

Κατευθυντήριες Οδηγίες για Θεραπευτική Αντιμετώπιση Ασθενών με επιβεβαιωμένη λοίμωξη από τον νέο κορωνοϊό (COVID-19)[^]

Συμβουλευτική Επιστημονική Επιτροπή του ΥΥ για την πανδημία από τον SARS-CoV2

([^] Σημειώνεται ότι οι Κατευθυντήριες Οδηγίες ενδέχεται να αλλάξουν με την δημοσίευση νέων δεδομένων από κλινικές μελέτες που διεξάγονται διεθνώς.)

Διαστρωμάτωση κινδύνου	Προτεινόμενη Θεραπεία	Επιπρόσθετες ενέργειες/ Εργαστηριακός Έλεγχος
Χωρίς συμπτώματα ή ήπια νόσος ¹		Παρακολούθηση θερμοκρασίας, συμπτωμάτων και SpO ₂ με οξύμετρο (εάν είναι δυνατό) και επικοινωνία κάθε 24 ώρες με τον/την ΠΙ.
Ήπια ¹ - μέτρια ² νόσος χωρίς παράγοντες κινδύνου ³	Azithromycin 500 mg per os καθημερινά για 6-7 ημέρες +/- Hydroxychloroquine* 400 mg per os κάθε 12 ώρες για 2 δόσεις και στη συνέχεια 200 mg per os κάθε 12 ώρες για 5-10 μέρες.	Παρακολούθηση θερμοκρασίας, συμπτωμάτων και SpO ₂ με οξύμετρο (εάν είναι δυνατό) και επικοινωνία κάθε 24 ώρες με τον/την ΠΙ. *Έλεγχος G6PD πριν την έναρξη Hydroxychloroquine. Επί επιδείνωσης παραπομπή για νοσοκομειακή νοσηλεία μετά από συνεννόηση με το νοσοκομείο υποδοχής.
Μέτρια ² -σοβαρή ⁴ νόσος με παράγοντες κινδύνου ³	Azithromycin 500 mg (IV ή per os) καθημερινά για 7 ημέρες και Hydroxychloroquine* 400 mg per os κάθε 12 ώρες για 2 δόσεις και στη συνέχεια 200 mg κάθε 12 ώρες για 10-14 μέρες και Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg) κάθε 12 ώρες για 10-14 μέρες και Oseltamivir 75 - 150 mg κάθε 12 ώρες (μέχρι να είναι αρνητικός ο έλεγχος για γρίπη) <u>Αντιμικροβιακή θεραπεία**</u> (εμπειρική ή βάσει μικροβιολογικών δεδομένων) κατά την κρίση των θεράποντων ιατρών: Η εμπειρική αγωγή προτείνεται να περιλαμβάνει ceftriaxone 2 g κάθε 24 ώρες ή κάθε 12 ώρες +/- Teicoplanin ή Vancomycin (εάν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου για MRSA) ή εναλλακτικά της ceftriaxone χορήγηση ευρέως φάσματος αντιμικροβιακή αγωγή (πχ cefepime ή piperacillin/tazobactam, ή	Γενική αίματος, Πλήρης βιοχημικός έλεγχος (+LDH, φερριτίνη) D-Dimer, τροπονίνη (αυξάνεται και σε covid μυοκαρδίτιδα), ΗΚΓ, Α/α Θώρακος (F/P), Αξονική Θώρακος (επί ενδείξεων), Αέρια αίματος *Έλεγχος G6PD πριν την έναρξη Hydroxychloroquine. Παρακολούθηση διαστήματος QT στο ΗΚΓ, να μη δίνεται ο συνδυασμός σε QTc>=485ms

Κατευθυντήριες Οδηγίες για Θεραπευτική Αντιμετώπιση Ασθενών με επιβεβαιωμένη
 λοίμωξη από τον νέο κορωνοϊό (COVID-19)[^]
 Συμβουλευτική Επιστημονική Επιτροπή του ΥΥ για την πανδημία από τον SARS-CoV2

([^] Σημειώνεται ότι οι Κατευθυντήριες Οδηγίες ενδέχεται να αλλάξουν με την δημοσίευση νέων δεδομένων από κλινικές μελέτες που διεξάγονται διεθνώς.)

	meropenem), εάν υπάρχει κίνδυνος για πολυανθεκτικά παθογόνα)	
Σοβαρή νόσος⁴	<p>Azithromycin 500 mg (IV ή per os) καθημερινά για 7 ημέρες και Hydroxychloroquine* 400 mg per os κάθε 12 ώρες για 2 δόσεις και στη συνέχεια 200 mg κάθε 12 ώρες για 10-14 μέρες και Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg) κάθε 12 ώρες για 10-14 μέρες και Oseltamivir 75 - 150 mg κάθε 12 ώρες (μέχρι να είναι αρνητικός ο έλεγχος για γρίπη)</p> <p>Και Remdesivir (εάν είναι διαθέσιμο) 200mg IV δόση εφόδου και μετά 100mg καθημερινά για 5-10 μέρες Προσοχή: Αν δοθεί Remdesivir, δεν θα πρέπει δοθεί μαζί Lopinavir/Ritonavir λόγω πιθανών παρενεργειών κατά τη συγχορήγηση</p> <p>Το φάρμακο Favipiravir δεν είναι προς το παρόν διαθέσιμο.</p> <p><u>Αντιμικροβιακή θεραπεία**</u> (εμπειρική ή βάσει μικροβιολογικών δεδομένων) κατά την κρίση των θεράποντων ιατρών: Η εμπειρική αγωγή προτείνεται να περιλαμβάνει ceftriaxone 2 g κάθε 24 ώρες ή κάθε 12 ώρες +/- Teicoplanin ή Vancomycin (εάν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου για MRSA) ή εναλλακτικά της ceftriaxone χορήγηση ευρέως φάσματος αντιμικροβιακή αγωγή (πχ cefepime ή piperacillin/tazobactam, ή meropenem), εάν υπάρχει κίνδυνος για πολυανθεκτικά</p>	<p>Γενική αίματος, Πλήρης βιοχημικός έλεγχος (+LDH, φερριτίνη) D-Dimer, τροπονίνη (αυξάνεται και σε covid μυοκαρδίτιδα), ΗΚΓ, Α/α Θώρακος (F/P), Αξονική Θώρακος (επί ενδείξεων), Αέρια αίματος *Έλεγχος G6PD πριν την έναρξη Hydroxychloroquine. Παρακολούθηση διαστήματος QT στο ΗΚΓ, να μη δίνεται ο συνδυασμός σε QTc>=485ms</p> <p>MEWS Score, GCS Score</p> <p>Εκτίμηση για Haemophagocytic Lymphohistiocytosis (sHLH) and H Score (http://saintantoine.aphp.fr/score/)</p>

Κατευθυντήριες Οδηγίες για Θεραπευτική Αντιμετώπιση Ασθενών με επιβεβαιωμένη
λοίμωξη από τον νέο κορωνοϊό (COVID-19)[^]

Συμβουλευτική Επιστημονική Επιτροπή του ΥΥ για την πανδημία από τον SARS-CoV2

([^] Σημειώνεται ότι οι Κατευθυντήριες Οδηγίες ενδέχεται να αλλάξουν με την δημοσίευση νέων δεδομένων από κλινικές μελέτες που διεξάγονται διεθνώς.)

	παθογόνα)	
Κρίσιμη νόσος⁵	<p>Azithromycin 500 mg (IV ή per os) καθημερινά για 7 ημέρες και Hydroxychloroquine* 400 mg per os κάθε 12 ώρες για 2 δόσεις και στη συνέχεια 200 mg κάθε 12 ώρες για 10-14 μέρες και Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg) κάθε 12 ώρεςf για 10-14 μέρες και Oseltamivir 75 - 150 mg κάθε 12 ώρες (μέχρι να είναι αρνητικός ο έλεγχος για γρίπη)</p> <p>Και Remdesivir (εάν είναι διαθέσιμο) 200mg IV δόση εφόδου και μετά 100mg καθημερινά για 5-10 μέρες Προσοχή: Αν δοθεί Remdesivir, δεν θα πρέπει δοθεί μαζί Lopinavir/Ritonavir λόγω πιθανών παρενεργειών με τη συγχορήγηση</p> <p>Το φάρμακο Favipiravir δεν είναι προς το παρόν διαθέσιμο.</p> <p>Και εκτίμηση για Tocilizumab 8 mg/kg (maximum 800 mg/δόση), εφ'άπαξ IV (έγχυση σε 1 ώρα) και σε περίπτωση μη επαρκούς ανταπόκρισης 2^η δόση μετά 8-12 ώρες. Κορτικοστεροειδή συστήνονται όταν δίνεται Tocilizumab (ARDS): methylprednisolone 1 mg/kg καθημερινά για 5 μέρες μετά 40 mg καθημερινά για 3 μέρες και μετά 10mg για 2 μέρες ή dexamethasone 20 mg καθημερινά για 5 ημέρες, μετά 10mg για 3 ημέρες και μετά 5mg για 2 μέρες</p> <p><u>Αντιμικροβιακή θεραπεία**</u></p>	<p>Γενική αίματος, Πλήρης βιοχημικός έλεγχος (+LDH, φερριτίνη) D-Dimer, τροπονίνη (αυξάνεται και σε covid μυοκαρδίτιδα), ΗΚΓ, Α/α Θώρακος, Αξονική Θώρακος (επί ενδείξεων),Αέρια αίματος</p> <p>*Έλεγχος G6PD πριν την έναρξη Hydroxychloroquine. Παρακολούθηση διαστήματος QT στο ΗΚΓ, να μη δίνεται ο συνδυασμός σε QTc>=485ms</p> <p>MEWS Score, GCS Score Εκτίμηση για Haemophagocytic Lymphohistiocytosis (sHLH) and H Score (http://saintantoine.aphp.fr/score/)</p> <p>Ενδείξεις για έναρξη Tocilizumab: Ταχεία επιδείνωση αναπνευστικής λειτουργίας (σε μηχανικό αερισμό ή μη), PaO2/FiO2 ratio<300 mmHg, υψηλή >1000 (ή αυξανόμενη τιμή φερριτίνης), D-dimer >1000 ng/ml, PMNs/Lymphocytes > 3-3,5, επιδεινούμενη θρομβοκυτταροπενία, H-score, και εάν είναι διαθέσιμη IL-6 >40 pg/ml <u>Αντένδειξη:</u> PLT<50.000 ή AST/ALT > X5 ULN.</p>

Κατευθυντήριες Οδηγίες για Θεραπευτική Αντιμετώπιση Ασθενών με επιβεβαιωμένη
λοίμωξη από τον νέο κορωνοϊό (COVID-19)[^]
Συμβουλευτική Επιστημονική Επιτροπή του ΥΥ για την πανδημία από τον SARS-CoV2

([^] Σημειώνεται ότι οι Κατευθυντήριες Οδηγίες ενδέχεται να αλλάξουν με την δημοσίευση νέων δεδομένων από κλινικές μελέτες που διεξάγονται διεθνώς.)

	(εμπειρική ή βάσει μικροβιολογικών δεδομένων) κατά την κρίση των θεράποντων ιατρών: Η εμπειρική αγωγή προτείνεται να περιλαμβάνει ceftriaxone 2 g κάθε 24 ώρες ή κάθε 12 ώρες +/- Teicoplanin ή Vancomycin (εάν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου για MRSA) ή εναλλακτικά της ceftriaxone χορήγηση ευρέως φάσματος αντιμικροβιακή αγωγή (πχ cefepime ή piperacillin/tazobactam, ή meropenem), εάν υπάρχει κίνδυνος για πολυανθεκτικά παθογόνα	
--	---	--

¹ **Ήπια νόσος:** Γενική κακουχία / καταβολή ή/και, Θερμοκρασία >37.3°C, ή/και Ξηρός βήχας, ή/και Μυαλγία

² **Μέτρια νόσος:** Πυρετός >38.5°C, αδυναμία/καταβολή, βήχας, συμπτώματα που επιμένουν πάνω από 2 μέρες, CXR ή CT (+)

³ **Παράγοντες κινδύνου:** Ηλικία >60 ετών, Υποκείμενο νόσημα όπως καρδιαγγειακή νόσος, χρόνια νόσημα αναπνευστικού, σοβαρή ανοσοκαταστολή (συμπαγής ή αιματολογική κακοήθεια υπό χημειοθεραπεία), ρευματολογικό / νευρολογικό /άλλο νόσημα υπό ανοσοκατασταλτική αγωγή (κορτικοστεροειδή, ανοσοτροποποιητικά, βιολογικοί παράγοντες), συγγενείς ανοσοανεπάρκειες, σακχαρώδης διαβήτης (τύπου 1 ή με βλάβες σε όργανα-στόχους), χρόνια νεφρική ανεπάρκεια υπό αιμοκάθαρση

⁴ **Σοβαρή νόσος:** Αναπνευστική συχνότητα >30/λεπτό, pO2%<93%, PaO2/FiO2<300, πνευμονικά διηθήματα >50% σε 24-48h

⁵ **Κρίσιμη νόσος** (ενδείξεις για υπέρμετρη ενεργοποίηση της ανοσιακής απάντησης «cytokine storm»): Ενδείξεις για έναρξη Tocilizumab: Ταχεία επιδείνωση αναπνευστικής λειτουργίας (σε μηχανικό αερισμό ή μη), PaO2/FiO2 ratio<300 mmHg, υψηλή >1000ng/mL (ή αυξανόμενη τιμή φερριτίνης), D-dimer >1000 ng/ml, PMNs/Lymphocytes > 3-3,5, επιδεινούμενη θρομβοκυτταροπενία, H-score, και εάν είναι διαθέσιμη IL-6 >40 pg/ml

*Αντί για Hydroxychloroquine μπορεί να χρησιμοποιηθεί Chloroquine phosphate (φωσφορική χλωροκίνη) 500mg κάθε 12 ώρες. Έλεγχος G6PD πριν την έναρξη Hydroxychloroquine ή Chloroquine phosphate. Παρακολούθηση διαστήματος QT στο ΗΚΓ, να μη δίνεται ο συνδυασμός σε QTc>=485ms. Επίσης προσοχή για myasthenia gravis, πορφυρία, επιληψία, βλάβη αμφιβληστροειδούς και αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα, βλ. <http://www.covid19-druginteractions.org>

Κατευθυντήριες Οδηγίες για Θεραπευτική Αντιμετώπιση Ασθενών με επιβεβαιωμένη
λοίμωξη από τον νέο κορωνοϊό (COVID-19)[^]
Συμβουλευτική Επιστημονική Επιτροπή του ΥΥ για την πανδημία από τον SARS-CoV2

([^] Σημειώνεται ότι οι Κατευθυντήριες Οδηγίες ενδέχεται να αλλάξουν με την δημοσίευση νέων δεδομένων από κλινικές μελέτες που διεξάγονται διεθνώς.)

****** Να γίνεται καθημερινή αξιολόγηση των ασθενών για αποκλιμάκωση της χορηγούμενης αντιμικροβιακής αγωγής.

Σημειώνεται ότι:

- Οι Κατευθυντήριες Οδηγίες αποτελούν συστάσεις και η τελική επιλογή της θεραπευτικής αγωγής θα γίνεται κατά την κρίση των θεράποντων ιατρών.
- Επειδή κανένα από τα προτεινόμενα φάρμακα δεν έχει λάβει αυτή τη στιγμή έγκριση για την αντιμετώπιση ασθενών με COVID-19 και η χρήση τους γίνεται off label, θα πρέπει να ενημερώνεται ο ασθενής για τα πιθανά οφέλη και τους κινδύνους της θεραπείας και να συμφωνεί με το πλάνο (σημείωση στον ιατρικό φάκελο).

Επιπλέον συστάσεις:

- Έλεγχος σε όλους τους ασθενείς και για: Γρίπη (A, B), RSV, L. Pneumophila, S. Pneumonia antigen ούρων, Αιμοκαλλιέργειες (μία ανα 20 λεπτά ανεξαρτήτως πυρετού), Γενική ούρων, Καλλιέργεια ούρων, Gram χρώση πτυέλων/βρογχικών εκκρίσεων και καλλιέργεια πτυέλων/βρογχικών εκκρίσεων (εάν κριθεί απαραίτητο), *P. Jiroveci* σε βρογχικές εκκρίσεις (εάν κριθεί απαραίτητο), D-dimer, IL-6 (αν είναι διαθέσιμη), φερριτίνη, ινωδογόνο, CRP, τρυγλυκερίδια, LDH, anti-HIV1-2, Αέρια αίματος κυρίως μεταξύ της 5^{ης} και 7^{ης} ημέρας μετά την έναρξη συμπτωμάτων, τακτικός προσδιορισμός MEWS Score και GCS Score.
- ARDS criteria (Berlin definition – 2012 + Kigali adaptation for low resource settings):
Έναρξη: νέα ή επιδεινούμενη συμπτωματολογία από το αναπνευστικό σύστημα μέσα σε μία εβδομάδα από την κλινική προσβολή νόσου
Απεικόνιση πνεύμονα: (X-ray, CT scan, ή Υπέρηχο πνεύμονα): αμφοτερόπλευρες σκιάσεις, ανεξήγητη(ες) πλευριτική(ες) συλλογή(ες), οζώδεις σκιάσεις, “lobar or lung collapse”.
Αιτιοπαθογένεια οιδήματος: αναπνευστική ανεπάρκεια που δεν μπορεί να αιτιολογηθεί ως καρδιακή ανεπάρκεια ή υπερφόρτωση υγρών. Πρέπει να αποκλεισθεί η υδροστατική αιτιοπαθολογία οιδήματος με αντικειμενική αξιολόγηση (πχ υπερηχογράφημα καρδιάς).
Οξυγόνωση (ενήλικες):
Ήπιο ARDS: 200 mmHg < PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mmHg με PEEP ή CPAP ≥ 5 cmH₂O, ή “non-ventilated”
Μέτριο ARDS: 100 mmHg < PaO₂/FiO₂ ≤ 200 mmHg με PEEP ≥ 5 cmH₂O, ή “non-ventilated”
Σοβαρό ARDS: PaO₂/FiO₂ ≤ 100 mmHg με PEEP ≥ 5 cmH₂O, ή “non-ventilated”
Όταν δεν είναι διαθέσιμη η εξέταση για PaO₂, SpO₂/FiO₂ ≤ 315 υποδεικνύει ARDS (συμπεριλαμβανομένων των “non-ventilated” ασθενών)

Κατευθυντήριες Οδηγίες για Θεραπευτική Αντιμετώπιση Ασθενών με επιβεβαιωμένη
λοίμωξη από τον νέο κορωνοϊό (COVID-19)[^]
Συμβουλευτική Επιστημονική Επιτροπή του ΥΥ για την πανδημία από τον SARS-CoV2

([^] Σημειώνεται ότι οι Κατευθυντήριες Οδηγίες ενδέχεται να αλλάξουν με την δημοσίευση νέων δεδομένων από κλινικές μελέτες που διεξάγονται διεθνώς.)

- **Κορτικοστεροειδή:** Υπάρχουν δεδομένα από το SARS και το MERS ότι τα κορτικοστεροειδή μπορούν να παρατείνουν ή να επιδεινώσουν τη νόσο και θα πρέπει να αποφεύγονται όταν είναι δυνατόν, εκτός εάν απαιτείται για άλλες ενδείξεις, όπως επινεφριδιακή ανεπάρκεια, σήψη ή ARDS (WHO/2019-nCoV/clinical/2020.4).
- **IVIG:** Επειδή πρόκειται για νέο ιό, η ενδοφλέβια γ σφαιρίνη (IVIG) δεν είναι δυνατόν να περιέχει ειδικά COVID-19 αντισώματα. Η IVIG θα συνεχίσει να χορηγείται σε ασθενείς με υπογαμμασφαιριναιμία σύμφωνα με τη συνήθη κλινική πρακτική.
- **Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ):** Λόγω του δυνητικού κινδύνου αύξησης των υποδοχέων ACE2 με τη χρήση ιβουπροφαίνης, η παρακεταμόλη προτιμάται σε ασθενείς με COVID-19 (Fang, et al., Lancet Mar 2020).

- Αν ο/η ασθενής λαμβάνει στατίνη και χρήζει αγωγής με Lopinavir/Ritonavir, να γίνει αλλαγή σε pravastatin 80mg, λόγω λιγότερων αλληλεπιδράσεων. Η atorvastatin μπορεί να συνεχιστεί με στενή παρακολούθηση.
- Αν ο/η ασθενής λαμβάνει αντιυπερτασικά και εμφανίζει υψηλές τιμές ΑΠ, μπορεί να συνεχίσει τον αναστολέα ACE2 ή να γίνει αλλαγή έτσι ώστε η αγωγή του/της να περιλαμβάνει, εάν κρίνεται κατάλληλο, αναστολέα ACE2.
- Αν ο/η ασθενής έχει Πολλαπλή Σκλήρυνση και λαμβάνει Interferon b, συστήνεται να συνεχίσει την αγωγή μαζί με τη θεραπεία για COVID-19.
- Αν ο/η ασθενής λαμβάνει θεραπεία για ηπατίτιδα Β με Tenofovir, συστήνεται να συνεχίσει τη θεραπεία εκτός αν παρουσιαστούν ανεπιθύμητες ενέργειες (έλεγχος GFR).
- Αν ο/η ασθενής είναι μεταμοσχευμένος συστήνεται εκτίμηση από Λοιμωξιολόγο και Εντατικολόγο

Casualty	SpO2
Normal – Healthy	≥ 95%
Normal - COPD	88% – 92%
Hypoxic	85 – 94%
Severely Hypoxic	< 85%
Trigger: Any drop of 3% or more indicates cause for concern	

Κατευθυντήριες Οδηγίες για Θεραπευτική Αντιμετώπιση Ασθενών με επιβεβαιωμένη
λοίμωξη από τον νέο κορωνοϊό (COVID-19)[^]
Συμβουλευτική Επιστημονική Επιτροπή του ΥΥ για την πανδημία από τον SARS-CoV2

([^] Σημειώνεται ότι οι Κατευθυντήριες Οδηγίες ενδέχεται να αλλάξουν με την δημοσίευση νέων δεδομένων από κλινικές μελέτες που διεξάγονται διεθνώς.)

Normal Values

pH	7.35-7.45
CO₂	35-45
pO₂	80-100
HCO₃	22-26
O₂ Sat.	95-100%