



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Farmakoterapia COVID-19 - Aktualizacja

Wersja 2.6

Data ukończenia – 01.06.2021 r.

HISTORIA ZMIAN DOKUMENTU	
WERSJA 2.0 (27.11.2020)	-
WERSJA 2.1 (05.02.2021)	❖ Dokument został uzupełniony o zalecenia dla iwermektyny
WERSJA 2.2 (23.03.2021)	❖ Aktualizacja zalecenia dla tocilizumabu ❖ Aktualizacja uzasadnienia do zalecenia dla bamłaniwimabu
WERSJA 2.3 (26.04.2021)	❖ Dokument został uzupełniony o zalecenia dla terapii skojarzonej baricytynib + remdesiwir
WERSJA 2.4 (18.05.2021)	❖ Dokument został uzupełniony o zalecenia dla budezonidu wziewnego, immunoglobulin nieswoistych oraz przeciwciał monoklonalnych: REGN-COV2 (kasirwimab + imdewimab), bamłaniwimab + etesewimab, regdanwimab
WERSJA 2.5 (24.05.2021)	❖ Dokument został uzupełniony o zalecenia dla baricytynibu ❖ Aktualizacja uzasadnienia do zalecenia dla iwermektyny
WERSJA 2.6 (01.06.2021)	❖ Aktualizacja zalecenia dla osocza ozdrowieńców ❖ Dokument został uzupełniony o zalecenia dla macierzystych komórek mezenchymalnych ❖ Doprecyzowano dawkowanie tocilizumabu (u pacjentów o masie ciała ≤40kg)

Autorzy¹ aktualizacji Zaleceń Farmakoterapia COVID-19

Redakcja Naukowa (Komitet Sterujący):

Prof. dr hab. n. med. **Rafał Niżankowski** (Przewodniczący Rady Przejrzystości, Centrum Monitorowania Jakości w Ochronie Zdrowia)

Prof. dr hab. n. med. **Michał Myśliwiec** (Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości, I Klinika Nefrologii i Transplantologii UM Białystok)

Prof. dr hab. n. med. **Piotr Szymański** (Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA)

Anna Kordecka (p.o. Zastępcy Dyrektora Wydziału Świadczeń Opieki Zdrowotnej, Pion Metodyki Oceny Świadczeń) – od maja 2021 r.

Panel Ekspertów²:

Prof. hab. n. med. **Mirosław Czuczwar** (Kierownik II Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie)

Prof. dr hab. n. med. **Robert Flisiak** (Prezes Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, Kierownik Kliniki Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku)

Prof. dr hab. n. med. **Andrzej Horban** (Konsultant krajowy w dziedzinie chorób zakaźnych)

Prof. dr hab. n. med. **Justyna Kowalska** (Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych, Warszawski Uniwersytet Medyczny)

Prof. dr hab. n. med. **Piotr Kuna** (Wiceprezes Polskiego Towarzystwa Chorób Cywilizacyjnych, Kierownik II Katedry Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi)

Prof. dr hab. med. **Rafał Krenke** (Konsultant wojewódzki w dziedzinie chorób płuc dla woj. mazowieckiego, Kierownik Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego)

Prof. nadzw. dr hab. med. **Dariusz Maciejewski** (Konsultant krajowy w dziedzinie intensywnej terapii, Kierownik Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Wojewódzkiego w Bielsku – Białej)

Prof. dr hab. n. med. **Radosław Owczuk** (Konsultant krajowy w dziedzinie anestezjologii i intensywnej terapii, Kierownik Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego)

Prof. dr hab. n. med. **Miłosz Parczewski** (Konsultant wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych, Kierownik Kliniki Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Nabytych Niedoborów Immunologicznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie)

Prof. dr hab. n. med. **Małgorzata Pawłowska** (Wiceprezes Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, Kierownik Katedry Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Wojewódzki Szpital Obserwacyjno-Zakaźny im. Tadeusza Browicza w Bydgoszczy)

Prof. dr hab. med. **Anna Piekarska** (Kierownik Kliniki Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Ordynator Oddziału Chorób Zakaźnych i Hepatologii, WSSz im dr Wł. Biegańskiego w Łodzi)

Prof. dr hab. **Krzysztof Pyrc** (Kierownik Pracowni Wirusologii Małopolskiego Centrum Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego)

Prof. dr hab. n. med. **Piotr Radziwon** (Konsultant krajowy w dziedzinie transfuzjologii klinicznej, Dyrektor Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Białymstoku)

Dr n. med. **Radosław Sierpiński** (p.o. Prezes Agencji Badań Medycznych)

Prof. dr hab. n. med. **Krzysztof Simon** (Dolnośląski konsultant wojewódzki ds. chorób zakaźnych, Ordynator I Oddziału Zakaźnego Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu, Kierownik Kliniki Chorób Zakaźnych i Hepatologii Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu)

Prof. dr hab. n. med. **Wojciech Szczeklik** (Kierownik Ośrodka Intensywnej Terapii i Medycyny Około zabiegowej UJCM Kraków, Kierownik Kliniki Intensywnej Terapii i Anestezjologii, 5 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Krakowie) – od stycznia 2021 r.

Dr n. med. **Konstanty Szuldrzyński** (kierownik Centrum Terapii Pozaustrojowych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie)

Prof. dr hab. n. med. **Krzysztof Tomaszewicz** (Wiceprezes Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, Kierownik Katedry i Kliniki Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie)

¹ Konflikt interesów: Członkowie Zespołu Ekspertkiego zostali zobowiązani do złożenia deklaracji konfliktu interesu zgodnie z narzędziem ADAPTE (*The ADAPTE Collaboration (2009). The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. <http://www.g-i-n.net>*). Szczegółowe informacje – ANEKS 2.

² Zespół Ekspertów uczestniczących w wypracowaniu zaleceń w zakresie farmakoterapii w COVID-19. Celem procesu było osiągnięcie konsensusu. W przypadku zgłoszenia zdania odrębnego, zostało to wskazane w komentarzu do zalecenia.

Zespół AOTMiT ds. aktualizacji Zaleceń Farmakoterapia COVID-19 (listopad 2020 r.) – opracowanie przeglądów doniesień naukowych dla technologii lekowych stosowanych w COVID-19. Przeglądy stanowią załączniki do zestawu Zaleceń.

Anna Kordecka – Koordynator prac Zespołu AOTMiT

Magdalena Łazowska – Zastępca Koordynatora

Magdalena Krasztel – Lider Zespołu Analitycznego

Kinga Machnik – Lider Zespołu Analitycznego

Dominika Bruszkiewicz

Edyta Florka

Paulina Hałasa

Katarzyna Just

Magdalena Kutkowska

Magdalena Łazowska

Dorota Najmrocka

Anna Rychert

Ewelina Sadowska

Ewa Walkiewicz-Żarek

Zespół AOTMiT ds. Zaleceń w COVID-19 (kwiecień 2020 r.)

Anna Kordecka – Koordynator prac Zespołu AOTMiT

Dominik Dziurda – Dyrektor Wydziału Świadczeń Opieki Zdrowotnej

Joanna Parkitna – p.o. Dyrektor Wydziału Oceny Technologii Medycznych

Dominika Bruszkiewicz

Jadwiga Czczot

Katarzyna Dekiel

Karol Domański

Agnieszka Dzierwa

Edyta Florka

Tomasz Garbaty

Marcin Gładysz

Agnieszka Głąb

Natalia Grabowska

Jarosław Gruszk

Paulina Hałasa

Katarzyna Just

Anna Kaczorek-Juszkiewicz

Bartosz Kobuszewski

Magdalena Konieczna

Magdalena Koperny

Anna Korecka-Polak

Piotr Krakowian

Magdalena Krasztel

Magdalena Kutkowska

Magdalena Łazowska

Agata Łuszczynska-Żmijewska

Kinga Machnik – Zastępca Koordynatora

Dorota Najmrocka

Tomasz Nawrocki

Kinga Orzeł

Joanna Pecyna

Konrad Pirek

Anna Rychert

Ewelina Sadowska

Piotr Witczak

Aleksandra Wyszowska

Anna Zaremba

Aleksandra Zawada

SPIS TREŚCI

Słowo wstępne	7
Przedmowa	8
ZALECENIA – FARMAKOTERAPIA	9
1. Leki przeciwwirusowe	9
1.1. Remdesiwir	9
1.2. Baricytynib + remdesiwir	9
1.3. Baricytynib	10
1.4. Chlorochina / hydroksychlorochina	10
1.5. Amantadyna	11
1.6. Lopinawir + rytonawir	11
1.7. Fawipirawir	12
1.8. Interferon beta	12
1.9. Osocze ozdrowieńców	12
1.10. Immunoglobuliny nieswoiste	12
1.11. Macierzyste komórki mezenchymalne	14
1.12. Bamlanivimab	14
1.13. Bamlanivimab + etesevimab	15
1.14. REGN-COV2 (kasirivimab + imdewimab)	15
1.15. Regdanvimab	16
1.16. Iwermektyna	17
2. Leki przeciwzapalne	18
2.1. Glikokortykosteroidy (GKS)	18
2.1.1. Glikokortykosteroidy systemowe	18
2.1.2. Budezonid wziewny	18
2.2. Leki przeciwcytokinowe	19
2.2.1. Tocilizumab	19
2.2.2. Anakinra	20
3. Leki hamujące krzepnięcie	21
3.1. Heparyny	21
3.2. Przeciwpłytkowe (kwas acetylosalicylowy, kłopidogrel)	22
4. Leki wspomagające	22
4.1. Witamina C	22
4.2. Witamina D	22
ANEKS 1	24
ANEKS 2	28
Piśmiennictwo	31

Wykaz skrótów

ACC	ang. <i>American College of Cardiology</i>
ACCP	ang. <i>American College of Chest Physicians</i>
ACTT-1	ang. <i>The Adaptive Covid-19 Treatment Trial</i>
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARDS	ang. <i>acute respiratory distress syndrome</i> – zespół ostrej niewydolności oddechowej
ASH	ang. <i>American Society of Hematology</i>
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
CI	ang. confidence interval – przedział ufności
COVID-19	ang. <i>Coronavirus Disease 2019</i>
CPAP	ang. <i>continuous positive airway pressure</i> – stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych)
CQ	ang. <i>chloroquine</i> - chlorochina
DIC	ang. <i>disseminated intravascular coagulation</i> – rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FDP	ang. <i>fibrin degradation products</i> – produkty degradacji fibryny
FiO₂	ang. <i>fraction of inspired oxygen</i> – frakcja tlenu w mieszaninie wdechowej
GKS	glikokortykosteroidy
HCQ	ang. <i>hydroxychloroquine</i> – hydroksychlorochina
HDCz	heparyny drobnocząsteczkowe
IL-6	interleukina-6
INR	ang. <i>International Normalized Ratio</i> – międzynarodowy współczynnik znormalizowany
ISTH	ang. <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i> – Międzynarodowe Stowarzyszenie Zakrzepicy i Hemostazy
MAP	ang. <i>mean arterial pressure</i> – średnie ciśnienie tętnicze
MEWS	ang. <i>Modified Early Warning Score</i> - zmodyfikowana punktacja wczesnego ostrzegania
MSC	ang. <i>mesenchymal stem cells</i> – macierzyste komórki mezenchymalne
OIT	Oddział Intensywnej Terapii
OR	ang. <i>odds ratio</i> - iloraz szans
PaO₂	ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej
PaO₂/FiO₂	wskaźnik oksigenacji
PEEP	ang. <i>positive end-expiratory pressure</i> – dodatnie ciśnienie końcowo-wydechowe
RCT	ang. <i>A randomized controlled trial</i> – kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją
SARS-CoV-2	ang. <i>severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
SIC	ang. <i>Sepsis-Induced Coagulopathy</i> – koagulopatia indukowana przez sepsę
SOFA	ang. <i>Sepsis-related Organ Failure Assessment</i> - skala niewydolności narządów związanej z sepsą
SpO₂	saturation krwi obwodowej tlenem
WM	wentylacja mechaniczna
ŻChZZ	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Słowo wstępne

Obecny dokument jest aktualizacją materiału „Zalecenia w COVID-19. Polskie zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne oraz organizacyjne w zakresie opieki nad osobami zakażonymi lub narażonymi na zakażenie SARS-CoV-2” z dnia 25 kwietnia 2020, który został przygotowany w oparciu o zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 27 marca 2020 dotyczące opracowania propozycji wszechstronnego, wielospecjalistycznego zestawu kluczowych zaleceń odnoszących się do organizacji i postępowania medycznego (diagnostyki i leczenia) w zakresie opieki nad pacjentami z zakażeniem wirusem SARS-COV-19, w oparciu o dostępne dowody naukowe i istniejące wytyczne.

Aktualizacja obejmuje farmakoterapię, najszerzej opisywany, jeżeli chodzi o liczbę badań i publikacji naukowych obszar w postępowaniu w COVID-19. Aktualizacja została przeprowadzona przy współpracy wybitnych polskich specjalistów w tym zakresie (wymienionych na Liście Autorów), wspierana przez aktywny merytoryczny udział Ministra Macieja Miłkowskiego, przy wykorzystaniu również materiałów i uwag otrzymywanych od Ministra Grzegorza Cessaka, dyrektora Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny Grzegorza Juszczyka, prof. Andrzeja Matyi, Prezesa Naczelnej Izby Lekarskiej, ekspertów z Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA, Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kolegium Lekarzy Rodzinnych i wielu innych praktyków i naukowców zainteresowanych zapewnieniem wysokiej jakości polskich zaleceń. Pracę Panelu Ekspertów koordynował Komitet Sterujący, złożony z Prezydium Rady Przejrzystości Agencji, który był odpowiedzialny za ostateczną redakcję zaleceń. W przygotowanie materiału byli zaangażowani analitycy Agencji, którzy dokonali systematycznych przeglądów dostępnych publikacji w literaturze światowej.

Zalecenia, tak jak poprzednio, oparto na pracach oryginalnych, analizie wytycznych międzynarodowych organizacji i towarzystw naukowych oraz opiniach polskich ekspertów. Wymagało to dokonania selekcji z blisko 10 tysięcy publikacji i pełnotekstowej analizy około 500 artykułów naukowych, z których do przeglądów zostało włączonych 136 pozycji. Wsparciem w tych pracach jest opracowana przez Agencję baza literatury i wytycznych zawierająca ekstrakcję danych oraz narzędzia techniczne dostępna pod adresem covid19.aotm.gov.pl.

Wszystkim osobom uczestniczącym w opracowaniu zaleceń składam niezmiennie gorące podziękowania za niezwykle zaangażowanie przy analizie tak szerokiego i niejednokrotnie skomplikowanego metodycznie materiału.

Roman Topór-Mądry

PREZES

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

(27 listopada 2020 r.)

Przedmowa

25 kwietnia 2020 r. opublikowano pierwszą wersję Zaleceń w COVID-19¹, przygotowaną we współpracy z interdyscyplinarnym Zespołem Ekspertów Klinicznych (z: anestezjologii i intensywnej terapii, chorób zakaźnych, diagnostyki laboratoryjnej, epidemiologii, mikrobiologii, wirusologii, pulmonologii, radiologii, psychiatrii oraz medycyny ratunkowej), koordynowanym przez Komitet Sterujący, złożony z Prezydium Rady Przejrzystości Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wobec dynamicznie zmieniającej się sytuacji pandemii i ciągłego napływu nowych doniesień naukowych, dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania leków w COVID-19, Agencja przeprowadziła proces aktualizacji Zaleceń w obszarze farmakoterapii.

W ramach powyższych działań, na stronie internetowej Agencji (<https://www.aotm.gov.pl/zalecenia-kliniczne/covid-19/>) opublikowano przeglądy doniesień naukowych dla poszczególnych technologii lekowych w COVID-19. Przeglądy, opracowane przez zespół analityków Agencji, stanowią załączniki do zestawu Zaleceń³. Opracowania analityczne stanowiły podstawę dyskusji Panelu Ekspertów Klinicznych i Komitetu Sterującego. Niektóre zalecenia opatrzone dodatkowymi komentarzami Komitetu Sterującego, szczególnie w przypadkach, w których jego członkowie uważali, że poziom dostępnych dowodów naukowych (ewidensów) powoduje dużą niepewność w ocenie skuteczności poszczególnych interwencji.

Zbiór zaktualizowanych zaleceń będzie podlegał aktualizacji, w zależności od napływających danych o skuteczności i bezpieczeństwie opcji terapeutycznych COVID-19. Czytelników Zaleceń zapraszamy do dzielenia się z nami uwagami i sugestiami, korzystając z adresu mailowego wytycznecovid19@aotm.gov.pl.

Komitet Sterujący

27 listopada 2020 r.

³ Analitycy AOTMiT przeprowadzili systematyczne przeszukiwanie baz informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych doniesień naukowych dla leków o potencjale terapeutycznym (wyszukiwanie wykonano w bazach PubMed (przez Medline) oraz EMBASE). Jako uzupełnienie wyszukiwania, przeglądano również strony czasopism naukowych, jak również doniesienia typu pre-print, dostępne na stronie <https://www.medrxiv.org/>.

ZALECENIA – FARMAKOTERAPIA

1. Leki przeciwwirusowe

1.1. Remdesiwir

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Stosowanie remdesiwiru, przez 5 dni, należy rozważyć u pacjentów z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2 w okresie replikacji wirusa, czyli nie później niż 5-7 dni od pierwszych objawów choroby, u pacjentów z udokumentowanym obrazowo zapaleniem płuc i saturacją krwi obwodowej tlenem (SpO₂) ≤94% (przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym).

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla remdesiwiru stosowanego w COVID-19**², opublikowanego na stronie AOTMiT:

aotm.gov.pl/media/2020/12/AOTMiT_COVID_19_Przegląd_Remdesiwir_v1.1_2020.11.20.pdf

Zalecenie obarczone jest dużą niepewnością. Dotychczasowe dowody naukowe, dotyczące korzyści ze stosowania remdesiwiru, pochodzą z dwóch dużych badań klinicznych z randomizacją, których wyniki nie są spójne. W przeprowadzonym na grupie ponad tysiąca chorych badaniu ACTT-1 wykazano krótszy czas do wyzdrowienia i mniejsze ryzyko zgonu wśród pacjentów leczonych remdesiwirem, w porównaniu do grupy kontrolnej. Efekt ten zanotowano w analizie dla całej badanej populacji, ale szczególnie wyraźny był w podgrupie o średnim nasileniu choroby – u pacjentów wymagających tlenoterapii. Nie wykazano istotnych korzyści zarówno u pacjentów z łagodniejszym jak i cięższym przebiegiem choroby. Drugie badanie (SOLIDARITY) przeprowadzono na grupie ponad 5 tysięcy chorych. Do dnia wydania obecnych zaleceń, wyniki badania nie zostały opublikowane w recenzowanym czasopiśmie medycznym. Dostępne dane, opublikowane na portalu MedRxiv, nie potwierdzają przewagi remdesiwiru w całej populacji leczonej, ani u pacjentów na tlenoterapii, co podważa wyniki ACCT-1.

Krytyczna analiza ww. badań wskazuje, iż nie można całkowicie wykluczyć, że zaobserwowana w jednej z podgrup badania ACTT-1 znamienna statystycznie różnica efektów może być dziełem przypadku. Z kolei istotne wątpliwości budzi możliwość wnioskowania na podstawie wyników badania SOLIDARITY, w którym większość badanych pacjentów pochodziła z krajów Azji, Afryki i Ameryki Łacińskiej, cechujących się bardzo odmienną od polskiej praktyką medyczną.

Eksperti stoją na stanowisku, iż w zaistniałej sytuacji, stosowanie remdesiwiru, ograniczone do wczesnego okresu choroby, wyłącznie u pacjentów z obniżoną saturacją krwi obwodowej tlenem, bez uszkodzenia wątroby i wymagających tlenoterapii, jest uzasadnione, do czasu gdy dalsze badania wyjaśnią skuteczność leku. W sytuacji, kiedy dojdzie do niewydolności oddechowej, wymagającej leczenia w warunkach OIT nie ma wskazań do wdrożenia ani kontynuowania terapii remdesiwirem.

1.2. Baricytynib + remdesiwir

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Nie zaleca się rutynowego stosowania barycytynibu z remdesiwirem u pacjentów z COVID-19, ograniczając ich użycie do badania klinicznego.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla terapii skojarzonej barycetynib + remdesiwir w leczeniu COVID-19**³, opublikowanego na stronie AOTMiT:

<https://www.aotm.gov.pl/media/2021/04/Barycetynibremdesiwir-w-COVID-19-%E2%80%93-Rapid-Review-wersja-1.0-23-kwietnia-2021-r..pdf>

W badaniu z randomizacją ACTT-2 (Kalil 2020) nie wykazano istotnych korzyści w odniesieniu do redukcji śmiertelności w populacji pacjentów hospitalizowanych z COVID-19.

Wyniki RCT nie wykazały wpływu na śmiertelność, jednak sugerują, że barycetynib w skojarzeniu z remdesiwirem może skracać czas do poprawy klinicznej w populacji ogólnej badania oraz w subpopulacji pacjentów otrzymujących wysokoprzepływową tlenoterapię lub poddanych wentylacji nieinwazyjnej.

1.3. Barycetynib

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Wyniki badania z randomizacją COV-BARRIER, opisane w ramach nierecenzowanego doniesienia Marconi 2021, wskazują na zmniejszenie śmiertelności w grupie pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim przebiegiem COVID-19, leczonych barycetynibem, w porównaniu do placebo.

Zasadnym jest jednak odroczenie wydania ostatecznego zalecenia do czasu ukazania się publikacji w recenzowanym czasopiśmie, szczególnie gdy wyniki innego badania (ACTT-2, Kalil 2021) wskazują na brak znamienych różnic w śmiertelności, przy porównaniu barycetynibu, stosowanego z remdesiwirem, względem monoterapii remdesiwirem.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla barycetynibu w leczeniu COVID-19**⁴, opublikowanego na stronie AOTMiT:

<https://www.aotm.gov.pl/media/2021/05/Barycetynib-w-COVID-19-Rapid-Review-wersja-1.0-18-maja-2021-r..pdf>

Wyniki badania COV-BARRIER (Marconi 2021) wskazują, że terapia barycetynibem stosowanym w połączeniu z opieką standardową wiąże się z 38% redukcją ryzyka zgonu w 28-dniowym okresie obserwacji, w porównaniu do schematu leczenia składającego się z placebo i opieki standardowej.

Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego tj. progresji do tlenoterapii wysokoprzepływowej, wentylacji nieinwazyjnej, wentylacji inwazyjnej (w tym ECMO) lub zgonu w 28-dniowym okresie obserwacji.

Mając na względzie status publikacji Marconi 2021 (*pre-print*) nie jest możliwe jednoznaczne wnioskowanie o skuteczności barycetynibu w leczeniu pacjentów z COVID-19, do czasu opublikowania wyników w recenzowanym czasopiśmie naukowym.

1.4. Chlorochina / hydroksychlorochina

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Nie zaleca się stosowania chlorochiny i hydroksychlorochiny zarówno w profilaktyce poekspozycyjnej, jak i w leczeniu COVID-19.

Uzasadnienie:

Brak jest naukowych dowodów na skuteczność chlorochiny i hydroksychlorochiny, a niektóre badania wskazują na ich szkodliwe działanie.

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla hydroksychlorochiny i chlorochiny stosowanych w leczeniu COVID-19**⁵, opublikowanego na stronie AOTMiT:

https://www.aotm.gov.pl/media/2020/11/AOTMiT_COVID_19_Przegląd_HCQ_CQ_v1.0_14.10.2020.pdf.

Wyniki niektórych badań zwracają uwagę na potencjalnie szkodliwe działanie tych leków (głównie kardiologiczne).

1.5. Amantadyna

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Nie zaleca się stosowania amantadyny u pacjentów z COVID-19.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę 3 dostępnych publikacji, na które składały się jedno badanie z grupą kontrolną i dwa opisy serii przypadków, których niska jakość i wiarygodność nie pozwalają na przyjęcie tezy o skuteczności amantadyny w COVID-19. Badanie będące retrospektywną analizą wielu tysięcy pacjentów leczonych w licznych szpitalach covidowych Mexico City, objęło m.in. 319 chorych, u których zastosowano amantadynę, nie wykazało skuteczności amantadyny w monoterapii, a sami autorzy konkludują, iż ich wyniki wskazują na brak zasadności kontynuowania prób klinicznych z amantadyną w COVID-19.

Analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla amantadyny stosowanej w leczeniu COVID-19**⁶, opublikowano na stronie AOTMiT:

<https://www.aotm.gov.pl/media/2020/11/Przegląd-doniesien-naukowych-dla-amantadyny-stosowanej-w-leczeniu-COVID-19-wersja-1.1-19-listopada-2020-r..pdf>

1.6. Lopinawir + rytonawir

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Nie zaleca się rutynowego stosowania lopinawiru i rytonawiru, ograniczając ich użycie do badania klinicznego.

Uzasadnienie:

Brak dowodów naukowych potwierdzających skuteczność kliniczną terapii w COVID-19.

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla lopinawiru i rytonawiru stosowanych w leczeniu COVID-19**⁷, opublikowanego na stronie AOTMiT:

https://www.aotm.gov.pl/media/2020/08/1_aotmit_covid_19_przegląd_lpv_rtv_v-1.0_2020.08.07.pdf

1.7. Fawipirawir

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Nie zaleca się rutynowego stosowania fawipirawiru, ograniczając jego użycie do badania klinicznego.

Uzasadnienie:

Brak dowodów naukowych potwierdzających skuteczność kliniczną leku w COVID-19.

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla fawipirawiru stosowanego w leczeniu COVID-19**⁸, opublikowanego na stronie AOTMiT:

https://www.aotm.gov.pl/media/2020/09/AOTMiT_COVID_19_Przegląd_Fawipirawir_v-1.0_2020.09.22.pdf

1.8. Interferon beta

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Nie zaleca się rutynowego stosowania interferonu-β u pacjentów z COVID-19.

Komentarz

Komitet Sterujący wskazuje na brak dostatecznych dowodów na skuteczność interwencji uzasadniających rutynowe stosowanie interferonu, niemniej jednak wyniki dwóch małych RCT sugerują możliwość uzyskania korzyści ze stosowania leku, które wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla interferonu beta stosowanego w leczeniu COVID-19**⁹, opublikowanego na stronie AOTMiT:

<https://www.aotm.gov.pl/media/2020/11/Przegląd-doniesien-naukowych-dla-interferonu-beta-stosowanego-w-leczeniu-COVID-19-wersja-1.0-16-listopada-2020-r..pdf>

1.9. Osocze ozdrowieńców

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Wobec niepotwierdzenia skuteczności interwencji w większości badań z randomizacją i ich metaanalizach, nie zaleca się rutynowego stosowania osocza ozdrowieńców u chorych hospitalizowanych z COVID-19.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla osocza ozdrowieńców, stosowanego w leczeniu COVID-19**¹⁰, opublikowanego na stronie AOTMiT:

<https://www.aotm.gov.pl/media/2021/05/Osocze-ozdrowiencow-w-COVID-19-Rapid-Review-wersja-1.2-27-maja-2021-r..pdf>

Badania obserwacyjne (ah Yoon 2021, Abolghasemi 2020, Alsharidah 2020, Salazar E 2021, Hegerova 2020, Liu 2020) oraz opinie ekspertów klinicznych, sugerowały możliwość korzystnego efektu

podawania osocza ozdrowieńców we wczesnej fazie wirerii, w szczególności u chorych z wysokim ryzykiem ciężkiego przebiegu choroby bądź obniżoną odpornością. Badania te sugerowały, iż terapia ta może mieć znaczenie w pierwszych trzech dniach choroby.

Wyniki próby klinicznej z randomizacją Libster 2020 potwierdziły tę linię wnioskowania, gdyż wykazały znamienne skuteczną terapię osoczem, podanym do 72 h od początku objawów, względem placebo, w odniesieniu do punktu końcowego jakim było wystąpienie ciężkiej choroby układu oddechowego: 16% vs 31%; RR=0,52 (95% CI: 0,29; 0,94).

Jednak w wynikach największego RCT (platforma badawcza RECOVERY) nie odnotowano znamiennej niższej śmiertelności w 28. dniu choroby u pacjentów otrzymujących osocze, w stosunku do grupy kontrolnej, nie otrzymującej osocza. Wykonano analizę podgrup w zależności od czasu podania osocza. W grupie, która otrzymała osocze (wysokie miano przeciwciał) w okresie do 4 dnia choroby włącznie, śmiertelność była nieznacznie niższa niż w grupie kontrolnej, nieotrzymującej osocza: 268/933 (29%) vs 306/975 (31%); RR=0,91 (95% CI: 0,77; 1,07).

1.10. Immunoglobuliny nieswoiste

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Nie zaleca się rutynowego stosowania immunoglobulin nieswoistych u pacjentów z COVID-19, ograniczając ich użycie do medycznego eksperymentu leczniczego.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla preparatów wytwarzanych z osocza ludzkiego (immunoglobulin) w leczeniu COVID-19¹¹**, opublikowanego na stronie AOTMiT:

<https://www.aotm.gov.pl/media/2021/04/Przegląd-Produkty-z-osocza-ludzkiego-immunoglobuliny-Rapid-Review-wersja-1.0-22-kwietnia-2021-r..pdf>

Jakość dostępnych badań eksperymentalnych z randomizacją (Sakoulas 2020, Tabarasi 2020, Raman 2021, Gharebaghi 2020) jest zróżnicowana, jednak we wszystkich grupy badane były nieliczne (od 16 do 50 pacjentów w grupie). Występowały różnice w odniesieniu do:

- stanu pacjentów włączanych do badań (od umiarkowanie ciężkiego do ciężkiego) oraz
- stosowanego leczenia dodatkowego, w grupach badanych jak i kontrolnych,
- ocenianych punktów końcowych.

W 2 badaniach analizowano wpływ immunoglobulin na ryzyko zgonu, jednak wyniki nie są spójne. W badaniu Gharebaghi 2020 obserwowano statystycznie znamienne zmniejszenie śmiertelności w grupie badanej, natomiast w badaniu Tabarasi 2020 nie uzyskano znamienych statystycznie różnic.

Wyniki badań sugerują możliwą korzyść w zakresie skrócenia czasu hospitalizacji (Sakoulas 2020, Tabarasi 2020, Raman 2021), skrócenia czasu pobytu na OIT (Sakoulas 2020), skrócenia czasu wentylacji mechanicznej (Raman 2021) oraz redukcji częstości stosowania wentylacji mechanicznej (Sakoulas 2020), jednak wyniki obciążone są dużą niepewnością.

1.11. Macierzyste komórki mezenchymalne

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Nie zaleca się rutynowego stosowania mezenchymalnych komórek macierzystych u pacjentów z COVID-19, ograniczając ich użycie do eksperymentu medycznego.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla macierzystych komórek mezenchymalnych (ang. mesenchymal stem cells, MSC) w leczeniu pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby COVID-19**¹², opublikowanego na stronie AOTMiT:

<https://www.aotm.gov.pl/media/2021/05/Macierzyste-komorki-mezenchymalne-w-COVID-19-%E2%80%93-Rapid-Review-wersja-1.0-27-kwietnia-2021-r..pdf>

Jakość dostępnych badań eksperymentalnych z randomizacją (Lanzoni 2020, Shi 2021, Shu 2020) jest zróżnicowana. Jednym z głównych ograniczeń jest niska liczebność badanych grup (od 24 pacjentów w badaniu Lanzoni 2020 do 101 pacjentów w badaniu Shi 2021). Odnotowano różnice w odniesieniu do:

- stanu wyjściowego pacjentów włączanych do badań (od umiarkowanego do krytycznego),
- schematu podawania mezenchymalnych komórek macierzystych,
- ocenianych punktów końcowych,
- stosowanego leczenia dodatkowego w grupach badanych i kontrolnych.

W 2 RCTs oraz w badaniu nierandomizowanym Xu 2021 analizowano wpływ mezenchymalnych komórek macierzystych na przeżycie - wyniki nie są spójne. W badaniu Lanzoni 2020 obserwowano statystycznie znamienne różnice w zakresie przeżycia na korzyść grupy badanej, przy czym należy zwrócić uwagę na wysoką niepewność wyników, związaną przede wszystkim z niską liczebnością badanej próby (N=24 pacjentów). W nierandomizowanym badaniu Xu 2021 istotność statystyczną odnotowano w podgrupie pacjentów w stanie krytycznym, obejmującej zaledwie 10 pacjentów. W badaniu Shu 2020 nie uzyskano natomiast znamienych statystycznie różnic w śmiertelności.

Wyniki RCT sugerują możliwą korzyść w zakresie czasu do: poprawy klinicznej (Shu 2020), wyzdrowienia (Lanzoni 2020), poprawy w zakresie zmian w obrazie TK (Shu 2020, Shi 2021), zmniejszenia markerów stanu zapalnego (Lanzoni 2020) - wyniki obarczone są dużą niepewnością. W większości badań nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy ramionami badań w zakresie bezpieczeństwa, wyjątek stanowiło badanie Lanzoni 2020, w którym przeżycie wolne od SAE było wyższe w grupie leczonej UCMSC.

1.12. Bamlanivimab

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Nie zaleca się rutynowego stosowania bamlanivimabu u pacjentów z COVID-19, do czasu potwierdzenia efektywności klinicznej oraz ustalenia szczegółowych wskazań i dawkowania.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla bamlanivimabu (LY-CoV555) stosowanego w leczeniu COVID-19**¹³, opublikowanego na stronie AOTMiT:

https://www.aotm.gov.pl/media/2021/03/AOTMiT_COVID_19_Przegląd_Bamlanivimab_v1.1_2021.03.23_new.pdf

1.13. Bamlanivimab + etesevimab

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Nie zaleca się rutynowego stosowania bamlanivimabu z etesevimabem u ambulatoryjnych pacjentów z COVID-19. Mogą one być przydatne w wyodrębnionych grupach wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, ale ich przydatność ogranicza dostępność i konieczność podania we wlewie dożylnym.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla bamlanivimabu (LY-CoV555) stosowanego w leczeniu COVID-19**¹³, opublikowanego na stronie AOTMiT:

https://www.aotm.gov.pl/media/2021/03/AOTMiT_COVID_19_Przegląd_Bamlanivimab_v1.1_2021.03.23_new.pdf

Przeciwciała bamlanivimab z etesevimabem mogą łagodzić objawy choroby u pacjentów ambulatoryjnych z łagodnym/umiarkowanym przebiegiem COVID-19, ale brak jest danych potwierdzających wpływ na śmiertelność terapii bamlanivimab + etesevimab w dawce odpowiednio 700 mg + 1400 mg. Zalecenie oparte jest na przesłankach patofizjologicznych, wynikach RCT Gottlieb 2021 oraz danych udostępnionych w raporcie EMA.

W opublikowanym badaniu BLAZE-1 (Gottlieb 2021) nie przedstawiono wyników w zakresie śmiertelności, jednak wskazano na większą redukcję miana wirusa w dniu 11. u pacjentów stosujących bamlanivimab z etesevimabem względem placebo. Informacje sugerujące redukcję częstości hospitalizacji lub zgonów (złożony punkt końcowy) dostępne są wyłącznie w raporcie EMA i na stronie producenta - brak publikacji w recenzowanym czasopiśmie, co stanowi istotne ograniczenie.

Zgodnie z kryteriami określonymi w dokumencie EMA, czynniki ryzyka progresji do ciężkiej postaci COVID-19 obejmują m.in.⁴ :

- podeszły wiek,
- otyłość,
- choroby sercowo – naczyniową (w tym nadciśnienie),
- przewlekłe choroby płuc (w tym astma),
- cukrzyca typu 1 lub 2,
- przewlekłe choroby nerek (w tym wymagające dializoterapii),
- przewlekłe choroby wątroby,
- leczenie immunosupresyjne.

Zasadnym wydaje się wyodrębnienie grup pacjentów szczególnego ryzyka (tj. przewlekłe dializowani; po transplantacji narządów), jednak na chwilę obecną nie ma danych pozwalających na wnioskowanie, która subpopulacja może odnieść największe korzyści ze stosowania bamlanivimabu z etesevimabem.

Ze względu na drogę podania w postaci wlewu dożylnego wymagającego opieki ambulatoryjnej, dostępność do terapii w warunkach polskich jest ograniczona.

1.14. REGN-COV2 (kasirivimab + imdewimab)

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Nie zaleca się rutynowego stosowania przeciwciał REGN-COV2 (kasirivimab + imdewimab) u ambulatoryjnych pacjentów z COVID-19. Mogą one być przydatne w wyodrębnionych grupach wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, ale ich przydatność ogranicza dostępność i konieczność podania we wlewie dożylnym.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla REGN-COV2 (kasirivimab i imdevimab) w leczeniu COVID-19**¹⁴, opublikowanego na stronie AOTMiT:

<https://www.aotm.gov.pl/media/2021/04/REGN-COV2-kasirivimab-i-imdevimab-w-COVID-19-%E2%80%93-Rapid-Review-wersja-1.0-7-kwietnia-2021-r..pdf>

Przeciwciała REGN-COV2 mogą łagodzić objawy choroby u pacjentów ambulatoryjnych z łagodnym/umiarkowanym przebiegiem COVID-19, ale brak jest danych potwierdzających ich wpływ na śmiertelność. Zalecenie oparte jest na przesłankach patofizjologicznych, wstępnych wynikach RCT Weinreich 2020, badania obserwacyjnego Webb 2021 oraz danych udostępnionych w raporcie EMA.

W opublikowanym badaniu COV-2067 (Weinreich 2020) nie przedstawiono wyników w zakresie śmiertelności, odnotowano jedynie redukcję miana wirusa u pacjentów z łagodnym/umiarkowanym przebiegiem choroby. Informacje wskazujące na zmniejszenie częstości hospitalizacji lub zgonu (złożony punkt końcowy) dostępne są wyłącznie na stronie producenta - brak publikacji w recenzowanym czasopiśmie, co stanowi istotne ograniczenie.

Zgodnie z kryteriami określonymi w dokumencie EMA, czynniki ryzyka progresji do ciężkiej postaci COVID-19 obejmują m.in.⁴:

- podeszły wiek,
- otyłość,
- choroby sercowo – naczyniową (w tym nadciśnienie),
- przewlekłe choroby płuc (w tym astma),
- cukrzyca typu 1 lub 2,
- przewlekłe choroby nerek (w tym wymagające dializoterapii),
- przewlekłe choroby wątroby,
- leczenie immunosupresyjne.

Zasadnym wydaje się wyodrębnienie grup pacjentów szczególnego ryzyka (tj. przewlekłe dializowani; po transplantacji narządów), jednak na chwilę obecną nie ma danych pozwalających na wnioskowanie, która subpopulacja może odnieść największe korzyści ze stosowania REGN-COV2.

Ze względu na drogę podania w postaci wlewu dożylnego wymagającego opieki ambulatoryjnej, dostępność do terapii w warunkach polskich jest ograniczona.

1.15. Regdanwimab

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Nie zaleca się rutynowego stosowania regdanwimabu u ambulatoryjnych pacjentów z COVID-19. Mogą one być przydatne w wyodrębnionych grupach wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, ale ich przydatność ogranicza dostępność i konieczność podania we wlewie dożylnym.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla regdanwimabu (CT-P59) w leczeniu COVID-19**¹⁵, opublikowanego na stronie AOTMiT:

⁴https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/regn-cov2-antibody-combination-casirivimab/imdevimab-covid19-article-53-procedure-conditions-use-conditions-distribution-patients-targeted_en.pdf

<https://www.aotm.gov.pl/media/2021/04/Regdanwimab-w-COVID-19-%E2%80%93-Rapid-Review-wersja-1.0-6-kwietnia-2021-r..pdf>

Regdanwimab łagodzi objawy choroby u pacjentów ambulatoryjnych z łagodnym/umiarkowanym przebiegiem COVID-19, ale brak jest danych potwierdzających wpływ na śmiertelność. Zalecenie oparte jest jednak na przesłankach patofizjologicznych oraz RCT Eom 2021.

W badaniu z randomizacją Eom 2021 (pre-print) nie odnotowano przypadków zgonu w żadnym z ramion, wykazano natomiast możliwość szybszego wyzdrowienia, co stanowi mniej wiarygodny punkt końcowy.

Zgodnie z kryteriami określonymi w dokumencie EMA, czynniki ryzyka progresji do ciężkiej postaci COVID-19 obejmują m.in.⁴:

- podeszły wiek,
- otyłość,
- choroby sercowo – naczyniową (w tym nadciśnienie),
- przewlekłe choroby płuc (w tym astma),
- cukrzyca typu 1 lub 2,
- przewlekłe choroby nerek (w tym wymagające dializoterapii),
- przewlekłe choroby wątroby,
- leczenie immunosupresyjne.

Dotychczasowe dowody naukowe pozwalają jedynie na ograniczone wnioskowanie, również w zakresie potencjalnych subpopulacji mogących odnieść szczególne korzyści ze stosowania regdanwimabu.

Ze względu na drogę podania w postaci wlewu dożylnego wymagającego opieki ambulatoryjnej, dostępność do terapii w warunkach polskich jest ograniczona.

1.16. Iwermektyna

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Nie zaleca się rutynowego stosowania iwermektyny w leczeniu COVID-19; jej użycie powinno być ograniczone do eksperymentów badawczych.

Uzasadnienie:

Iwermektyna to lek przeciw pasożytniczy, który hamuje replikację wielu wirusów w tym SARS-CoV-2 *in vitro*. Iwermektyna może interferować z lekami hamującymi cytochrom CYP3A4, a w dużych stężeniach może być neurotoksyczna.

Dowody naukowe na skuteczność iwermektyny są w większości niskiej jakości, nie są przekonujące i nie pozwalają na ostateczne wnioskowanie. Poprawnie przeprowadzona praca Lopez-Medina 2021 (pacjenci z łagodnym przebiegiem COVID-19) nie wykazuje przewagi iwermektyny nad placebo. Liczba zgonów w obu ramionach była bardzo mała i nie pozwala na ocenę wpływu iwermektyny na śmiertelność.

Aktualnie dla iwermektyny w leczeniu COVID-19 w Europie i Ameryce Północnej toczą się duże badania kliniczne z randomizacją (COVIDOUT, IVER-303, PRINCIPLE), których wyniki mogą dostarczyć wiarygodnych danych umożliwiających ponowną analizę jej efektywności w COVID-19.

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla iwermektyny w leczeniu oraz profilaktyce COVID-19**¹⁶, opublikowanego na stronie AOTMiT:

2. Leki przeciwzapalne

2.1. Glikokortykosteroidy (GKS)

2.1.1. Glikokortykosteroidy systemowe

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

- A. Zaleca się stosowanie deksametazonu, w dawce 6 mg/dobę, przez 7-10 dni, u pacjentów, którzy wymagają tlenoterapii lub sztucznej wentylacji (z saturacją krwi <93%, przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym). Alternatywnie, u pacjentów z saturacją <90% można podawać metyloprednizolon (wg Edalatifard 2020, w dawce 250 mg/d przez 3 dni).
- B. Nie zaleca się stosowania GKS u pacjentów z łagodną postacią COVID-19 (Tabela 5) i w ciągu pierwszych 5-7 dni choroby, czyli w okresie aktywnego namnażania wirusa w drogach oddechowych, ze względu na ryzyko nasilenia replikacji i rozprzestrzeniania wirusa w organizmie.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla glikokortykosteroidów stosowanych w leczeniu COVID-19**¹⁷, opublikowanego na stronie AOTMiT:

https://www.aotm.gov.pl/media/2020/11/AOTMiT_COVID_19_Przegląd_Kortykosteroidy_v1.1_2020.11.03.pdf

Wyniki badania RECOVERY¹⁸ stanowią najlepszą dostępną przesłankę do stosowania deksametazonu w wyżej podanych wskazaniach. Należy podkreślić, że brak jest dostatecznych dowodów naukowych na skuteczność deksametazonu w dawkach odmiennych od stosowanych w badaniu RECOVERY.

Wyniki dotyczące skuteczności metyloprednizolonu odnaleziono w 3 publikacjach. W badaniu Edalatifard 2020¹⁹ stosowano metyloprednizolon w dawce 250 mg/d (dawka GKS orientacyjnie ok. 8x większa niż w badaniu RECOVERY), ale pacjenci byli w cięższym stanie i do badania kwalifikowała saturacja tlenowa <90%, podczas gdy w RECOVERY >93%.

2.1.2. Budezonid wziewny

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

- A. U wszystkich pacjentów ambulatoryjnych ≥ 65 r.ż. oraz ≥ 50 r.ż. z chorobami współtowarzyszącymi, u których wystąpiły objawy COVID-19, zaleca się wczesne włączenie wziewnego budezonidu w dawce 800 mcg 2 razy dziennie.
- B. Podawanie leku można rozważyć u wszystkich ambulatoryjnych chorych >18 r.ż. z objawami COVID-19.

Komentarz:

Pacjenci powinni być niezależnie monitorowani pod kątem saturacji oraz stanu ogólnego, a w razie pogorszenia stanu zdrowia powinni zostać skierowani do szpitala.

U pacjentów, którzy przed zachorowaniem na COVID-19 stosowali wziewne glikokortykosteroidy, należy to leczenie utrzymać.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla glikokortykosteroidów (GKS) wziewnych w leczeniu COVID-19**²⁰, opublikowanego na stronie AOTMiT:

<https://www.aotm.gov.pl/media/2021/04/Wziewne-glikokortykosteroidy-w-COVID-19-Rapid-Review-wersja-1.0-27-kwietnia-2021-r..pdf>

W dwóch badaniach z randomizacją wykazano korzyści wynikające ze stosowania wziewnego budezonidu u pacjentów z objawowym COVID-19, niewymagających hospitalizacji.

W badaniu 2 fazy STOIC (Ramakrishnan 2021), obejmującym dorosłych pacjentów z objawową postacią COVID-19, niewymagających hospitalizacji, wykazano redukcję częstości hospitalizacji lub wizyt ratunkowych oraz skrócenie czasu do wyzdrowienia.

Wyniki badania 3 fazy PRINCIPLE (Yu 2021), przeprowadzonego z udziałem pacjentów ≥ 65 r.ż. lub ≥ 50 r.ż. z chorobami współtowarzyszącymi, wykazały wzrost częstości wyzdowień oraz skrócenie czasu do wyzdrowienia (o 3 dni).

Budezonid w inhalatorach jest łatwo dostępny, jako lek oryginalny oraz w postaci leków generycznych. W związku powyższym powinien być stosowany przez lekarzy opieki podstawowej i lecznictwa ambulatoryjnego u pacjentów z COVID-19.

2.2. Leki przeciwcytokinowe

2.2.1. Tocilizumab

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Zaleca się rozważyć stosowanie tocilizumabu, poza zarejestrowanymi wskazaniami, u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19, z hipoksją i znacznym nasileniem stanu zapalnego, o ile nie jest on związany z nadkażeniem bakteryjnym.

Tocilizumab podaje się jednorazowo, dożylnie, 800 mg jeśli masa ciała >90 kg; 600 mg jeśli >65 kg i ≤ 90 kg; 400 mg jeśli >40 i ≤ 65 kg i 8 mg/kg m.c. jeśli ≤ 40 kg. Druga dawka może być podana 8-24 h później, jeśli w opinii lekarza stan pacjenta się nie poprawił.

Kryteria kwalifikacji chorych:

Wyniki randomizowanego badania klinicznego RECOVERY wskazują na zasadność stosowania tocilizumabu, w połączeniu z deksametazonem, u hospitalizowanych pacjentów z $SpO_2 < 92\%$ i stężeniem CRP ≥ 75 mg/L. U chorych wentylowanych mechanicznie leczenie tocilizumabem należy rozpocząć możliwie wcześnie, nie później niż w 1. dobie od wdrożenia wspomaganego oddechu.

Według polskiej bazy SARSTer, największą korzyść ze stosowania tocilizumabu uzyskują pacjenci z $SpO_2 \leq 90\%$ i stężeniem IL-6 > 100 pg/mL.

Uzasadnienie:

W dużym badaniu z randomizacją RECOVERY, do którego kwalifikowano pacjentów z saturacją $< 92\%$ i stężeniem CRP ≥ 75 mg/L i randomizowano chorych do podania pojedynczej dożylniej dawki 400-800 mg tocilizumabu (w zależności od masy ciała), która mogła być powtórzona 12-24 godz. później lub do grupy nieotrzymującej tego leczenia. U 82% pacjentów stosowano jednocześnie deksametazon. Po 28 dniach wśród leczonych tocilizumabem zmarło 596 spośród 2022 leczonych (29%) podczas gdy w grupie kontrolnej 694 osoby z 2094 (33%). Oznacza to bezwzględną redukcję zgonów o 4% i względną redukcję o 14%.

Analogiczne wyniki uzyskano w badaniu z randomizacją REMAP-CAP, w którym u pacjentów krytycznie chorych, otrzymujących terapię podtrzymującą na Intensywnej Terapii z powodu niewydolności oddechowej lub krążeniowej, zgon w czasie hospitalizacji wystąpił u 98 spośród 350 (28%) leczonych tocilizumabem w pierwszych 24 godzinach po przyjęciu na Intensywną Terapię i 142 z 397 (35,8%) w grupie kontrolnej. Oznacza to bezwzględną redukcję o 8% i względną redukcję o 22%.

Badanie TOCIBRAS zwraca uwagę na ryzyko szkodliwego działania tocilizumabu i zwiększenia śmiertelności z 3 do 17%. Było to badanie randomizowane, ale obejmowało zaledwie 65 chorych otrzymujących tocilizumab, którzy byli wyjściowo w gorszym stanie niż grupa kontrolna. Nie zmienia to faktu, że tocilizumab hamuje reakcje immunologiczne i może sprzyjać nadkażeniu bakteryjnemu.

Wyniki retrospektywnej analizy pacjentów leczonych na COVID-19 w 30 ośrodkach w Polsce (badanie SARSTer) wskazują, że największą korzyść ze stosowania tocilizumabu mogą odnieść chorzy ze stężeniem interleukiny 6 >100 pg/ml i saturacją ≤90%. W grupie leczonej tocilizumabem odnotowano śmiertelność 10,8% (4/37 pacjentów), natomiast w grupie kontrolnej zmarło 12 spośród 24 chorych leku (50%). Tocilizumab stosowano w dawce 8 mg/kg (maksymalnie 800 mg). W przypadku braku poprawy, można było rozważyć zastosowanie drugiej dawki po 8-24 godzinach.

Wyniki analizy w podgrupach, ze względów metodologicznych, nie stanowią dowodu, pozwalają natomiast postawić hipotezę, że stężenie interleukiny może być lepszym niż CRP parametrem dla wskazania populacji do leczenia tocilizumabem. Za powyższym przemawia również mechanizm działania tocilizumabu, który będąc przeciwciałem receptora interleukiny 6 hamuje uwalnianie cytokiny prozapalnej. CRP również bierze udział w odpowiedzi immunologicznej, przy czym nie odnaleziono dowodów naukowych potwierdzających silną korelację stężenia IL-6 i CRP.

W populacji badania SARSTer (baza danych na dzień 4.03.2021) wśród pacjentów leczonych z powodu COVID-19 17,8% posiadało CRP>75 i saturację <90%, natomiast 10% miało IL-6 >100 i saturację <90%.

Zastosowanie tocilizumabu u pacjentów z SpO₂ ≤90% i stężeniem IL-6 ≥100 pg/mL wiąże się z potencjalnie wyższą korzyścią zdrowotną, ale przy równocześnie większej niepewności wnioskowania. Rekomendacja opiera się na dowodach naukowych niższej wiarygodności (badanie obserwacyjne SARSTer z udziałem populacji polskiej) oraz doświadczeniach klinicznych Ekspertów Panelu. Należy podkreślić, że kwalifikacja chorych do leczenia z wykorzystaniem progów IL-6 stwarza potencjalne ryzyko pozbawienia terapii chorych mogących odnieść istotne korzyści z jej stosowania.

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla tocilizumabu stosowanego w leczeniu COVID-19**²¹, opublikowanego na stronie AOTMiT:

https://www.aotm.gov.pl/media/2021/03/AOTMiT_COVID_19_Przegląd_Tocilizumab_v-1.1_2021.03.12_.pdf

2.2.2. Anakinra

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Nie zaleca się rutynowego stosowania anakinry, ograniczając jej użycie do badania klinicznego.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla anakinry stosowanej w leczeniu COVID-19**²², opublikowanego na stronie AOTMiT:

<https://www.aotm.gov.pl/media/2020/11/Przegląd-doniesien-naukowych-dla-anakinry-stosowanej-w-leczeniu-COVID-19-wersja-1.0-16-listopada-2020-r..pdf>

Mając na względzie niską jakość zidentyfikowanych doniesień naukowych, nie jest możliwe jednoznaczne wnioskowanie o skuteczności leku anakinra w leczeniu COVID-19.

3. Leki hamujące krzepnięcie

3.1. Heparyny

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

- A. U pacjentów leżących i chorych z czynnikami ryzyka wystąpienia zakrzepicy żył głębokich i/lub zatoru płucnego, zaleca się stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej w dawce profilaktycznej (enoksaparyna 40 mg, nadroparyna 0,4 ml lub dalteparyna 5000 j. - 1xdz).
- B. Zaleca się monitorowanie stężenia D-dimeru, liczby płytek krwi oraz INR. U pacjentów ze znacznie podwyższonym stężeniem D-dimeru ($\geq 6x$ górna granica normy lokalnego laboratorium) lub wskaźnikiem koagulopatii SIC ≥ 4 zaleca się stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej w dawce pośredniej (np. enoksaparyna 40-60 mg, nadroparyna 0,4-0,6 ml lub dalteparyna 5000 j. -2xdz).
- C. W przypadku wystąpienia zakrzepicy żył głębokich lub zatoru płucnego, dawkę heparyny drobnocząsteczkowej należy zwiększyć do terapeutycznej (enoksaparyna 1 mg/kg m.c., nadroparyna 0,01ml/kg m.c. lub dalteparyna 100j/kg m.c.- 2xdz).
- D. W zespole rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC) stosowane są zarówno profilaktyczne jak i lecznicze dawki heparyny drobnocząsteczkowej (HDCz).

Komentarz

Komitet Sterujący podkreśla duże zróżnicowanie schematów dawkowania heparyn drobnocząsteczkowych, rekomendowanych przez poszczególne towarzystwa naukowe (m.in. International Society on Thrombosis and Haemostasis [ISTH], American Society of Hematology [ASH], American College of Cardiology [ACC] i American College of Chest Physicians [ACCP]), zależnie m.in. od stanu chorego, masy ciała i wskazania terapeutycznego.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla heparyn stosowanych w leczeniu COVID-19**²³, opublikowanego na stronie AOTMiT:

https://www.aotm.gov.pl/media/2020/11/AOTMiT_COVID-19_Przegląd_heparyny_v1.0_22.10.2020.pdf

W Aneksie dokumentu przedstawiono skalę służącą do oceny stanu pacjenta:

- SIC (ang. *Sepsis-Induced Coagulopathy*) – koagulopatia indukowana przez sepsę (Tabela 1)²⁴,
- DIC (ang. *Disseminated Intravascular Coagulation*) wg ISTH – rozlane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (Tabela 2)²⁵,
- SOFA (ang. *Sepsis-related Organ Failure Assessment*) – niewydolność narządów związana z sepsą (Tabela 3)²⁶,
- Skala Padewska – czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ)²⁷ (Tabela 4).

Odnosnie do stosowania antykoagulantów w zespole wykrzepiania wewnątrznaczyniowego stanowisko ISTH (ang. *International Society for Thrombosis and Haemostasis*) wskazuje (Wada 2013²⁸), iż:

- 1) terapeutyczne dawki heparyny należy rozważyć w przypadku DIC z dominacją procesów zakrzepowych. Heparyna drobnocząsteczkowa jest preferowana w stosunku do heparyny niefrakcjonowanej;

- 2) u krytycznie chorych z DIC, nie krwawiących zaleca się prowadzenie profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej przy wykorzystaniu profilaktycznych dawek heparyny, pomimo braku bezpośrednich dowodów na skuteczność stosowania antykoagulantów w DIC.

W bardziej zaawansowanych postaciach DIC, gdy liczba płytek krwi spada poniżej 20 000/ μ l lub występują krwawienia, postępowanie obejmuje stosowanie preparatów krwiopochodnych i czynników krzepnięcia, a ew. dawki heparyny należy zindywidualizować.

3.2. Przeciwpłytkowe (kwas acetylosalicylowy, kłopidogrel)

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Brak jest wystarczających danych przemawiających za zalecaniem lub niezalecaniem rutynowego stosowania leków przeciwpłytkowych w COVID-19.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych dowodów naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu stosowanych w leczeniu COVID-19²⁹**, opublikowanego na stronie AOTMiT:

https://www.aotm.gov.pl/media/2020/11/AOTMiT_COVID_19_Przegląd_Kwas-acetylosalicylowy_kłopidogrel_v1.0_2020_11_20.pdf

U pacjentów z wysokim stężeniem D-dimeru (powyżej 4 razy górna granica normy, zwykle >2000j), u których notuje się spadek liczby płytek krwi, obniżenie stężenia fibrynogenu i wydłużenie czasu protrombinowego, leki przeciwpłytkowe mogą być stosowane w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju DIC (rozszianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego) – wg Cartin-Ceba 2011³⁰, leczenie przeciwpłytkowe może znamienne zmniejszać ryzyko wykrzepiania (OR=0,23, 95%CI: 0,10; 0,50). Należy je odstawić u chorych leczonych heparyną.

4. Leki wspomagające

4.1. Witamina C

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Brak jest wystarczających danych przemawiających za zalecaniem lub niezalecaniem stosowania witaminy C u pacjentów z COVID-19.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych dowodów naukowych, przeprowadzoną w ramach niesystematycznego przeglądu doniesień naukowych dla witaminy C stosowanej w leczeniu COVID-19.

4.2. Witamina D

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

A. Zaleca się rutynową suplementację witaminy D3 (cholekalcyferol 1000 j/d) u wszystkich chorych w okresie jesienno-zimowym.

B. U pacjentów w postaci umiarkowanej i ciężkiej (Tabela 5) można rozważyć stosowanie wyższych dawek witaminy D3.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych dowodów naukowych, przeprowadzoną w ramach niesystematycznego przeglądu doniesień naukowych dla witaminy D stosowanej w leczeniu COVID-19.

W pojedynczym badaniu z randomizacją (Castillo 2020³¹) małej grupy chorych z COVID-19, części pacjentów przy przyjęciu do szpitala oraz w dniach 3. i 7. podano doustnie 25-hydroksywitaminę D3 lub placebo. Z grupy placebo 50% pacjentów trafiło na oddział intensywnej terapii, w porównaniu do 2% pacjentów z grupy przyjmującej witaminę 25-OH-D3, co wskazuje na możliwą jej skuteczność. Wyniki badania należy jednak traktować jako generujące hipotezę badawczą, którą należy zweryfikować w badaniu z randomizacją. Na przełomie roku 2020/2021 oczekiwane są wyniki dużych prób z randomizacją, które mogą odpowiedzieć na istniejące wątpliwości i wpłynąć na treść przyszłych Zaleceń.

ANEKS 1.

Tabela 1. Skala SIC (ang. Sepsis-Induced Coagulopathy)

Skala SIC		
Parametr	Wartość	Liczba punktów
INR	≤1,2	0
	>1,2 do 1,4	+1
	1,4	+2
Liczba płytek krwi (x 10 ⁹ /l)	≥150	0
	100 do <150	+1
	<100	+2
Skala SOFA	0	0
	1	+1
	≥2	+2
Interpretacja wyniku		
Suma punktów	Ryzyko zgonu w ciągu 28 dni	
0-1	0%	
2	20%	
3	19%	
4	30%	
5	32%	
6	46%	

SIC (ang. Sepsis-Induced Coagulopathy) – koagulopatia indukowana przez sepsę; INR (ang. International Normalized Ratio) – międzynarodowy współczynnik znormalizowany; SOFA (ang. Sepsis-related Organ Failure Assessment) – skala niewydolności narządów związanej z sepsą

Tabela 2. Skala ryzyka wystąpienia DIC (ang. Disseminated Intravascular Coagulation) wg ISTH

Skala DIC		
Parametr	Wartość	Liczba punktów
Liczba płytek krwi (x 10 ⁹ /L)	≥100	0
	50 do <100	+1
	<50	+2
Stężenie D-dimeru lub FDP	niepodwyższone	0
	umiarkowanie podwyższone	+2
	znacznie podwyższone	+3
Czas protrombinowy (s)	< 3	0
	3 do <6	+1
	≥6	+2
Stężenie fibrynogenu (g/L)	≥1	0
	<1	+1
Interpretacja wyniku		
Suma punktów	Interpretacja	
<5	Nie wskazuje na jawny zespół DIC; możliwość subklinicznego DIC; należy powtórzyć algorytm za 1-2 dni	
≥5	Rozpoznanie ostrego DIC – należy powtarzać algorytm codziennie	

ISTH (ang. International Society on Thrombosis and Haemostasis) – Międzynarodowe Stowarzyszenie Zakrzepicy i Hemostazy; DIC (ang. disseminated intravascular coagulation) – rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe; FDP (ang. fibrin degradation products) – produkty degradacji fibryny

Tabela 3. Skala SOFA (ang. Sepsis-related Organ Failure Assessment)

Skala SOFA		
Parametr	Wartość / Opis	Liczba punktów
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg) / wentylacja mechaniczna (WM)	≥400	0
	300-399	+1
	200-299	+2

Skala SOFA		
Parametr	Wartość / Opis	Liczba punktów
	≤199 (bez WM)	+2
	100-199 (+ WM)	+3
	<100 (+WM)	+4
Liczba płytek krwi (x 10 ⁹ /μL)	≥150	0
	100-149	+1
	50-99	+2
	20-49	+3
	< 20	+4
Skala Glasgow	15	0
	13-14	+1
	10-12	+2
	6-9	+3
	<6	+4
Bilirubina (mg/dL / μmol/L)	<1,2 (<20)	0
	1,2-1,9 (20-32)	+1
	2,0-5,9 (33-101)	+2
	6,0-11,9 (102-204)	+3
	≥12,0 (>204)	+4
Średnie ciśnienie tętnicze LUB konieczność stosowania leków wazoaktywnych (dawki w mcg/kg/min)	Brak hipotensji	0
	MAP <70 mmHg	+1
	dopamina ≤5 lub dobutamina (jakakolwiek dawka)	+2
	dopamina >5, epinefryna ≤0,1 LUB norepinefryna ≤0,1	+3
	dopamina >15, epinefryna >0,1 LUB norepinefryna >0,1	+4
Kreatynina mg/dL (μmol/L) (lub OUP)	<1,2 (<110)	0
	1,2-1,9 (110-170)	+1
	2,0-3,4 (171-299)	+2
	3,5-4,9 (300-440) LUB UOP <500 mL/dz	+3
	≥5,0 (>440) LUB UOP <200 mL/dz	+4
Interpretacja wyniku		
Suma punktów	Ryzyko zgonu	
	dla wyjściowej liczby punktów	dla najwyższej liczby punktów
0-1	0,0%	0,0%
2-3	6,4%	1,5%
4-5	20,2%	6,7%
6-7	21,5%	18,2%
8-9	33,3%	26,3%
10-11	50,0%	45,8%
12-14	95,2%	80,0%
>14	95,2%	89,7%
Średnia liczba punktów	Ryzyko zgonu	
0-1,0	1,2%	
1,1-2,0	5,4%	
2,1-3,0	20,0%	
3,1-4,0	36,1%	
4,1-5,0	73,1%	
>5,1	84,4%	

UOP (ang. urine output) – objętość oddawanego moczu, MAP (ang. mean arterial pressure) – średnie ciśnienie tętnicze; WM – wentylacja mechaniczna

Tabela 4. Skala Padewska – czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ)

Skala Padewska*	
Czynnik	Liczba punktów
Czynna choroba nowotworowa (chorzy z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych lub z przerzutami odległymi, którzy otrzymali chemioterapię lub radioterapię w ciągu ostatnich 6 mies.)	3
Przebyta ŻChZZ (poza zakrzepicą żył powierzchownych)	3
Unieruchomienie (przewidywana konieczność przebywania w łóżku [z możliwością korzystania z łazienki/toalety] z powodu niesprawności chorego lub polecenia lekarza przez ≥3 dni)	3
Rozpoznana trombofilia (niedobór antytrombiny, białka C lub S, czynnik V Leiden, mutacja G20210A genu protrombiny lub zespół antyfosfolipidowy)	3
Niedawny (≤1 mies.) uraz lub zabieg operacyjny	2
Wiek ≥70 lat	1
Niewydolność serca lub niewydolność oddechowa	1
Świeży zawał serca lub udar niedokrwieny mózgu	1
Ostre zakażenie lub choroba reumatologiczna	1
Otyłość (BMI ≥30 kg/m ²)	1
Leczenie hormonalne	1
Interpretacja wyniku	
Suma punktów	Interpretacja
≥4	Duże ryzyko ŻChZZ

*Stosowana u chorych leczonych zachowawczo; ŻChZZ - żylna choroba zakrzepowo-zatorowa; BMI (ang. body mass index) – wskaźnik masy ciała

Tabela 5. Klasyfikacja ciężkości choroby

Klasyfikacja ciężkości choroby		
Stopień*	Postać**	Charakterystyka*
Stopień 1	Bezobjawowy lub skąpoobjawowy	Łagodna
		<u>Objawy:</u> Brak objawów lub łagodne dolegliwości ze strony górnych dróg oddechowych (gorączka, kaszel bez duszności), którym mogą czasem towarzyszyć bóle głowy, mięśni, nudności, wymioty, biegunka. Saturacja Hb w pomiarze przezskórnym (SpO ₂) >94%; stabilny stan kliniczny.
Stopień 2	Objawowy bez cech niewydolności oddychania (klasyfikacja MEWS <3 pkt)	Umiarkowana
		<u>Objawy:</u> Wyczerpanie, astenia, gorączka >38°C, kaszel i duszność. Kliniczne i radiologiczne cechy zajęcia płuc. Ze względu na ryzyko pogorszenia stanu klinicznego pacjent wymaga monitorowania i działań przyspieszających eliminację zakażenia SARS-CoV-2. Brak klinicznych lub laboratoryjnych cech niewydolności oddechowej (SpO ₂ >90-92%).
Stopień 3	Ciężkie zapalenie płuc z niewydolnością oddychania / pre-ARDS (klasyfikacja MEWS 3-4 pkt)	Ciężka
		<u>Objawy:</u> Kliniczne i laboratoryjne objawy pogorszenia wydolności oddechowej i wymiany gazowej (duszność, zwiększona częstość oddechów, obniżenie SpO ₂ < 90-92%). Pacjent demonstruje ostre objawy zajęcia układu oddechowego wymagające ścisłego monitorowania zwłaszcza między 5. a 7. dniem od wystąpienia pierwszych objawów w celu ewentualnego zapewnienia intensywnej opieki medycznej. Bez objawów ARDS, wstrząsu septycznego, niewydolności wielonarządowej oraz zaburzeń świadomości.
Stopień 4	ARDS / niewydolność wielonarządowa (klasyfikacja MEWS >4 pkt)	Bardzo ciężka
		<u>Objawy:</u> Pacjent w ciężkim stanie, z niewydolnością oddychania i upośledzeniem innych funkcji życiowych: zespół ostrej niewydolności oddechowej (acute respiratory distress syndrome; ARDS), sepsa i wstrząs septyczny, niewydolność wielonarządowa. Definicja berlińska określa trzy stopnie ciężkości ARDS: łagodny: 200 mmHg < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 mmHg (z PEEP lub CPAP ≥ 5 cmH ₂ O, lub u pacjentów niewentylowanych); umiarkowany 100 mmHg < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 mmHg (z PEEP ≥5 cmH ₂ O u pacjentów niewentylowanych); ciężki: PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100 mm Hg (z PEEP ≥5 cmH ₂ O).

*Zgodnie z Zaleceniami w COVID-19, wersja 1.1; **Na potrzeby aktualizacji Zaleceń w COVID-19 w zakresie farmakoterapii (wersja 2.0) do każdego z 4 stopni ciężkości choroby przypisano odpowiadającą postać choroby

Tabela 6. Zmodyfikowana Punktacja Wczesnego Ostrzegania (Modified Early Warning Score - MEWS)

Skala 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	
Wydalenie moczu (ml/kg/h)	< 10ml/h	< 0,5		> 0,5			
Ciepłota ciała (°C)		≤ 35	35,1–36	36,1–38	38,1–38,5	≥ 38,6	
Objawy neurologiczne				Świadomy	Reagujący na głos	Reagujący na ból	Brak reakcji

ANEKS 2.

Załącznik 1. Zgłoszony przez Ekspertów rzeczywisty lub potencjalny konflikt interesów

Zgłoszony rzeczywisty lub potencjalny konflikt interesów przedstawiono poniżej:

*Imię i nazwisko (numery pytań, w których deklarowano potencjalny konflikt interesów); „-” oznacza brak zadeklarowanego konfliktu interesów w ramach któregośkolwiek z pytań; *brak aktualizacji DKl (aktualne na listopad 2020 r.)*

Prof. dr hab. n. med. Rafał Niżankowski (-), Prof. dr hab. n. med. Michał Myśliwiec (-), Prof. dr hab. n. med. Piotr Szymański (9), Dr hab. n. med. Mirosław Czuczwar (4), Prof. dr hab. n. med. Robert Flisiak (1,2,7,8), Prof. dr hab. n. med. Justyna Kowalska (3,4,7,8), Prof. dr hab. n. med. Piotr Kuna (9)*, Prof. dr hab. med. Rafał Krenke (10), Prof. nadzw. dr hab. med. Dariusz Maciejewski (1)*, Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Pawłowska (1,2), Prof. dr hab. med. Anna Piekarska (-), Prof. dr hab. Krzysztof Pyrc (-)*, Prof. dr hab. n. med. Piotr Radziwon (5,8)*, Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Simon (4), Prof. dr hab. n. med. Wojciech Szczeklik (-), Dr n. med. Konstanty Szuldrzyński (-), Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Tomaszewicz (1,2), Prof. dr hab. n. med. Andrzej Horban (brak złożonej DKl), Prof. dr hab. n. med. Radosław Owczuk (-)*, Prof. dr hab. n. med. Miłosz Parczewski (-)*, Dr n. med. Radosław Sierpiński (-)*

Załącznik 2. Deklaracja konfliktu interesów (DKl) – formularz

DEKLARACJA UJAWNIEŃ KONFLIKTU INTERESÓW⁵

Dotyczy aktywności realizowanej w ramach zespołu ekspertów powołanego do realizacji zlecenia Ministra Zdrowia dotyczącego przygotowania, w oparciu o dostępne dowody naukowe i istniejące wytyczne, propozycji wszechstronnego, wielospecjalistycznego zestawu kluczowych zaleceń odnoszących się do organizacji i postępowania medycznego (diagnostyki i leczenia) w zakresie opieki nad pacjentami z zakażeniem wirusem SARS-COV-19.

NAZWISKO I IMIĘ:

NAZWA PANELU/I:

Poniższe pytania mają na celu umożliwienie członkom grupy oceniającej wytyczne ujawnienie wszelkich rzeczywistych lub potencjalnych konfliktów interesów w odniesieniu do ich działań w zakresie opracowywania wytycznych. Konflikt interesów obejmuje również udział oceniających w opracowywaniu lub zatwierdzaniu którychkolwiek z wytycznych źródłowych podlegających przeglądowi w ramach opracowywanej, nowej adaptacji. Może on również obejmować związki z firmami farmaceutycznymi lub innymi korporacjami, których produkty lub usługi są powiązane z zakresem wytycznych. Interesy finansowe lub związki wymagające ujawnienia obejmują honoraria, usługi konsultingowe, zatrudnienie lub posiadanie akcji, ale nie są do tego ograniczone.

Celem deklaracji jest zidentyfikowanie przez uczestników oceny wytycznych wszelkich możliwych konfliktów interesów związanych z jakimikolwiek rozpatrywanymi wytycznymi, aby członkowie grupy oceniającej mogli sformułować własny osąd, jednocześnie biorąc pod uwagę konflikt interesów innych członków grupy.

Ujawnienie istniejącego lub potencjalnego konfliktu interesów nie wyklucza osoby z udziału w pracach nad wytycznymi, ale musi być znane wszystkim uczestnikom i osobom korzystającym z Wytycznych.

Proszę odpowiedzieć na każde z poniższych pytań, zakreślając „NIE” albo „TAK”. W przypadku udzielenia odpowiedzi „TAK” na którekolwiek pytanie, proszę opisać charakter interesu lub związku oraz określić powiązany podmiot komercyjny.

1. UDZIAŁ W OPRACOWYWANIU WYTYCZNYCH

Czy był Pan zaangażowany / była Pani zaangażowana w opracowywanie którychkolwiek z rozpatrywanych wytycznych (np. jako członek komitetu opracowującego wytyczne)?

NIE TAK

Jeśli TAK, proszę podać wytyczne i opisać swoje zaangażowanie:

Tytuł wytycznych:

2. ZATWIERDZENIE WYTYCZNYCH

Czy uczestniczył Pan / uczestniczyła Pani bezpośrednio w jakichkolwiek procesach celem formalnego zatwierdzenia którychkolwiek z rozpatrywanych wytycznych?

NIE TAK

Jeśli TAK, proszę podać wytyczne i opisać swoje zaangażowanie:

⁵ na podstawie: *The ADAPTE Collaboration (2009). The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. Dostępne pod adresem: <http://www.g-i-n.net>. - zmodyfikowane*

Tytuł wytycznych:

3. ZATRUDNIENIE

Czy jest Pan lub był zatrudniony / jest lub była Pani zatrudniona przez autora wytycznych lub podmiot mający interes komercyjny w którychkolwiek z rozpatrywanych wytycznych?

NIE TAK

Jeśli TAK, proszę opisać:

4. DORADZTWO

Czy pracował Pan / pracowała Pani jako konsultant dla dowolnego autora wytycznych lub podmiotu, który ma komercyjny interes w którejkolwiek z rozpatrywanych wytycznych?

NIE TAK

Jeśli TAK, proszę opisać:

5. INTERESY DOTYCZĄCE WŁASNOŚCI – CZĘŚĆ A

Czy posiada Pan/Pani jakiekolwiek udziały (w tym opcje na akcje) w jakiegokolwiek jednostce, której akcje nie są przedmiotem publicznego obrotu, która ma komercyjny interes w którejkolwiek z rozpatrywanych wytycznych?

NIE TAK

Jeśli TAK, proszę opisać:

6. INTERESY DOTYCZĄCE WŁASNOŚCI – CZĘŚĆ B

Czy posiada Pan/Pani jakiekolwiek udziały (w tym opcje na akcje, ale z wykluczeniem inwestycji pośrednich (portfelowych) z wykorzystaniem funduszy inwestycyjnych itp.) o wartości 1500 USD lub wyższej w jakimkolwiek podmiocie, który ma interes komercyjny w którejkolwiek z rozpatrywanych wytycznych?

NIE TAK

Jeśli TAK, proszę opisać:

7. FINANSOWANIE BADAŃ

Czy obecnie otrzymuje lub otrzymywał Pan / otrzymuje lub otrzymywała Pani fundusze na badania od dowolnego podmiotu, który ma interes komercyjny w którejkolwiek z rozpatrywanych wytycznych?

NIE TAK

Jeśli TAK, proszę opisać:

8. HONORARIA

Czy otrzymał Pan / otrzymała Pani honoraria lub prezenty o wartości równej lub wyższej niż 3500 USD rocznie lub 7500 USD w ciągu ostatnich trzech lat od autora wytycznych lub podmiotu mającego komercyjny interes w którejkolwiek z rozpatrywanych wytycznych lub od twórców którejkolwiek z rozpatrywanych wytycznych?

NIE TAK

Jeśli TAK, proszę opisać:

9. INNE POTENCJALNE KONFLIKTY INTERESÓW

10. POTENCJALNE KONFLIKTY INTERESÓW OSÓB BLISKICH (MAŁŻONKA, ZSTĘPNYCH I WSTĘPNYCH W LINII PROSTEJ ORAZ OSÓB, Z KTÓRYMI PAN/PANI POZOSTAJE WE WSPÓLNYM POŻYCIU)

PODPIS

DATA

Piśmiennictwo

1. Zalecenia w COVID-19. Polskie zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne oraz organizacyjne w zakresie opieki nad osobami zakażonymi lub narażonymi na zakażenie SARS-CoV-2 (wersja 1.1, 25 kwietnia 2020 r.), AOTMiT
2. Przegląd doniesień naukowych dla remdesiwiru w COVID-19 (wersja 1.1, 20 listopada 2020 r.), AOTMiT
3. Przegląd doniesień naukowych dla terapii skojarzonej baricytynib + remdesiwir w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 26 kwietnia 2021 r.), AOTMiT
4. Przegląd doniesień naukowych dla baricytynibu w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 18 maja 2021 r.), AOTMiT
5. Przegląd doniesień naukowych dla hydroksychlorochiny i chlorochiny stosowanych w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 14 października 2020 r.), AOTMiT
6. Przegląd doniesień naukowych dla amantadyny stosowanej w leczeniu COVID-19 (wersja 1.1, 19 listopada 2020 r.), AOTMiT
7. Przegląd doniesień naukowych dla lopinawiru/rytonawiru stosowanych w COVID-19 (wersja 1.0, 5 sierpnia 2020 r.), AOTMiT
8. Przegląd doniesień naukowych dla fawipirawiru stosowanego w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 22 września 2020 r.), AOTMiT
9. Przegląd doniesień naukowych dla interferonu beta stosowanego w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 16 listopada 2020 r.), AOTMiT
10. Przegląd doniesień naukowych dla osocza ozdrowieńców stosowanego w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 22 września 2020 r.), AOTMiT
11. Przegląd doniesień naukowych dla preparatów wytwarzanych z osocza ludzkiego (immunoglobulin) w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 22 kwietnia 2021 r.), AOTMiT
12. Przegląd doniesień naukowych dla macierzystych komórek mezenchymalnych (ang. *mesenchymal stem cells*, MSC) w leczeniu pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby COVID-19 (wersja 1.0, 29 kwietnia 2021 r.), AOTMiT
13. Przegląd doniesień naukowych dla bamlanivimabu (LY-CoV555) w leczeniu COVID-19 (wersja 1.1, 23 marca 2021 r.), AOTMiT
14. Przegląd doniesień naukowych dla REGN-COV2 (kasirivimab i imdewimab) w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 7 kwietnia 2021 r.), AOTMiT
15. Przegląd doniesień naukowych dla regdanwimabu (CT-P59) w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 6 kwietnia 2021 r.), AOTMiT
16. Przegląd doniesień naukowych dla iwermektyny w leczeniu oraz profilaktyce COVID-19 (wersja 1.1, 21 maja 2021 r.), AOTMiT
17. Przegląd doniesień naukowych dla kortykosteroidów stosowanych w COVID-19 – aktualizacja (wersja 1.1, 3 listopada 2020 r.), AOTMiT
18. Horby P., Lim W., Emberson J. et al.: Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *The New England Journal of Medicine*, published online July 17, 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
19. Edalatfard M, Akhtari M, Salehi M, Naderi Z, et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J.* 2020 Sep 17:2002808. doi: 10.1183/13993003.02808-2020
20. Przegląd doniesień naukowych dla glikokortykosteroidów (GKS) wziewnych stosowanych w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 27 kwietnia 2021 r.), AOTMiT
21. Przegląd doniesień naukowych dla tocilizumabu stosowanego w leczeniu COVID-19 (wersja 1.1, 12 marca 2021 r.), AOTMiT
22. Przegląd doniesień naukowych dla anakinry stosowanej w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 16 listopada 2020 r.), AOTMiT
23. Przegląd doniesień naukowych dla heparyn stosowanych w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 22 października 2020 r.), AOTMiT
24. <https://www.mdcalc.com/sepsis-induced-coagulopathy-sic-score>
25. <https://www.mdcalc.com/isth-criteria-disseminated-intravascular-coagulation-dic>
26. <https://www.mdcalc.com/sequential-organ-failure-assessment-sofa-score>
27. Zawilska K., Niżankowski R. Profilaktyka pierwotna ŻChZZ. *Medycyna Praktyczna – Interna*, data aktualizacji: 10 sierpnia 2020 r.
28. Wada H., Thachil J., Di Nisio M. et al. Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2013; 11: 761-7

-
29. Przegląd doniesień naukowych dla kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 20 listopada 2020 r.), AOTMiT
 30. Cartin-Ceba R., Valerio-Rojas J., Cabello-Garza J., Kelm D. J., Gajic O. Antiplatelet Therapy And Disseminated Intravascular Coagulation In Septic Shock Patients: Propensity Score Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 183;2011
 31. Castillo M.E., Costa L.M.E, Barrios J.M.V. et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, available online 29 August 2020