dróg oddechowych o nagłym początku i przynajmniej jednym z objawów: gorączka, kaszel, duszność lub wykrycie przeciwciał w badaniu serologicznym:

B.

a) wywiad podróży lub pobytu w ostatnich 14 dniach licząc od poczatku choroby do kraju/regionie w którym odnotowano lokalną transmisję zakażenia SARS-CoV-2  
lub  
b) bliski kontakt z potwierdzonym lub prawdopodobnym przypadkiem COVID-19 w ostatnich 14 dniach  
lub  
c) ciężki stan wymagający hospitalizacji przy braku innej etiologii mogącej tłumaczyć obraz kliniczny

**Jeżeli jednak zostanie udokumentowana transmisja lokalna na danym obszarze, to wówczas wymagane jest spełnienie tylko warunków zawartych w punkcie A. Oznacza to, że wszyscy pacjenci z objawami ostrej infekcji oddechowej stwierdzanej podczas pierwszego kontaktu z opieką zdrowotną (w podstawowej opiece zdrowotnej lub w szpitalu o jakimkolwiek profilu) powinni być traktowani jako przypadki podejrzane, a więc poddani badaniu potwierdzającemu zakażenie.**

* 1. ***Przypadek prawdopodobny***

Rozpoznanie COVID-19 jest prawdopodobne gdy u osoby z objawami ostrej infekcji oddechowej wynik badania materiału genetycznego SARS-CoV-2 przeprowadzonego techniką RT PCR jest wątpliwy lub niejednoznaczny, lub gdy wynik badania RT PCR materiału genetycznego koronawirusów (pan-coronavirus test) jest dodatni.

* 1. **Przypadek potwierdzony**

Każda osoba z laboratoryjnym potwierdzeniem zakażenia SARS-CoV-2 techniką RT-PCR niezależnie od obecności objawów klinicznych.

1. **Obraz kliniczny i postępowanie**
   1. **Postać bezobjawowa lub łagodna**

* brak objawów lub łagodne dolegliwości ze strony górnych dróg oddechowych (gorączka, kaszel lub duszność), którym mogą czasem towarzyszyć bóle głowy, mięśni, nudności, wymioty, biegunka.
* stabilny stan kliniczny

Diagnostyka:

Badania w kierunku grypy i/lub innych patogenów odpowiedzialnych za infekcje górnych dróg oddechowych

Monitorowanie kliniczne w warunkach szpitalnych:

* kliniczna ocena lekarska i ocena parametrów życiowych (temperatura, ciśnienie tętnicze, tętno, liczba oddechów, skala Glasgow) 2-3 razy dziennie.
* pulsoksymetria 2-3 razy dziennie; celem jest utrzymanie SpO2 >94%.

Monitorowanie kliniczne w warunkach izolatorium:

* porada lekarska przynajmniej raz dziennie (może być telefoniczna).
* wizyta pielęgniarska przynajmniej 2 razy dziennie z oceną stanu ogólnego i pomiarem temperatury.

Monitorowanie wirusologiczne:

* badanie wymazów z nosa i gardła w kierunku SARS-CoV-2 techniką RT-PCR po przynajmniej 14 dniach od wystąpienia objawów, a w przypadku pacjentów bezobjawowych po przynajmniej 14 dniach od pobrania wymazu wykazującego po raz pierwszy zakażenie.
* W przypadku wyniku ujemnego pierwszego badania kontrolnego, wykonuje się drugie badanie kontrolne po przynajmniej 24 godzinach.
* Po uzyskaniu dwukrotnego wyniku ujemnego pacjenta można zwolnić z izolacji lub hospitalizacji o ile stan kliniczny pozwala.
* Jeśli którykolwiek z dwóch wyników badania kontrolnego jest dodatni należy powtarzać badania w odstępach 7 dniowych do uzyskania negatywizacji.

Badania obrazowe:

* nie są konieczne
* w przypadku utrzymującego się kaszlu i/lub wykazania objawów wskazujących na zajęcie płuc wskazane rutynowe badanie rtg lub CT płuc.

Leczenie: wyłącznie objawowe.

* 1. **Postać stabilna z objawami ze strony układu oddechowego i/lub ogólnoustrojowymi (klasyfikacja MEWS: punktacja <3, tabela 1)**
* Pacjenci demonstrują typowe objawy COVID-19. Ze względu na ryzyko pogorszenia stanu klinicznego wymagają monitorowania i działań przyspieszających eliminację zakażenia SARS-CoV-2.
* wyczerpanie, astenia, gorączka > 38°C i kaszel,
* kliniczne i radiologiczne cechy zajęcia płuc
* brak klinicznych lub laboratoryjnych cech niewydolności oddechowej
* wymaga hospitalizacji ze względu na ryzyko progresji choroby.

Diagnostyka:

* Badania w kierunku grypy i/lub innych patogenów odpowiedzialnych za infekcje górnych dróg oddechowych.
* Wymazy w kierunku zakażeń w bakteryjnych górnych dróg oddechowych (unikać procedur generujących aerozol – ryzykownych dla personelu)
* W przypadku utrzymującej się gorączki >38°C wykonać posiewy z krwi.

Monitorowanie kliniczne:

* Ocena lekarska kliniczna i ocena parametrów życiowych (temperatura, ciśnienie tętnicze, tętno, liczba oddechów, skala Glasgow) 2-3 razy dziennie
* Pulsoksymetria 2-3 razy dziennie; celem jest utrzymanie SpO2 >94%.
* Ocena równowagi kwasowo-zasadowej, zwłaszcza w 5-7 dobie od wystąpienia objawów lub w przypadku nagłego pogorszenia stanu klinicznego.

Monitorowanie wirusologiczne: jak w postaciach bezobjawowych i łagodnych

Badania obrazowe:

* Rtg płuc stanowi podstawę identyfikacji zmian w płucach, może być wykonywane z wykorzystaniem urządzeń przenośnych.
* Tomografia komputerowa (bez kontrastu) posiada wysoką czułość w wykrywaniu zmian śródmiąższowych, wartościowa wraz z oceną równowagi kwasowo-zasadowej w przewidywaniu pogorszenia.
* USG płuc może być łatwą metodą wczesnej detekcji zapalenia płuc bezpośrednio w Izbie Przyjęć.

Leczenie podstawowe:

Ze względu na niewystarczające dane wynikające z braku kompletnych badań klinicznych wymaganych zwykle przy rejestracji leku do stosowania w określonym wskazaniu, decyzje o leczeniu podstawowym powinny być podejmowane indywidualnie przez lekarza prowadzącego terapię. W oparciu o niepełną wiedzę i dostępność leków w terapii można rozważyć:

* **Lopinawir/ritonawir**, doustnie 400/100mg co 12 godzin, 14 dni

plus

* **Chlorochina**, doustnie, zwykle 250 mg (w uzasadnionych przypadkach 500 mg) co 12 godzin, 7-10 dni (nie dłużej niż 10 dni) lub **Hydroksychlorochina**, doustnie,dawka nasycająca 400 mg co 12 godzin, dawka podtrzymująca 200 mg co 12 godzin, 10 dni.
* Możliwe jest stosowanie innych leków o potencjalnym działaniu przeciwwirusowym i sprawdzonym profilu bezpieczeństwa (badanie kliniczne przynajmniej 2 fazy lub eksperyment medyczny z lekiem stosowanym w innym wskazaniu).
* Nie zaleca się stosowania leków, których rzekomą skuteczność sprawdzono w oparciu o opisy przypadków, lub pojedyncze doniesienia nie potwierdzone innymi badaniami.

Leczenie wspomagające:

* Ewentualnie antybiotykoterapia w oparciu o antybiogram lub empiryczna o szerokim spektrum,
* Leczenie objawowe
* Zapewnienie dostępu do tlenoterapii, aby była możliwa w przypadku pogorszenia stanu klinicznego.

Tabela 1

Zmodyfikowana Punktacja Wczesnego Ostrzegania (Modified Early Warning Score - MEWS)

| **Punkty** | **3** | **2** | **1** | **0** | **1** | **2** | **3** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| częstość oddechów (min−1) |  | ≤ 8 |  | 9–14 | 15–20 | 21–29 | > 29 |
| tętno (min−1) |  | ≤ 40 | 41–50 | 51–100 | 101–110 | 111–129 | > 129 |
| skurczowe ciśnienie tętnicze (mmHg) | ≤ 70 | 71–80 | 81–100 | 101–199 |  | ≥ 200 |  |
| wydalanie moczu (ml/kg/h) | Nil | < 0.5 |  |  |  |  |  |
| Ciepłota ciałą (°C) |  | ≤ 35 | 35.1–36 | 36.1–38 | 38.1–38.5 | ≥ 38.6 |  |
| Objawy neurologiczne |  |  |  | Świadomy | Reagujący na głos | Reagujacy na ból | Brak realcji |

* 1. **Pacjent z niewydolnością oddechową, klinicznie niestabilny**

**(klasyfikacja MEWS: punktacja 3-4, tabela 1)**

* Pacjent demonstruje ostre objawy zajęcia układu oddechowego wymagający ścisłego monitorowania zwłaszcza między 5 a 7 dniem od wystąpienia pierwszych objawów w celu ewentualnego zapewnienia intensywnej opieki medycznej.
* Kliniczne i/lub laboratoryjne objawy pogorszenie wydolności oddechowej i wymiany gazowej (zaburzenia oddychania, duża częstośc oddechów, duszność, niskie obwodowe SpO2 <90%)

Diagnostyka

* Badania w kierunku grypy i/lub innych patogenów odpowiedzialnych za infekcje górnych dróg oddechowych.
* Wymazy w kierunku zakażeń w bakteryjnych górnych dróg oddechowych (unikać procedur generujących aerozol – ryzykownych dla personelu)
* W przypadku utrzymującej się gorączki >38°C wykonać posiewy z krwi
* Pogłębienie diagnostyki zależnie od obrazu klinicznego (np. w kierunku HIV)

Monitorowanie kliniczne i laboratoryjne:

* Ścisłe monitorowanie kliniczne i ocena parametrów życiowych (temperatura, ciśnienie tętnicze, tętno, liczba oddechów, skala Glasgow, SpO2)
* Ocena równowagi kwasowo-zasadowej, zwłaszcza w 5-7 dobie od wystąpienia objawów lub w przypadku nagłego pogorszenia stanu klinicznego.
* Monitorowanie D-dimerów, ferrytyny, fibrynogene, białka C-reaktywnego, triacylogliceroli, dehydrogenaza mleczanowa, IL-6.
* Konsultacja specjalisty intensywnej terapii.

Monitorowanie wirusologiczne: jak w postaciach bezobjawowych i łagodnych

Badania obrazowe:

* Rtg płuc stanowi podstawę identyfikacji zmian w płucach, może być wykonywane z wykorzystaniem urządzeń przenośnych.
* Tomografia komputerowa (bez kontrastu) posiada wysoką czułość w wykrywaniu zmian śródmiąższowych i ocenie dynamiki ich zmian. Powinna być wykonywana u każdego pacjenta w tym stadium choroby. Badanie z kontarstem powinno być wykonywane tylko w przypadku różnicowania (np. z zatorowścią płucną).
* USG płuc może być łatwą metodą wczesnej detekcji zapalenia płuc bezpośrednio w Izbie Przyjęć.
* Echokardiografia wskazana w przypadku podejrzenia ostrej nieywdolności serca w wyniku niewydolności oddechowej

Leczenie podstawowe:

Ze względu na niewystarczające dane wynikające z braku kompletnych badań klinicznych wymaganych zwykle przy rejestracji leku do stosowania w określonym wskazaniu, decyzje o leczeniu podstawowym powinny być podejmowane indywidualnie przez lekarza prowadzącego terapię. W oparciu o niepełną wiedzę i dostępność leków w terapii można rozważyć:

* **Remdesivir**, dożylnie, raz dziennie, dawka nasycająca 200 mg, potem dawka podtrzymująca 100 mg prze 10 dni lub (jeśli Remdesivir nie jest dostępny) **Lopinawir/ritonawir**, doustnie 400/100mg co 12 godzin, 28 dni

plus

* **Chlorochina**, doustnie, zwykle 250 mg (w uzasadnionych przypadkach 500 mg) co 12 godzin, 7-10 dni (nie dłużej niż 10 dni) lub **Hydroksychlorochina**, doustnie,dawka nasycająca 400 mg co 12 godzin, dawka podtrzymująca 200 mg co 12 godzin, 10 dni.

plus

* **Tocilizumab** (u osób z podwyższonym stężeniem IL-6), dożylnie 8 mg/kg (maksymalnie 800 mg) w pojedynczej dawce (jednogodzinny wlew), przy braku poprawy druga dawka może być powtórzona po 8-12 godzinach.

Leczenie alternatywne:

* Możliwe jest stosowanie innych leków o potencjalnym działaniu przeciwwirusowym i sprawdzonym profilu bezpieczeństwa (badanie kliniczne przynajmniej 2 fazy lub eksperyment medyczny z lekiem stosowanym w innym wskazaniu).
* Nie zaleca się stosowania leków, których rzekomą skuteczność sprawdzono w oparciu o opisy przypadków, lub pojedyncze doniesienia nie potwierdzone innymi badaniami.

Leczenie wspomagające:

* Ewentualnie antybiotykoterapia w oparciu o antybiogram lub empiryczna o szerokim spektrum,
* Leczenie objawowe
* Tlenoterapia
* Nawodnienie dożylne
* Glikokortykoidy w przypadku pogorszenia funkcji oddechowej (konieczne zwłaszcza gdy stosowany jest Tocilizumab):
  + **Methylprednizolon**, dożylnie 1 mg/kg dziennie przez 5 dni, potem 40 mg dziennie przez 3 dni, następnie 10 mg dziennie przez 2 dni,

lub

* + **Deksametazon**, dożylnie 20 mg dziennie przez 5 dni, potem 10 mg dziennie przez 3 dni, następnie 5 mg dziennie przez 2 dni.
  1. **Pacjent w stanie krytycznym (ARDS)**

**(klasyfikacja MEWS: punktacja >4, tabela 1)**

Pacjent w ciężkim stanie związanym z głęboką niewydolnością oddechową i upośledzeniem innych funkcji życiowych:

* Zespół ostrej niewydolności oddechowej (acute respiratory distress syndrome; ARDS).
* Hypotensja i wstrząs
* Niewydolność wielonarządowa
* Zaburzenia świadomości

Diagnostyka

* Badania w kierunku grypy i/lub innych patogenów odpowiedzialnych za infekcje górnych dróg oddechowych.
* Wymazy w kierunku zakażeń w bakteryjnych górnych dróg oddechowych (unikać procedur generujących aerozol – ryzykownych dla personelu)
* W przypadku utrzymującej się gorączki >38°C wykonać posiewy z krwi
* Pogłębienie diagnostyki zależnie od obrazu klinicznego (np. w kierunku HIV)

Monitorowanie kliniczne i laboratoryjne:

* Ścisłe monitorowanie w warunkach OIT
* Badanie wymazów z nosa i gardła w kierunku SARS-CoV-2 techniką RT-PCR do czasu negatywizacji.
* Ocena równowagi kwasowo-zasadowej, zwłaszcza w 5-7 dobie od wystąpienia objawów lub w przypadku nagłego pogorszenia stanu klinicznego.
* Monitorowanie D-dimerów, ferrytyny, fibrynogene, białka C-reaktywnego, triacylogliceroli, dehydrogenaza mleczanowa, IL-6.

Badania obrazowe:

* Tomografia komputerowa (bez kontrastu) posiada wysoką czułość w wykrywaniu zmian śródmiąższowych i ocenie dynamiki ich zmian. Powinna być wykonywana u każdego pacjenta w tym stadium choroby. Badanie z kontarstem powinno być wykonywane tylko w przypadku różnicowania (np. z zatorowścią płucną).
* Echokardiografia wskazana w przypadku podejrzenia ostrej nieywdolności serca w wyniku niewydolności oddechowej

Leczenie podstawowe:

Ze względu na niewystarczające dane wynikające z braku kompletnych badań klinicznych wymaganych zwykle przy rejestracji leku do stosowania w określonym wskazaniu, decyzje o leczeniu podstawowym powinny być podejmowane indywidualnie przez lekarza prowadzącego terapię. W oparciu o niepełną wiedzę i dostępność leków w terapii można rozważyć:

* **Remdesivir**, dożylnie, raz dziennie, dawka nasycająca 200 mg, potem dawka podtrzymująca 100 mg prze 10 dni lub (jeśli Remdesivir nie jest dostępny) **Lopinawir/ritonawir**, doustnie 400/100mg co 12 godzin, 28 dni

plus

* **Chlorochina**, doustnie 500 mg co 12 godzin, 7-10 dni lub **Hydroksychlorochina**, doustnie,dawka nasycająca 400 mg co 12 godzin, dawka podtrzymująca 200 mg co 12 godzin, 10 dni.

plus

* **Tocilizumab,** dożylnie 8 mg/kg (maksymalnie 800 mg) w pojedynczej dawce (jednogodzinny wlew), przy braku poprawy druga dawka może być powtórzona po 8-12 godzinach.

Leczenie alternatywne:

* Możliwe jest stosowanie innych leków o potencjalnym działaniu przeciwwirusowym i sprawdzonym profilu bezpieczeństwa (badanie kliniczne przynajmniej 2 fazy lub eksperyment medyczny z lekiem stosowanym w innym wskazaniu).
* Nie zaleca się stosowania leków, których rzekomą skuteczność sprawdzono w oparciu o opisy przypadków, lub pojedyncze doniesienia nie potwierdzone innymi badaniami.

Leczenie wspomagające:

* Wczesna wentylacja mechaniczna
* ECMO w przypadku opronej hypoksemi, niezależnie on inwazyjnej wentylacji mechanicznej
* Ewentualnie antybiotykoterapia w oparciu o antybiogram lub empiryczna o szerokim spektrum,
* Glikokortykoidy (konieczne zwłaszcza gdy stosowany jest Tocilizumab):
  + **Methylprednizolon**, dożylnie 1 mg/kg dziennie przez 5 dni, potem 40 mg dziennie przez 3 dni, następnie 10 mg dziennie przez 2 dni,

lub

* + **Deksametazon**, dożylnie 20 mg dziennie przez 5 dni, potem 10 mg dziennie przez 3 dni, następnie 5 mg dziennie przez 2 dni.

1. **Leki o potencjalnym działaniu przeciwwirusowym lub przeciwzapalnym, których zastosowanie można rozważyć** 
   1. **Favipiravir** - rejestracja dla grypy w Japonii, brak badań dla SARS-CoV-2
   2. **Ruxolitinib –** rejestracja EMA we włóknieniu szpiku i czerwienicy prawdziwej; planowane badania w COVID-19
   3. **Oseltamiwir -** rejestracja EMA dla grypy, brak jednoznacznych badań dla SARS-CoV-2; nie można wykluczyć że poprawa stanu klinicznego była wynikiem eliminacji wirusa grypy w koinfekcji.
   4. **Opaganib -** przygotowania do badań fazy 2
   5. **Verdinexor –** przygotowania do badań fazy 2

Więcej informacji o lekach w badaniach jest na stronie:

<https://www.cebm.net/oxford-covid-19/covid-19-registered-trials-and-analysis/>

1. **Leki nie posiadające wystarczających powtarzalnych wyników skuteczności wobec SARS-CoV-2**
   1. **Azytromycyna** - dostępne dane wskazują na możliwy słaby nieswoisty efekt przeciwzapalny. Aktualnie nie są prowadzone randomizowane badania kliniczne we wskazaniu COVID-19 z azytromycyną. Azytromycyna może być rozważana do stosowania w COVID-19 w sytuacjach uzasadnionych towarzyszącymi zakażeniami bakteryjnymi na zasadach dotyczących antybiotykoterapii.
2. **Konieczność uzyskania zgody Komisji Bioetycznej**
   1. W związku z brakiem wskazania COVID-19 lub zakażenia SARS-CoV-2 w Charakterystyce Produktu Leczniczego, konieczne jest uzyskanie zgody Komisji Bioetycznej do stosowania w warunkach eksperymentu medycznego następujących leków:
      1. Lopinawir/ritonawir
      2. Hydroksychlorochina
      3. Remdesiwir
      4. Tocilizumab
   2. Leki wymienione w punkcie 6 mogą być rozważane do stosowania w ramach badań klinicznych, wczesnego dostępu lub „compassionate use”. W takich przypadkach poza innymi wymogami administracyjnymi konieczne jest uzyskanie zgody Komisji Bioetycznej, która powinna zostać poinformowana o stanie wiedzy na temat skuteczności leku w COVID-19.
3. **Interakcje lekowe**

Przy kojarzeniu różnych opcji terapeutycznych należy zwracach uwagę na potencjalne interakcje między lekami. Podejmując decyzję można kierować się informacjami zawartymi na stronie: http://www.covid19-druginteractions.org/

1. **Piśmiennictwo**
   1. Nicatri E i wsp. National Institute for the Infectious Diseases “L. Spallanzani”, IRCCS. Recommendations for COVID-19 clinical management. Infectious Disease Reports 2020; doi: 10.4081/idr.2020.8543
   2. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: Interim guidance. WHO; 13 march 2020, version 1.2
   3. <https://www.ecdc.europa.eu/en>
   4. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/>
   5. <https://www.cebm.net/oxford-covid-19/covid-19-registered-trials-and-analysis/>
   6. http://www.covid19-druginteractions.org/
   7. Arechin – charakterystyka produktu leczniczego
   8. Kaletra – charakterystyka produktu leczniczego
   9. Plaquenil – charakterystyka produktu leczniczego
   10. RoActerma – charakterystyka produktu leczniczego
   11. Jakavi – charakterystyka produktu leczniczego