

Covid-19: diagnostika a léčba

Doporučený postup

Štefan Marek¹, Chrdle Aleš², Husa Petr³, Beneš Jan⁴, Dlouhý Pavel⁵

¹ Klinická mikrobiologie a antibiotické středisko, Nemocnice Na Homolce, Praha, ² Infekční oddělení, Nemocnice České Budějovice a.s., ³ Klinika infekčních chorob, Fakultní nemocnice Brno, ⁴ Klinika anesteziologie, perioperační a intenzivní medicíny, Masarykova nemocnice v Ústí n. L., ⁵ Infekční oddělení, Masarykova nemocnice v Ústí n. L.

Doporučený postup shrnuje informace o diagnostice a léčbě onemocnění covid-19 (*coronavirus disease 2019*), které je vyvolané virem SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).P

Klinický obraz

Covid-19 je akutní infekční onemocnění s převažujícím postižením respiračního traktu, způsobené virem SARS-CoV-2. Inkubační doba je od 2 do 14 dnů od expozice, průměrně jde o 5-6 dnů [Wassie et al, 2020]. Infekce může probíhat asymptomaticky asi u 20 % nakažených, což je méně, než se dříve předpokládalo [Buitrago-Garcia D et al, 2020]. **Klinické projevy** covid-19 jsou pestré [Stokes EK et al, 2020]:

- horečka (43 %)
- únava, malátnost
- bolesti svalů (36 %) a kloubů, bolesti hlavy (3 %)
- bolesti v krku (20 %)
- kašel (50 %), dušnost (28 %), bolesti na hrudníku
- ztráta čichu a chuti – anosmie, dysgeusie (8 %)
- nechutenství, nauzea a zvracení (11 %), průjem (19 %)
- akutní syndromu dechové tísně (ARDS), septický šok, multiorgánové selhání
- tromboembolické komplikace
- multisystémový zánětlivý syndrom dětí (*multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C*) a dospělých (*multisystem inflammatory syndrome in adults, MIS-A*)

Příznaky mohou být nenápadné, někdy jde o nespecifické zhoršení stavu s apatií, zmateností či závratěmi, a to zejména u starších pacientů. Záludná může být tzv. tichá hypoxie u pacienta, který není dušný. Pneumonie je nejčastější z orgánových projevů covid-19. Významný je sklon k tromboembolickým komplikacím (hluboká žilní trombóza, plicní embolie, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, arteriální trombóza). Mezi vzácné projevy covidu-19 patří myokarditida, akutní poškození ledvin, encefalitida či encefalopatie (likvorový nález bývá normální).

Průběh onemocnění je většinou mírný a nekomplikovaný [Wu Z et al, 2020; Stokes EK et al, 2020]. Horečky mohou trvat 7-10 dní a mohou být vyčerpávající. Nemocniční léčbu s oxygenoterapií potřebuje 3-14 % osob. Na lůžkách intenzivní péče musejí být umístěna 1-3 % infikovaných, důvodem je zejména progredující dušnost s hypoxémií, tachypnoe, tachykardie, hypotenze, oligurie či porucha vědomí na podkladě oboustranné pneumonie, ARDS, sepse a septického šoku nebo multiorgánového selhání. ARDS se projeví náhlým zhoršením stavu s dušností a poklesem oxygenace obvykle 6-10 dnů od začátku příznaků.

Smrtnost (letalita) covidu-19 se v jednotlivých zemích liší a pohybuje se od 1 do 10 %. Závisí také na počtu provedených testů u mírných případů a na podílu seniorů mezi infikovanými. V České republice umírá okolo 1,7 % osob s prokázanou infekcí. Riziko úmrtí stoupá s věkem, což ukazuje analýza případů v USA: zatímco do 39 let věku zemřelo 0,1 % pacientů, ve věku 40-49 let 0,4 %, 50-59 let 0,9 %, 60-69 let 2,4 %, 70-79 let 10,2 %, nad 80 let 29,8 % pacientů bez jiných rizikových faktorů [Stokes EK et al, 2020].

Tabulka č. 1: Klinické formy covidu-19

Asymptomatická či presymptomatická forma
<ul style="list-style-type: none"> • Absence klinických příznaků covidu-19 <ul style="list-style-type: none"> ○ u asymptomatické formy se příznaky nevyvinou po celou dobu subklinické infekce ○ u presymptomatické formy se následně rozvinou příznaky covidu-19
Mírná forma
<ul style="list-style-type: none"> • Přítomnost jednoho či více klinických příznaků covidu-19 <ul style="list-style-type: none"> ○ horečka, bolesti v krku, kašel, únava, bolesti svalů a kloubů, nauzea, zvracení, průjem, ztráta chuti a čichu a další • Bez dušnosti či radiologických známek postižení dolních dýchacích cest (pneumonie)
Středně závažná forma
<ul style="list-style-type: none"> • Viz výše plus dušnost či radiologické známky postižení dolních dýchacích cest (pneumonie) • SpO2 je ≥ 94 % na vzduchu
Závažná forma
<ul style="list-style-type: none"> • Viz výše plus známky závažného postižení dolních dýchacích cest (pneumonie) <ul style="list-style-type: none"> ○ jedno či více z následujícího: významná dušnost, tachypnoe > 30/minutu, radiologické známky postižení > 50 % plicního parenchymu • SpO2 je < 94 % na vzduchu
Kritická forma
<ul style="list-style-type: none"> • Viz výše plus jedno či více z následujícího <ul style="list-style-type: none"> ○ respirační selhání, septický šok, multiorgánové selhání

Rekonvalescence po covidu-19 může být delší než u jiných respiračních infekcí a některé pacienty trápí nižší výkonnost, dušnost při námaze, kašel, bolesti svalů, kloubů, hlavy či psychické problémy i několik měsíců. Potíže mohou být i důsledkem déle trvající intenzivní péče. Trvalé následky způsobuje nejčastěji pozánětlivá fibrotizace plic. V ostatních případech jsou potíže reverzibilní a v naprosté většině případů odezní do 6 – 12 měsíců.

Děti jsou méně náchylné k symptomatické infekci [Viner et al, 2020]. Pokud k ní dojde, příznaky jsou většinou mírné a jen vzácně vyžadují hospitalizaci. Vzácný **multisystémový zánětlivý syndrom** (MIS-C) připomíná Kawasakiho chorobu nebo syndrom toxického šoku. Vzniká nejčastěji 2-4 týdny po infekci SARS-CoV-2, jedná se tedy zřejmě o postinfekční projev. V době vzniku klinických projevů MIS-C bývá PCR SARS-CoV-2 ve výtěru z nosohltanu negativní, sérologie může být pozitivní. Klinický obraz zahrnuje [Belay et al, 2021]:

- vysoké horečky
- vyrážku, erytém dlaní a plosek, překrvení rtů, malinový jazyk, periorbitální erytém a edém, konjunktivitidu
- bolesti břicha, zvracení, průjem
- bolest na hrudi, dušnost, kašel (myokarditida, srdeční selhání, koronární aneurysmata, perikardiální výpotek), hypotenze a šok

Těhotné ženy mají stejné projevy covidu-19, ale vyšší riziko těžké formy s potřebou intenzivní péče a předčasného porodu [Allotey et al, 2020]. Rizikové faktory pro těžký průběh nemoci jsou věk nad 35 let, obezita, arteriální hypertenze a diabetes mellitus. K postižení plodu ani k infekci intrauterinně či během porodu zřejmě nedochází. V mléku SARS-CoV-2 prokázán nebyl, zvýšené riziko nákazy novorozence od infikované matky při kojení souvisí s úzkým kontaktem. Zdravotní péče poskytovaná ženám s covidem-19 v těhotenství, při porodu a po něm se odlišuje pouze nutností protiepidemických opatření.

Literatura

Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020;370:m3320.

Belay ED, Abrams J, Oster ME, et al. Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children With Multisystem Inflammatory Syndrome During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Pediatr* 2021;175(8):837-845. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.0630.

Buitrago-Garcia D, Egli-Gany D, Counotte MJ, et al. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: a living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2020;17(9):e1003346. doi:10.1371/journal.pmed.1003346.

Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance United States, January 22 - May 30, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(24):759-765.

Viner RM, Mytton OT, Bonell C, et al. Susceptibility to SARS-CoV-2 infection among children and adolescents compared with adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2021;175(2):143-156. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.4573

Wassie GT, Azene AG, Bantie GM, et al. Incubation period of Severe Acute Respiratory Syndrome Novel Coronavirus 2 that causes Coronavirus Disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Curr Ther Res* 2020;93:100607. doi:10.1016/j.curtheres.2020.100607

Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-9) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323:1239-1242.

Rozhodnutí o terapii ambulantně či za hospitalizace

Většina pacientů s covidem-19 se léčí ambulantně. Hlavními důvody hospitalizace jsou potřeba oxygenoterapie, vyčerpání s dehydratací nebo závažná dekompenzace chronického onemocnění. Při zvažování **indikace k přijetí do nemocnice** se posuzují:

- Rizikové faktory závažnějšího průběhu [Zhou F et al, 2020]:
 - vyšší věk
 - diabetes mellitus
 - obezita
 - arteriální hypertenze
 - chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) a jiná chronická plicní onemocnění, nervosvalová postižení ovlivňující dýchání
 - těžká orgánová dysfunkce kardiální, hepatální (cirhóza) nebo renální
 - závažný imunodeficit, imunosupresivní léčba, probíhající onkologická léčba
- Klinické indikátory potřebnosti hospitalizace:
 - dušnost, tachypnoe: SpO₂ < 93 % na vzduchu, počet dechů > 25/minutu
 - zchvácenost
 - dehydratace a neschopnost perorálního příjmu tekutin
 - porucha vědomí
 - horečka > 38,3 °C nereagující dostatečně na antipyretika
 - puls > 125/minutu, hypotenze (systolický tlak krve ≤ 100 mmHg)

Symptomatický pacient s podezřením na covid-19 by měl být vyšetřen lékařem, který zhodnotí klinický stav nemocného a posoudí rizikové faktory progresu onemocnění, provede antigenní test na SARS-CoV-2 a rozhodne o indikaci k podání monoklonálních protilátek či k hospitalizaci. Podezření na covid-19 či potvrzená infekce nejsou překážkou provedení potřebného vyšetření pacienta ve vyčleněných ordinačních hodinách (ideálně s telefonicky sjednaným časem vyšetření), v návštěvní službě, v pobytovém zařízení, ve vyčleněných prostorech LSPP, urgentních příjmů, akutních ambulancí infekčních, plicních či interních. Distančně může být péče poskytována u lehkých forem onemocnění a v případě absence jakýchkoliv rizikových faktorů, případně při následném sledování vývoje onemocnění.

Rozvahu je třeba v průběhu nemoci opakovat v závislosti na změnách stavu nemocného. U některých pacientů s mírnými potížemi může dojít zhruba po týdnů k prudkému zhoršení stavu s respiračním selháním. Pacienti vyššího věku a imunokompromitovaní nemusejí vyvinout varovné klinické známky.

Kromě pulzní oxymetrie slouží k objektivizaci rozsahu postižení rentgen plic. Z laboratorních parametrů jsou za rizikové považovány: absolutní počet lymfocytů v krevním rozpočtu $< 0,8 \times 10^9/l$, CRP > 100 mg/l, ferritin > 300 $\mu\text{g/l}$, D-dimery > 1 mg/l, elevace troponinu, kreatinkinázy a další [Henry BM et al, 2020].

V případě ambulantní léčby je nutné poučit pacienta o povinné izolaci (zahrnuje pobyt v samostatném pokoji, omezení kontaktů s ostatními členy domácnosti, používání respirátorů, časté mytí a dezinfekce rukou, oddělené stravování apod.) a symptomatické léčbě. Podrobnosti obsahuje doporučený postup Společnosti infekčního lékařství „Covid-19: diagnostika a léčba mimo nemocnice“ [SIL, 2021].

Literatura

Henry BM, deOliveira MHS, Benoit S, et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. Clin Chem Lab Med 2020;58(7):1021-1028. doi:10.1515/cclm-2020-0369.

SIL. Covid-19: diagnostika a léčba mimo nemocnice [online]. 2021-04-13 [cit. 2021-04-14]. Dostupné na: <https://www.infekce.cz/zprava21-21.htm>.

Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality for adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020;395:1054-1062.

Diagnostika covidu-19

Přímý průkaz SARS-CoV-2

Tabulka č. 2: Doporučení pro přímý průkaz SARS-CoV-2

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• PCR vyšetření je zlatý standard průkazu infekce SARS-CoV-2:<ul style="list-style-type: none">○ vyšetření výtěru z nosohltanu (případně z dolních dýchacích cest při umělé plicní ventilaci)○ pozitivní výsledek potvrzuje přítomnost RNA SARS-CoV-2, nemusí znamenat, že jde o aktivní infekci – nutná korelace s klinickým stavem○ negativní výsledek infekci nevyklučuje, při trvajícím podezření se test opakuje v odstupu 2-5 dní• Antigenní test ve vzorku z horních cest dýchacích:<ul style="list-style-type: none">○ u symptomatického pacienta je považován za průkaz infekce SARS-CoV-2; svědčí pro větší množství viru ve vzorku a vyšší nakažlivost testované osoby○ u asymptomatického pacienta je třeba ověřit PCR testem○ negativní antigenní test infekci nevyklučuje, v případě trvajících podezření se doplní vyšetření citlivější metodou PCR |
|---|

Polymerázová řetězová reakce s reverzní transkripcí v reálném čase (*real-time reverse transcription polymerase chain reaction*, **rRT-PCR**) detekuje vybrané specifické části nukleové kyseliny viru – nejčastěji geny E (pro obalový protein, *envelope*) a RdRP (pro RNA-dependentní RNA polymerázu), některé soupravy detekují gen S (pro *spike* protein). Vyšetření probíhá ve dvou krocích: v prvním se provádí izolace virové RNA, v druhém detekce genů SARS-CoV-2. Jde o základní a nenahraditelný diagnostický test. Má vysokou specifitu, pozitivní výsledek testu potvrzuje, že došlo k infekci virem SARS-CoV-2. Negativní PCR test však infekci nevyklučuje – při trvajícím podezření je vhodné odběr v odstupu 2-5 dnů opakovat. Izolační opatření se v takovém případě dodržují do výsledku druhého testu. Nukleová kyselina viru může být testem zachycena i několik týdnů až měsíců po prodělání infekce, tedy v době, kdy se pacient z hlediska nakažlivosti již nepovažuje za rizikového.

Identifikace variant SARS-CoV-2 se provádí **sekvenací** či tzv. **diskriminačním PCR testem** na průkaz jednotlivých mutací, a to z epidemiologických důvodů či v rámci výzkumu. Z klinického hlediska zatím tato informace potřebná není s výjimkou výběru vhodných monoklonálních protilátek.

Rychlotesty k přímému průkazu antigenu mají ve srovnání s PCR testem u symptomatických osob senzitivitu 95,4% a specifitu 89,1% [Leber W et al, 2021]. Jejich výhodou je nízká cena a rychlé provedení bez potřeby transportu vzorku do laboratoře – výsledek bývá k dispozici do 15 minut. Pozitivní test u symptomatické osoby infekci potvrzuje, negativní nevylučuje. V případě negativity testu je třeba v dalším kroku vyšetřit obdobný vzorek pomocí PCR. Antigenní rychlotesty jsou využívány také pro opakované populační testování asymptomatických osob za účelem identifikace přenašečů, a to zejména v oblastech s vysokou prevalencí infekce [CDC, 2021]. Pozitivní výsledek antigenního testu u asymptomatických osob je nutné ověřovat metodou PCR.

Vzorky pro přímý průkaz viru (metodou PCR i průkazem antigenu) se získávají z horních cest dýchacích hlubokým výtěrem z nosohltanu (tedy přes nosní dutinu). Výtěr ze zadní části orofaryngu (tedy ústy a bez dotyku mandlí) se považuje za méně výhodný. Štětíčka se zasune do nosní dírky rovnoběžně s patrem do hloubky odpovídající vzdálenosti od nosního vchodu do úrovně vchodu do ucha, několik vteřin se ponechá na místě k nasátí sekretu a pomalu se vytahuje za současného otáčení. Vyšetření může být nepříjemné, na což je pacientka vhodně upozornit.

Alternativně lze vzorek odebrat z přední části nosu, což je pro testovaného příjemnější a umožňuje také samoodběr, nevýhodou je nižší záchytnost. K dispozici jsou i validované PCR a antigenní testy s použitím slin. U intubovaných pacientů se doporučuje získávat materiál spíše z dolních cest dýchacích než z nosohltanu [Wang W et al, 2020]. Odběr tracheálního aspirátu má přednost před bronchoalveolární laváží (BAL), protože je spojen s menším rizikem tvorby aerosolu, pokud je proveden bez rozpojení okruhu.

K výtěru se používají štětíčky na plastové tyčince s jemným kartáčkem ze syntetického materiálu, nelze použít vatou, která inhibuje PCR reakci. Vzorek se po odebrání skladuje při teplotě 2-8 °C (nejdéle 72 hodin) a transportuje co nejdříve do laboratoře. Pokud není možné okamžité zpracování, vzorky se skladují zmrazené při -20 až -70 °C.

PCR lze provádět také ve vzorku krve. Nově je k dispozici vyšetření **antigenémie**, tedy kvantitativní průkaz nukleoproteinu (N proteinu) v séru metodou ELISA. Vysoká hladina antigenu svědčí pro aktivní replikaci viru a účelnost terapie antivirotiky. Naopak nízká či neměřitelná hodnota u pacienta v závažném stavu vybízí k volbě jiných terapeutických postupů.

Literatura

CDC. Covid-19 Testing Overview [online]. 2021-08-02 [cit. 2021-08-02]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/testing.html>.

Leber W, Lammel O, Siebenhofer A, et al. Comparing the diagnostic accuracy of point-of-care lateral flow antigen testing for SARS-CoV-2 with RT-PCR in primary care (REAP-2). *EClinicalMedicine* 2021. doi:10.1016/j.eclinm.2021.101011

Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 2020;323(18):1843-1844. doi:10.1001/jama.2020.3786.

Vyšetření protilátek proti SARS-CoV-2

Tabulka č. 3: Indikace vyšetření protilátek proti SARS-CoV-2

- Vyšetření protilátek je indikováno:
 - u dárců rekonvalescentní plazmy
 - při diagnostice MIS-C a MIS-A
 - pro epidemiologické a výzkumné účely
- Vyšetření protilátek není indikováno:
 - k diagnostice covidu-19 resp. akutní infekce SARS-COV-2 (s výjimkou vzácných případů opakovaně negativních PCR testů u osob s vysokou suspekci na covid-19, nejdříve za 10-14 dní od počátku onemocnění)
 - k ověřování stavu imunity (přítomnost, resp. titr protilátek nemusí korelovat s protekcí před nákazou)
 - před nebo po očkování vakcínou proti covidu-19

- Vyšetření protilátek proti SARS-CoV-2 hradí zdravotní pojišťovny pouze z indikace infektologa, imunologa a hematologa

U respiračních infekcí je vyšetření protilátek nespolehlivé a nehodí se k průkazu akutní infekce. Protilátková odpověď proti SARS-Cov-2 se objevuje ve 2. - 3. týdnu nemoci. IgM, IgA a IgG protilátky se mohou tvořit zároveň, někdy dokonce IgG dříve než IgM [Long QX et al, 2020]. Osoby s asymptomatickou infekcí či s mírnými příznaky nemusejí protilátky vytvořit vůbec.

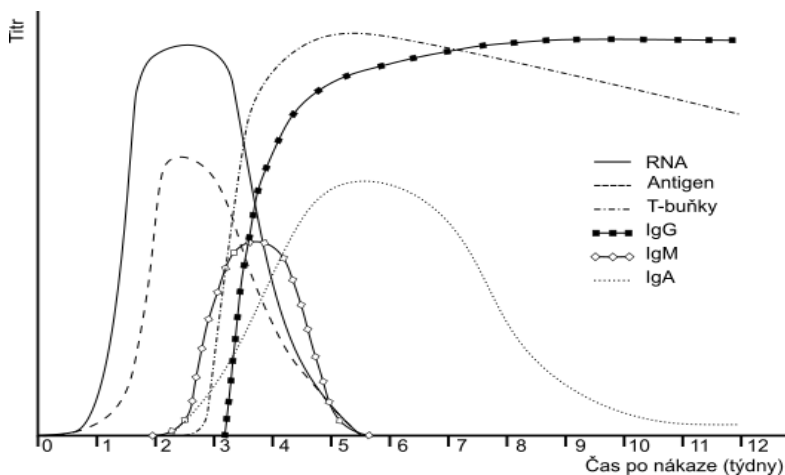
Stanovení protilátek se provádí buď v laboratoři ze séra, nebo rychlotestem z kapilární krve – tyto rychlotesty jsou ale velmi nespolehlivé a neměly by se používat. Protilátkové testy mohou být kvalitativní, semi-kvantitativní a kvantitativní. Rozdělují se také na

- **vazebné testy**, které jsou běžně dostupné a využívají purifikované virové antigeny. Metoda LFIA (*lateral flow immunoassay*) v rychlotestech je pouze kvalitativní. U testů ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) a CLIA (*chemiluminescence immunoassay*) se výsledky stanovují v BAU/ml (*Binding Antibody Unit*).
- **neutralizační testy** stanovují funkční schopnost protilátek inhibovat infekci virem *in vitro*. Virus-neutralizační test využívá živý SARS-CoV-2 a provádí se za přísných bezpečnostních podmínek ve specializované laboratoři. Pseudovirus-neutralizační test využívá rekombinantní pseudoviry (např. virus vezikulární stomatitidy), které exprimují S-protein; lze je provádět v laboratoři BSL-2. Kompetitivní neutralizační test stanovuje vazebné protilátky s potenciální neutralizační schopností, jde o test na bázi ELISA, virus se v testu nepoužívá. Výsledky se stanovují v IU/ml (*International Unit*) [Kristiansen PA et al, 2021].

Vyšetřovat lze protilátky proti N-proteinu nebo S-proteinu (celý S protein, podjednotka S1 nebo RBD – *receptor binding domain*). Testy, které vyšetřují zároveň protilátky proti N i S-proteinu, se nazývají duplexní. Pacienti po prodělaném covidu-19 mají protilátky proti N-proteinu i S-proteinu (pokud je vytvořili). Očkované osoby, které covid-19 neprodělaly, vytvářejí protilátky pouze proti S-proteinu.

Stanovují se protilátky celkové, IgM, IgG a IgA. Protilátky IgG jsou detekovatelné za 7 – 14 dnů od počátku příznaků u většiny pacientů s covidem-19 a přetrvávají stabilní nejméně 4 - 6 týdnů. Protilátky IgM a IgA klesají zpravidla do 3 resp. 6 týdnů. Asi 5% symptomatických pacientů s covidem-19 detekovatelné protilátky nevytvoří; asymptomatické osoby s pozitivitou PCR SARS-CoV-S zůstávají séronegativní v 15 – 40% případů [Ong DSY et al, 2021].

Graf č.1: Obvyklý průběh imunitní odpovědi u covidu-19



Vyšetření protilátek se hodí k epidemiologickému sledování séroprevalence v populaci. Může pomoci při diagnostice případů, kdy je vysoké klinické podezření na covid-19, ale PCR opakovaně negativní. Doba trvání nemoci by měla být v tomto případě alespoň 14 dní, ideální je průkaz sérokonverze. Vyšetření neutralizačních protilátek je potřebné k výběru potenciálních dárců rekonvalescentní plasmy. Sérologie je součástí diagnostiky MIS-C a MIS-A.

Průkaz protilátek se nehodí k hodnocení stavu imunity po prodělané nemoci – jejich přítomnost neposkytuje záruku, že nedojde k reinfekci, zatím nejsou stanoveny všeobecně uznávané protektivní titry. Problémem je i možnost zkřížené reaktivity s jinými koronaviry. Vyšetření protilátek proti S-proteinu před ani po očkování se standardně neprovádí – ani zde neexistuje všeobecně akceptovaná hodnota ochranného titru. Nevyjasněná je role vyšetření protilátek za účelem identifikace jedinců vhodných k případnému přeočkování [CDC, ECDC, NIH 2021].

CDC. Interim Guidelines for COVID-19 Antibody testing [online]. 2021-03-17 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html>.

ECDC. The use of antibody tests for SARS-CoV-2 in the context of Digital Green Certificates. 2021-05-20 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/use-antibody-tests-sars-cov-2-context-digital-green-certificates>

Kristiansen PA, Page M, Bernasconi V, et al. WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin. Lancet 2021;397(10282):1347–1348.

Long QX, Liu BZ, Deng HJ, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. Nat Med 2020;26(6):845-8.

NIH. Covid-19 Treatment Guidelines. Overview. Testing for SARS-CoV-2 Infection [online]. 2021-04-21 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/sars-cov-2-testing/>

Ong DSY, Fragkou PC, Schweitzer VA, et al. How to interpret and use COVID-19 serology and immunology tests. Clin Microbiol Infect 2021;27:981-986

Ostatní mikrobiologická vyšetření (fakultativní)

Průběh covidu-19 může být komplikován koinfekcí nebo superinfekcí (virovou, bakteriální či mykotickou). Na počátku onemocnění a v chřipkové sezóně je vhodné provést PCR test na chřipku a RSV. Při podezření na bakteriální etiologii (zejména při jednostranném lobárním nálezu na rentgenu plic) se vyšetřuje moč na přítomnost pneumokokového a legionelového antigenu, případně hemokultury a další biologický materiál ke kultivaci.

Zvýšené zánětlivé parametry (zejména CRP) se objevují u covidu-19 běžně a nejsou dokladem bakteriální superinfekce. Ta se vyskytuje spíše od druhého týdne nemoci a v intenzivní péči, je provázena klinickým obrazem sepse, zhoršením ventilačních parametrů a vzestupem prokalcitoninu. K průkazu etiologického agens se používají běžné mikrobiologické metody. Kromě obvyklých nozokomiálních původců se u covidu-19 vyskytuje relativně často aspergilová superinfekce, a to až u 30 % pacientů na umělé plicní ventilaci [Ianio A et al, 2020; Chih-Cheng et al, 2020]. Vedle mykologické kultivace je vhodné pravidelné monitorování aspergilového galaktomananu ve vzorcích z dýchacích cest či v krvi.

Literatura

Chih-Cheng L, Weng-Liang Yu. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review. J Microbiol Immunol Infect 2021;54(1):46-53. doi:10.1016/j.jmii.2020.09.004

Ianio A, Dellièrè S, Fodil S, et al. Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19. Lancet Respir Med 2020 Jun;8(6):e48-9.

Laboratorní vyšetření

Tabulka 4: Doporučení pro laboratorní vyšetření

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Vstupní a kontrolní laboratorní vyšetření u hospitalizovaných obvykle zahrnují:<ul style="list-style-type: none">○ krevní obraz s diferenciální rozpočtem○ urea, kreatinin, jaterní enzymy, CRP, LDH, troponin, prokalcitonin a D-dimery• Patologické hodnoty asociované s tíží onemocnění<ul style="list-style-type: none">○ leukopénie, lymfopénie, elevace NLR, snížený hemoglobin, elevace RDW○ elevace D-dimerů, fibrinogenu, FDP, prodloužení PT |
|---|

- elevace jaterních enzymů, bilirubinu, urey, LDH, troponinu, CK, myoglobinu
- hypalbuminémie
- elevace CRP, prokalcitoninu, ferritinu

Při covidu-19 je pozorována celá řada patologických hodnot běžně vyšetřovaných laboratorních parametrů [BMJ, 2021]. V krevním obraze je patrná leukopenie (méně často leukocytóza či normální počet leukocytů), lymfopenie, zvýšený poměr neutrofilů k lymfocytům (NLR, *neutrophils to lymphocytes ratio*), snížený hemoglobin, zvýšená šíře distribuce erytrocytů (RDW, *red cell distribution width*). Při vyšetření koagulačních parametrů jsou pozorovány elevace D-dimerů, fibrinogenu, degradačních produktů fibrinogenu (FDP, *fibrin degradation products*), prodloužení protrombinového času. Vysoké D-dimery mohou ukazovat na tromboembolickou nemoc. Biochemické nálezy mohou zahrnovat zvýšení jaterních enzymů a laktátdehydrogenázy (LDH), minerálovou dysbalanci, vzestup urey a kreatininu při dehydrataci, elevaci troponinu, kreatinkinázy (CK), myoglobinu. Výrazná je elevace zánětlivých parametrů (CRP, ferritin), bakteriální superinfekce se může projevit vzestupem prokalcitoninu. Vyšetření interleukinu-6 není v rutinní praxi přínosné, a to i pro značné kolísání hladin. Vyšetření krevních plynů (Astrup) je vhodné zejména u pacientů s poklesem SpO2 pod 93 % či dušností a v intenzivní péči.

Literatura:

BMJ Best Practice. Coronavirus disease 2019. Investigations [online]. [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000201/investigations>.

Zobrazovací a další pomocné metody

Tabulka 5: Doporučení pro zobrazovací a další pomocné metody

- Skiagram plic je základní vyšetření u hospitalizovaných pacientů s covidem-19
- CT (event. HRCT) plic je indikováno zejména k diagnostice komplikací, při podezření na plicní embolii se provádí CT angiografie plic
- Ultrasonografie plic je doplňková metoda: kontrola rozsahu postižení plicního parenchymu, diagnostika fluidothoraxu, rychlá diagnostika pneumothoraxu
- Bed-side echokardiografie se využívá v intenzivní péči k posouzení známek srdečního selhání

Základním vyšetřením je zadopřední rentgenový snímek (skiagram) plic. Virová pneumonie se projevuje v 75 % případů oboustrannými infiltráty. Na počátku onemocnění může být nález velmi diskrétní, jindy překvapí rozsáhlé postižení u nemocného s nevelkými obtížemi. Skiagram plic je potřebný k diagnostice komplikací, např. fluidothoraxu či pneumothoraxu. Ve srovnání s CT je skiagram méně senzitivní, ale má výhodu větší dostupnosti, menší radiační zátěže a možnosti snímkovat i na lůžku [BMJ Best Practice, 2020].

Na HRCT plic jsou u covidu-19 pozorovány multifokální denzity mléčného skla (*ground-glass opacities*) lokalizované periferně, subpleurálně a dominantně v dorzálních partiích dolních laloků plic. Později mohou být patrné konsolidace. Mezi další změny patří ztlustění interlobulárních sept a tzv. *crazy paving pattern* (což je kombinace opacit mléčného skla a zluštění interlobulárních a intrarlobulárních sept, výsledná konfigurace připomíná dlaždice) [Dixon A, 2021]. Tyto změny ale nejsou specifické pro covid-19. CT nálezy mohou být patrné i u asymptomatických pacientů a mohou dokonce předcházet pozitivě PCR SARS-CoV-2 ve výtěru z nosohltanu. CT plic se provádí zejména k diagnostice komplikací, při podezření na plicní embolii je nutná CT angiografie plic [BMJ Best Practice, 2021].

Ultrasonografie plic se může použít jako doplňková metoda při kontrole rozsahu postižení, k průkazu konsolidace plic a diagnostice fluidothoraxu [Soldati et al]. Nenahraditelná je při rychlé diagnostice pneumothoraxu a zavádění hrudní drenáže. Bed-side echokardiografie se využívá v intenzivní péči k posouzení známek srdečního selhání. Elektrokardiografie (EKG) může pomoci v diagnostice myokarditidy.

Literatura

BMJ Best Practice. Coronavirus disease 2019. Investigations [online]. [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000201/investigations>

Dixon A. Crazy paving. Radiopaedia [online]. 2013-09-21 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://radiopaedia.org/blog/crazy-paving>.

Soldati S, Smargiassi A, Inchingolo E, et al. Proposal for International Standardization of the Use of Lung Ultrasound for Patients With COVID-19. A Simple, Quantitative, Reproducible Method. J Ultrasound Med 2020;9999:1-7.

Terapie covidu-19

Symptomatická terapie

Asymptomatickým osobám s prokázanou SARS-CoV-2 infekcí se nepodává léčba žádná. U nemocných s projevy covidu-19 je základem terapie symptomů, ať už ambulantně, nebo za hospitalizace.

Při teplotě nad 38 °C se podávají **antipyretika** (paracetamol, ibuprofen, metamizol, kyselina acetylosalicylová) samostatně či v kombinaci dle standardních pravidel a s respektováním kontraindikací, v dostatečných dávkách. Mají také **analgetické** účinky, v léčbě bolesti je lze kombinovat např. s tramadolem či kodeinem.

Suchý dráždivý kašel může být velmi vyčerpávající, proto se tlumí dostatečnými dávkami **antitusik** (kodein, dextromethorfan, butamirát, dropropizin, levodropropizin), případně v kombinaci s **mukolytikem** (acetylcystein, erdostein, ambroxol). Při nosní obstrukci je možné přechodně podávat dekongesční nosní kapky (oxymetazolin, xylometazolin, nafazolin, tramazolin, fenylefrin).

Při známkách bronchiální obstrukce jsou indikována **bronchodilatancia**, nejčastěji salbutamol případně ipratropium v ručním inhalátoru. Při neschopnosti synchronizovat dávku s nádechem či při mělkém dýchání je lze podat přes spacer. V indikovaných případech se použije nebulizace – aerosol vznikající před vstupem do dýchacích cest pacienta zřejmě nepředstavuje významné infekční riziko [Hess MW, 2020].

Při hypoxii je zahájena **oxygenoterapie** nosní kanylou nebo kyslíkovou maskou při SpO₂ <93 %, s cílovou hodnotou 93-97 %. Pacienti s chronickou respirační insuficiencí (např. při CHOPN) běžně tolerují nižší hodnoty SpO₂ a množství podávaného kyslíku se titruje na cílové hodnoty 88-92 % [Abdo WF, 2012]. Vysokoprůtoková nazální oxygenoterapie je na pomezí standardní a intenzivní péče, podrobnosti o ní jsou zmíněny v sekci o intenzivní péči.

U pacientů s radiologickými známkami pneumonie a potřebou oxygenoterapie je nenákladnou možností neinvazivní respirační terapie **aktivní polohování** (awake prone position). Tento postup je odvozen od pronačního polohování při ARDS u kriticky nemocných [Ding L et al, 2020; Raouf S et al, 2020]. Principem je co nejméně času stráveného v poloze vleže na zádech. Pravidelné polohování na břicho a boky (a střídání s pozazováním) zabrání kumulaci zánětlivé tekutiny v nejpostiženějších dorzálních partiích plic [Paul V et al, 2020]. Ultrazvukové vyšetření plic může napomoci při identifikaci pacientů, u kterých může mít tato technika zvlášť velký přínos [Avdeev et al, 2021]. Důkazy o účinnosti pocházejí zatím ze sérií kazuistik a observačních studií [Elharra et al, 2020], další studie probíhají [Weatherald J et al, 2021].

Při dehydrataci a iontových dysbalancích je indikována přiměřená **infuzní terapie**, hyperhydratace může zhoršit ventilaci. Samozřejmostí je léčba akutních i chronických komorbidit (arteriální hypertenze, diabetes mellitus a další). Je třeba dbát na adekvátní nutrici (v indikovaných případech včetně sippingu) a včasnou rehabilitaci.

Literatura

Abdo WF, Heunks LMA. Oxygen-induced hypercapnia in COPD: myths and facts. Crit Care. 2012; 16(5): 323. doi:10.1186/cc11475

Avdeev SN, Nekludova GV, Trushenko NV, et al. Lung ultrasound can predict response to the prone position in awake non-intubated patients with COVID 19 associated acute respiratory distress syndrome. Crit Care 2021;25(1):35. doi: 10.1186/s13054-021-03472-1.

Ding L, Wang L, Ma W, He H. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study. Crit Care 2020;24(1):28. doi:10.1186/s13054-020-2738-5.

Elharrar X, Trigui Y, Dols AM, et al. Use of Prone Positioning in Nonintubated Patients With COVID-19 and Hypoxemic Acute Respiratory Failure. JAMA 2020;323(22):2336-2338. doi: 10.1001/jama.2020.8255.

Hess, MW. Nebulized Therapy in the COVID-19 Era: The Right Tool for the Right Patient. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2020;15:2101–2102.

Paul V, Patel S, Royle M, et al. Prone Positioning in Non-Intubated (PNI) in Times of COVID-19: Case Series and a Review. J Intensive Care Med 2020;35(8):818-824. doi:10.1177/0885066620934801.

Raouf S, Nava S, Carpati C, Hill NS. High-Flow, Noninvasive Ventilation and Awake (Nonintubation) Prone Positioning in Patients With Coronavirus Disease 2019 With Respiratory Failure. Chest 2020;158(5):1992-2002. doi:10.1016/j.chest.2020.07.013.

Venus K, Munshi L, Fralick M. Prone positioning for patients with hypoxic respiratory failure related to COVID-19. CMAJ 2020;192(47):E1532-E1537. doi:10.1503/cmaj.201201.

Weatherald J, Solverson K, Zuege DJ, et al. Awake prone positioning for COVID-19 hypoxemic respiratory failure: A rapid review. J Crit Care 2021;61:63-70. doi:10.1016/j.jcrc.2020.08.018.

Specifická terapie covid-19

Tabulka č. 6: Přehled vybraných léků proti covid-19

Antivirotika	<ul style="list-style-type: none">• Remdesvirir• <i>Favipiravir</i>
Imunoterapeutika	<ul style="list-style-type: none">• Dexamethason• Bamlanivimab/etesevimab• Casirivimab/imdevimab• <i>Rekonalescentní plazma</i>• Baricitinib• Tocilizumab
Antikoagulační terapie	<ul style="list-style-type: none">• Nízkomolekulární heparin (LMWH)

V časných stádiích infekce se terapeutické intervence zaměřují na **protivirový účinek** (zábrana replikace viru, neutralizace viru). Z antivirotik je registrován k léčbě covidu-19 jediný lék, a to remdesvirir. Je indikován u hospitalizovaných pacientů s pneumonií, kteří vyžadují nízkou- a vysokoprůtokovou oxygenoterapii, nikoliv umělou plicní ventilaci, nasazuje se co nejdříve. Antivirotický účinek byl prokázán i u favipiraviru, jeho praktický význam v léčbě covidu-19 je diskutabilní. Rekonalescentní plazma má neutralizační účinek na virus a patrně i další nespecifické imunomodulační účinky. V poslední době byla její indikace přehodnocena: zatímco dříve se používala většinou u kriticky nemocných na umělé plicní ventilaci, nyní lze její podání zvážit do 3 dnů od stanovení diagnózy, případně do 3 dnů od přijetí do nemocnice, s cílem zabránit progresi onemocnění do těžkých forem u rizikových pacientů. Na podobném principu je založen účinek neutralizačních monoklonálních protilátek (casirivimab/imdevimab, bamlanivimab/etesevimab) – úspěšně se podávají ambulantně pacientům s rizikem závažného průběhu covidu-19, a to co nejdříve po zjištění infekce.

V pozdějších stádiích nemoci je snaha o **potlačení přehnané zánětlivé reakce**. Standardní součástí terapie s účinností doloženou v randomizovaných studiích se stal dexamethason: v dávce 6 mg jednou denně p.o. případně i.v. u hospitalizovaných pacientů na jakékoliv formě oxygenoterapie včetně umělé plicní ventilace. Do klinické praxe se dostávají další imunosupresiva, v klinických studiích byla prokázána redukce úmrtí při použití baricitinibu a tocilizumabu.

U řady léků, které byly v počátcích pandemie považovány za nadějně, nebyla účinnost v klinických studiích nakonec potvrzena (např. hydroxychlorochin, azitromycin, lopinavir/ritonavir, interferony). Hydroxychlorochin může být dokonce škodlivý, jelikož prodlužuje QTc interval a zvyšuje tak riziko vzniku komorových arytmií (zejména v kombinaci s azitromycinem). V ČR se vede diskuze o off label podání isoprinosinu či ivermektinu, účinnost však nebyla vědecky prokázána, a proto se nedoporučuje jejich použití mimo klinické studie.

Tabulka č. 7: Doporučení pro specifickou terapii covid-19 dle klinické formy

<ul style="list-style-type: none"> • Asymptomatická forma <ul style="list-style-type: none"> ○ bez specifické terapie ○ u rizikových pacientů zvážit monoklonální protilátky (casirivimab/imdevimab, bamlanivimab/etesevimab) • Mírná forma (bez dušnosti, bez rtg obrazu pneumonie, ambulantně) <ul style="list-style-type: none"> ○ bez specifické terapie ○ u rizikových pacientů monoklonální protilátky ○ u rizikových pacientů, kteří nesplní kritéria pro podání monoklonálních protilátek, možno zvážit podání rekonvalescentní plasmy event. favipiraviru • Středně těžká forma (dušnost, rtg obraz pneumonie, bez oxygenoterapie) <ul style="list-style-type: none"> ○ u pacientů s rizikem tromboembolismu antikoagulační profylaxe ○ není doporučeno podání kortikoidů • Těžká forma (rtg obraz pneumonie, oxygenoterapie, HFNO nebo NIV, za hospitalizace) <ul style="list-style-type: none"> ○ remdesivir ○ dexamethason a/nebo baricitinib ○ antikoagulační profylaxe • Kritická forma (v intenzivní péči, invazivní ventilace či ECMO) <ul style="list-style-type: none"> ○ dexamethason ○ antikoagulační profylaxe ○ tocilizumab ○ není doporučeno podání remdesiviru a baricitinibu

Remdesivir

Tabulka č. 8: Doporučení pro použití remdesiviru

<ul style="list-style-type: none"> • Dle SPC: léčba covidu-19 u dospělých a dětí starších 12 let s pneumonií a potřebou oxygenoterapie (standardní či vysokoprůtoková oxygenoterapie, neinvazivní ventilace) • Zahájit co nejdříve, ideálně v prvních 7 dnech od počátku příznaků • Není indikován u pacientů na umělé plicní ventilaci • Obvyklá dávka pro dospělého pacienta: 200 mg první den, následující čtyři dny 100 mg jednou denně (intravenózně, infuze trvající 30-60 minut)

Remdesivir vyvinula společnost Gilead Sciences pod označením GC-5734 [Eastman RT et al, 2020]. Jde o nukleotidový analog s širokospektrým antivirotickým účinkem, kromě koronavirů působí i na paramyxoviry, pneumoviry a filoviry, byl zkoušen v léčbě eboly. Jde o fosforamidátové proléčivo analogu adenosinu. V lidských buňkách je metabolizován nejprve na nukleosidmonofosfát a poté na aktivní trifosfátovou formu. Kompeticí s ATP inhibuje remdesivir funkci RNA dependentní RNA polymerázy tzv. opožděnou terminací nově syntetizované RNA. Nízká toxicita remdesiviru se vysvětluje jeho minimální afinitou k lidským RNA polymerázám [Pardo J et al, 2020].

Remdesivir má lineární farmakokinetiku a intracelulární poločas přes 35 hodin. Vzhledem k výrazné akumulaci v leukocytech se na úvod podává nasycovací dávka. Remdesivir je indikován k léčbě covidu-19 u dospělých a dětí starších 12 let s hmotností nad 40 kg, s pneumonií a potřebou oxygenoterapie (standardní či vysokoprůtoková oxygenoterapie, neinvazivní ventilace). Podává se nitrožilně v úvodní dávce 200mg první den a následně 100mg

jednou denně v infuzi trvající 30-60 minut, po celkovou dobu 5 dnů. Nemá se používat při glomerulární filtraci pod 30 ml/min, protože může docházet ke kumulaci cyklodextrinu používaného jako vehikulum. Při mírnější renální insuficienci není třeba dávky upravovat. V těhotenství lze remdesivir použít, převažuje-li benefit nad případným rizikem. Kojení by se mělo během léčby přerušit [EMA, 2020].

K nežádoucím účinkům patří zažívací obtíže (nauzea, zvracení) a elevace aminotransferáz [EMA, 2020]. Dle klinických zkušeností je někdy pozorována sinusová bradykardie – bývá asymptomatická, ale zejména v nočních hodinách může srdeční frekvence klesat až k 35/min [Dlouhý P et al, 2020].

Remdesivir je metabolizován enzymy CYP2C8, CYP2D6, CYP3A4 a je substrátem P-glykoproteinu. Podání silných inhibitorů či induktorů uvedených metabolických drah se nedoporučuje, v tomto případě je vhodná konzultace klinického farmaceuta. Dexamethason indukuje CYP3A a P-glykoprotein, ale klinicky významná interakce s remdesivirem se nepředpokládá [EMA, 2020, Eastman RT et al, 2020].

Do randomizované multicentrické studie ACTT-1 uspořádané americkým NIAID (*National Institute of Allergy and Infectious Diseases*) bylo v 68 centrech v USA, Evropě a Asii zařazeno 1062 hospitalizovaných s covidem-19 s plicním postižením. Pacienti léčení remdesivirem se uzdravili rychleji než ti, kteří dostávali placebo, a remdesivir byl v USA na základě předběžných dat 1.5.2020 schválen pro použití u hospitalizovaných pacientů. Definitivní výsledky studie ACTT-1 byly zveřejněny v listopadu 2020: medián času potřebného k zotavení byl 10 dnů s remdesivirem ve srovnání s 15 dny ve skupině užívající placebo ($p < 0.001$); došlo také ke zkrácení hospitalizace (medián 12 versus 17 dnů). Při analýze podskupin se ukázalo, že z léčby remdesivirem nejvíce profitovali nemocní na běžné oxygenoterapii a dále pacienti potřebující hospitalizaci bez suplementace kyslíku. Naopak jen malý přínos měla léčba pro nemocné na HFNO či NIV a žádný efekt nebyl prokázán tehdy, pokud byla zahájena u ventilovaných pacientů. Letalita ve dni 29 byla ve skupině s remdesivirem 11,4 %, s placebem 15,2 %, tento pozitivní trend však nebyl statisticky významný. (hazard ratio 0,73), největší rozdíl v letalitě byl pozorován u pacientů na běžné oxygenoterapii (4,0 % versus 12,7 %, hazard ratio 0,3). Závažný nežádoucí účinek se vyskytl u 24,6 % osob na remdesiviru a 31,6 % na placebu [Beigel JH et al, 2020].

Studie SIMPLE prokázala, že u hospitalizovaných pacientů s covidovou pneumonií a hypoxií (ale bez potřeby mechanické ventilace) je 5denní léčba remdesivirem stejně účinná jako kúra 10denní. Výsledky jsou limitovány skutečností, že celou kúru absolvovalo v 10denní skupině jen 44 % pacientů. Mezi pacienty, kteří se zhoršili a potřebovali v 5. dni mechanickou ventilaci nebo ECMO, zemřelo 40 % (10 z 25) v 5denní skupině ve srovnání se 17 % (7 ze 41) v 10denní skupině [Goldman JD et al, 2020].

Účinkem remdesiviru u covidu-19 se středně závažným průběhem se zabývala studie SIMPLE II (n=596). Ke klinickému zlepšení v den 11 došlo statisticky významně častěji po 5denní léčbě remdesivirem než bez něj (odds ratio 1,65, $p=0.02$). Ve větvi porovnávací 10denní léčbu remdesivirem s placebem efekt prokázán nebyl [Spinner CD et al, 2020].

WHO Solidarity trial porovnávala remdesivir (n=2743) se standardní léčbou (n=2708) z hlediska vlivu na letalitu, potřebu ventilace a délku hospitalizace. Studie nebyla zaslepená a kontrolovaná placebem, populace heterogenní a výběr léčiv v různých zemích ovlivněn jejich místní (ne)dostupností. Neobsahuje údaje o čase od nástupu příznaků do zahájení léčby. Remdesivir neměl vliv na letalitu: 301 úmrtí (11,0 %) ve větvi s remdesivirem, 303 úmrtí (11,2 %) ve větvi se standardní léčbou. Nebyl prokázán vliv na potřebu zahájení umělé plicní ventilace: 295 pacientů (10,8 %) na remdesiviru a 284 pacientů (10,5 %) na standardní léčbě. Hodnocení vlivu na délku hospitalizace se nezdařilo z metodologických důvodů [WHO, 2020].

Observační data s údaji o velkém počtu léčených v běžných podmínkách mimo klinické studie obsahuje např. US Premier Healthcare Database: při porovnání souboru pacientů léčených remdesivirem (n=19589) s těmi, kteří remdesivir nedostávali (n=8703), byla u léčených signifikantně nižší 14denní mortalita: u nemocných na kyslíku s nízkým průtokem o 32% (HR 0,68; 0,60-0,77), na kyslíku s vysokým průtokem o 19% (HR 0,81; 0,70-0,93) [Mozaffari E et al.].

K objasnění definitivní pozice remdesiviru v léčbě covidu-19 je zapotřebí dalších studií s přesnější analýzou jednotlivých podskupin pacientů. V současné době je třeba vycházet při použití remdesiviru z platné registrace u Evropské lékové agentury a respektovat schválené SPC přípravku.

Literatura

Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – Final Report. N Eng J Med 2020;383:1813-1826, doi:10.1056/NEJMoa2007764.

Dlouhý P, Pazderková J, Bartoš H, et al. Covid-19: od diagnózy k terapii. Acta medicae 2020;9(16):68-80.

Eastman RT, Roth JS, Brimacombe KR, et al. Remdesivir: A review of its discovery and development leading to emergency use authorization for treatment of COVID-19. ACS Cent Sci 2020;6:672–683.

EMA. Veklury. Summary of product characteristics [online] [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_cs.pdf

Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe COVID-19. N Engl J Med 2020;383:1827-1837. doi:10.1056/NEJMoa2015301.

Mozaffari E, Chandak A, Zhang Z, et al. Remdesivir treatment is associated with improved survival in hospitalized patients with COVID-19. World Microbe Forum 2021. Online na <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/9286/presentation/11269>. [cit. 2021-08-01].

Olender SA, Perez KK, Go AS, et al. Remdesivir for severe COVID-19 versus a cohort receiving standard of care. Clin Infect Dis 2020 Jul 24;ciaa1041. doi:10.1093/cid/ciaa1041.

Pardo J, Shukla AM, Chamarthi G, et al. The journey of remdesivir: from Ebola to COVID-19. Drugs Context 2020;9:2020-4-14. doi:10.7573/dic.2020-4-14

Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: A randomized clinical trial. JAMA 2020;324(11):1048-1057. doi:10.1001/jama.2020.16349

WHO Solidarity trial consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – interim WHO Solidarity trial results. N Engl J Med 2021;384(6):497-511.

Monoklonální protilátky s účinkem na SARS-CoV-2 (casirivimab/imdevimab, bamlanivimab, bamlanivimab/etesevimab)

Tabulka č. 9: Doporučení pro použití monoklonálních protilátek s účinkem na SARS-CoV-2

<p>I. Léčebné použití monoklonálních protilátek</p> <ul style="list-style-type: none">• dospělí a děti starší 12 let vážící alespoň 40 kg• pozitivita testu na SARS-CoV-2 (antigenní či PCR)• do 10 dnů od nástupu příznaků covidu-19• klinický stav pacienta nevyžaduje hospitalizaci pro covid-19 (na pacienty, kteří jsou hospitalizováni z jiného důvodu, než je covid-19, se vztahují identická kritéria podání jako pro nehospitalizované osoby)• klinický stav pacienta nevyžaduje léčebné podávání kyslíku pro covid-19• dlouhodobá prognóza pacienta je vyhodnocena jako příznivá• vysoké riziko progresu do závažné formy covidu-19 a/nebo hospitalizace, pacient splňuje alespoň jedno z následujících kritérií:<ul style="list-style-type: none">○ index tělesné hmotnosti (BMI) > 35 kg/m²○ chronické onemocnění ledvin (včetně dialyzovaných osob)○ chronické onemocnění jater○ diabetes mellitus○ primární nebo sekundární imunodeficit○ imunosupresivní léčba○ chronické plicní onemocnění v dispenzarizaci (např. chronická obstrukční plicní choroba, intersticiální plicní onemocnění, bronchiální astma, plicní hypertenze, cystická fibróza, obstrukční a centrální spánková apnoe)○ onkologické nebo hemato-onkologické onemocnění s aktuálně probíhající léčbou
--

- trombofilní stav v dispenzární péči
 - neurologická onemocnění ovlivňující dýchání
 - stav po transplantaci solidního orgánu nebo transplantaci kostní dřeně
 - věk ≥ 65 let
 - věk ≥ 55 let a současně alespoň jedno z níže uvedených kritérií: kardiovaskulární onemocnění, hypertenze, chronické respirační onemocnění, index tělesné hmotnosti (BMI) $> 30 \text{ kg/m}^2$
 - věk 12 - 17 let a současně alespoň jedno z níže uvedených kritérií: BMI $> 85.$ percentil pro svůj věk a pohlaví podle růstových grafů, srpkovitá anémie, vrozené nebo získané onemocnění srdce, neurovývojové onemocnění, např. dětská mozková obrna, zdravotní stav pacienta vyžadující technickou podporu, např. tracheostomii, gastrostomii nebo přetlakovou ventilaci (nesouvisející s onemocněním covid-19), astma nebo jiné chronické respirační onemocnění vyžadující každodenní podání léků
 - jiné individuální rizikové faktory progresu covidu-19 dle posouzení ošetřujícího lékaře a na základě vyhodnocení potenciálního přínosu a rizika.
- obvyklé dávky pro dospělého pacienta a děti (starší 12 let a s hmotností alespoň 40kg):
 - 600 mg casirivimabu a 600 mg imdevimabu v jednorázové infuzi
 - 700 mg bamlanivimabu a 1400 mg etesevimabu v jednorázové infuzi

II. Postexpoziční profylaxe:

Casirivimab s imdevimabem by měly být podány všem osobám, které byly vystaveny riziku nákazy SARS-CoV-2 a splňují současně tyto podmínky:

- A) nebyly plně očkované (tedy nejsou alespoň 14 dnů od ukončení základního očkování) nebo lze předpokládat, že po kompletní vakcinaci nedosáhly plné imunitní odpovědi (např. se jedná o imunokompromitované osoby nebo pacienty užívající imunosupresivní medikaci)
- B) byly vystaveny úzkému kontaktu s osobou infikovanou SARS-CoV-2 v některé z těchto situací:
- ve vzdálenosti bližší než 2 metry po dobu více než 15 minut
 - přímým fyzickým kontaktem (např. objímání, líbání)
 - jídlem či pitím ze společného nádobí / společně použitým náčiním
 - expozicí respiračním kapénkám či aerosolu infikované osoby (např. kýchání, kašel)
 - v pobytovém zařízení (například v domově seniorů, ve vězení), kde se v blízkosti (na stejném oddělení či úseku) vyskytla infikovaná osoba
 - v lůžkovém zdravotnickém zařízení (včetně lůžek následné péče) v případě pobytu na stejném pokoji s infikovanou osobou
- C) splňují následující kritéria
- dospělí a děti starší 12 let vážící alespoň 40 kg
 - do 4 dnů od posledního kontaktu
 - dlouhodobá prognóza pacienta je vyhodnocena jako příznivá
 - vysoké riziko progresu do závažné formy covidu-19 a/nebo hospitalizace, pacient splňuje alespoň jedno z následujících kritérií:
 - index tělesné hmotnosti (BMI) $> 35 \text{ kg/m}^2$
 - chronické onemocnění ledvin (včetně dialyzovaných osob)
 - chronické onemocnění jater
 - diabetes mellitus
 - primární nebo sekundární imunodeficit
 - imunosupresivní léčba
 - chronické plicní onemocnění v dispenzarizaci (např. chronická obstrukční plicní choroba, intersticiální plicní onemocnění, bronchiální astma, plicní hypertenze, cystická fibróza, obstrukční a centrální spánková apnoe)
 - onkologické nebo hemato-onkologické onemocnění s aktuálně probíhající léčbou
 - trombofilní stav v dispenzární péči
 - neurologická onemocnění ovlivňující dýchání
 - stav po transplantaci solidního orgánu nebo transplantaci kostní dřeně
 - věk ≥ 65 let
 - věk ≥ 55 let a současně alespoň jedno z níže uvedených kritérií: kardiovaskulární onemocnění, hypertenze, chronické respirační onemocnění, index tělesné hmotnosti (BMI) $> 30 \text{ kg/m}^2$

- věk 12 - 17 let a současně alespoň jedno z níže uvedených kritérií: BMI > 85. percentil pro svůj věk a pohlaví podle růstových grafů, srpkovitá anémie, vrozené nebo získané onemocnění srdce, neurovývojové onemocnění, např. dětská mozková obrna, zdravotní stav pacienta vyžadující technickou podporu, např. tracheostomii, gastrostomii nebo přetlakovou ventilaci (nesouvisející s onemocněním covid-19), astma nebo jiné chronické respirační onemocnění vyžadující každodenní podání léků
- jiné individuální rizikové faktory progresu covidu-19 dle posouzení ošetřujícího lékaře a na základě vyhodnocení potenciálního přínosu a rizika.
- obvyklé dávky pro dospělého pacienta a děti (starší 12 let a s hmotností alespoň 40kg):
 - 600 mg casirivimabu a 600 mg imdevimabu v jednorázové infuzi nebo subkutánně

Literatura

Mezioborové stanovisko k použití monoklonálních protilátek v léčbě a postexpoziční profylaxi COVIDu-19 (SIL, ČPFS, SPL, SVL, ČSAKI, SOT, ČSARIM, ČSIM, ČNS). [online]. 2021-08-30 [cit. 2021-08-31]. Dostupné na www.infekce.cz

Bamlanivimab, bamlanivimab/etesevimab

Bamlanivimab (také nazýván LY-CoV555 nebo LY3819253) je neutralizační monoklonální protilátka IgG1, která se váže s vysokou afinitou na spike protein SARS-CoV-2. Brání tak vazbě viru na receptor ACE-2 a vstupu do hostitelské buňky. Byla vyvinuta podle vzoru přirozené lidské protilátky izolované z rekonvalescentní plasmy od jednoho z prvních pacientů, který se v USA uzdravil z covidu-19. Bylo prokázáno, že u makaků snižuje podání této protilátky replikaci SARS-CoV-2 v horních i dolních dýchacích cestách [Jones BE et al, 2020].

Účinek bamlanivimabu podaného do 3 dnů od pozitivního PCR testu u ambulantních pacientů s mírnými až středně těžkými příznaky covidu-19 byl hodnocen v randomizované, dvojitě zaslepené a placebem kontrolované studii fáze 2 (BLAZE-1). Zahrnovala 452 nemocných, kterým byly podány nitrožilně různé dávky (700mg, 2800mg nebo 7000mg) či placebo. Hlavním cílem bylo porovnat virovou nálož ve výtěru z nosohltanu 11. den: oproti placebu poklesla signifikantně pouze po podání dávky 2800 mg. Do 29. dne od podání bylo v placebové skupině 6,3 % pacientů hospitalizováno nebo navštívilo emergency, ve skupinách s jakoukoliv dávkou bamlanivimabu to bylo 1,6 %. Ještě výraznější rozdíl byl zjištěn v podskupině osob starších 65 let nebo s BMI > 35 kg/m² (15 % versus 4 %) [Chen P et al, 2020].

V rámci studie BLAZE-1 byl porovnán účinek placeba, samotného bamlanivimabu (v dávkách 700 mg, 2800 mg nebo 7000 mg) a kombinace bamlanivimabu (2800 mg) s další monoklonální protilátkou etesevimabem (2800 mg), studii ukončilo celkem 533 pacientů (z 577 zařazených). Statisticky signifikantní pokles virové nálože byl pozorován u pacientů s kombinací bamlanivimabu a etesevimabu (ve srovnání s placebem). Procentuální četnosti hospitalizací nebo návštěv emergency byly následující: 5,8 % (placebo), 1,0 % (700 mg), 1,9 % (2800 mg), 2,0 % (7000 mg) a 0,9 % (kombinace protilátek). Akutní alergické reakce byly pozorovány celkem u 9 pacientů (6 léčených bamlanivimabem, 2 léčených kombinací protilátek, 1 v placebové skupině) [Gottlieb RL et al, 2021]. Ve fázi 3 studie BLAZE-1 byla podána kombinace 2800 mg bamlanivimabu a 2800 etesevimabu 518 pacientům s rizikovými faktory a s mírnou formou covidu-19, dalším 517 pacientům bylo podáno placebo. V léčené skupině bylo hospitalizováno 11 pacientů (2,1 %) a nikdo z nich nezemřel. V placebové skupině potřebovalo nemocniční léčbu 36 pacientů (7,0 %) a 9 zemřelo ve spojitosti s onemocněním covid-19. Byla tak prokázána až 70% redukce rizika hospitalizace a úmrtí u pacientů s recentně diagnostikovanou infekcí SARS-CoV-2 [Dougan M. et al. 2021].

BLAZE-2 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná studie hodnotící bamlanivimab v dávce 4200 mg jako prevenci infekce SARS-CoV-2 u 666 zaměstnanců a 300 rezidentů v zařízeních dlouhodobé ošetrovatelské péče, kde se objevil aspoň jeden prokázaný případ covidu-19. Ve skupině s bamlanivimabem se rozvinul covid-19 u 8,5 % osob, v placebové skupině u 15,6 % účastníků studie; došlo k 5 úmrtím na covid-19, všechna v placebové skupině [Cohen et al., 2021].

V rámci studie ACTIV-3 byl hodnocen efekt bamlanivimabu u hospitalizovaných pacientů s covidem-19. Šlo o randomizovanou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studii. Pacientům bylo podáno 7000 mg bamlanivimabu nebo placebo. Všichni pacienti byli zároveň léčeni remdesivirem a dle standardních indikačních kritérií oxygenoterapií a kortikoterapií. Hlavním cílem bylo uzdravení v období 90 dní. Zařazování pacientů do

studie bylo předčasně ukončeno, jelikož dle předběžné analýzy nebyla prokázána účinnost bamlanivimabu ve srovnání s placebem [Lundgren JD et al, 2020].s

Na základě dostupných dat FDA podmíněně schválila bamlanivimab k ambulantnímu podání dospělým a dětem od 12 let s covidem-19 s mírnými a středně těžkými příznaky a s vysokým rizikem progresu do závažného stavu či hospitalizace. Rizikové skupiny byly v USA definovány takto: všechny osoby ≥ 65 let, osoby ≥ 12 let s BMI ≥ 35 , chronickým onemocněním ledvin, diabetes mellitus, imunosupresivní léčbou nebo poruchou imunitního systému; osoby ≥ 55 let s onemocněním kardiovaskulárního systému, arteriální hypertenzí, CHOPN nebo chronickým onemocněním respiračního systému; osoby 12-17 let s vysokým BMI, srpkovitou anémií, kongenitálním či získaným onemocněním srdce, poruchou neurologického vývoje (např. dětská mozková obrna), s tracheostomií, gastrostomií (PEG), chronickou umělou plicní ventilací, astma bronchiale či jiným chronickým onemocněním respiračního traktu vyžadujícím denní léčbu [FDA, 2020]. Obdobné indikace byly schváleny také v ČR [MZČR, 2021].

Bamlanivimab je účinný proti alfa (britské) variantě SARS-CoV-2, ale proti beta (jihoafrické) a delta (indické) variantě je k dosažení neutralizačního účinku nutná kombinace s etesevimabem [Planas D, 2021]. Proto se v USA podává od konce března 2021 výhradně kombinovaný přípravek. Vzhledem k současné dominanci varianty delta v ČR není možné používat monokomponentní bamlanivimab již ani u nás.

Kombinovaný přípravek se podává v dávce 700 mg bamlanivimabu a 1400 mg etesevimabu jako jednorázová intravenózní infuze. Po infuzi je nutná observace pacienta v délce 60 minut. Během aplikace či po ní se mohou projevit hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe: třesavka, horečka, pocení, celková slabost, porucha vědomí, myalgie, dušnost, bolest na hrudi, arytmie, bronchospasmus, hypotenze, hypertenze, angioedém, exantém, urtikárie a další. Pracoviště podávající bamlanivimab musí být vybaveno pro řešení nežádoucích reakcí.

Literatura

Dougan M, Nirula A, Azizad M; BLAZE-1 Investigators. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. Published online July 14, 2021. doi:10.1056/NEJMoa2102685.

Cohen MS, Nirula A, Mulligan MJ, et al BLAZE-2 Investigators. Effect of Bamlanivimab vs Placebo on Incidence of COVID-19 Among Residents and Staff of Skilled Nursing and Assisted Living Facilities: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;326(1):46-55. doi:10.1001/jama.2021.8828.

Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325(7):632-644. doi:10.1001/jama.2021.0202.

Chen P, Nirula A, Heller B, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021;384:229-237. doi:10.1056/NEJMoa2029849

FDA. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization (EUA) of bamlanivimab. 2020 [online]. [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.fda.gov/media/143603/download>.

Jones BE, Brown-Augsburger PL, Corbett KS, et al. LY-CoV555, a rapidly isolated potent neutralizing antibody, provides protection in a non-human primate model of SARS-CoV-2 infection. *bioRxiv* 2020 Oct 1;2020.09.30.318972. doi:10.1101/2020.09.30.318972. Preprint

Lundgren JD, Grund B, Barkauskas CE, Holland TL, et al. ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group, A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(10):905-914. doi: 10.1056/NEJMoa2033130.

MZČR. Rozhodnutí o dočasném povolení distribuce, výdeje a používání neregistrovaného humánního léčivého přípravku Bamlanivimab. 2021-05-13 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/2021/05/Rozhodnuti-o-docasnem-povoleni-distribuce-vydeje-a-pouzivani-neregistrovaneho-humanniho-leciveho-pripravku-Bamlanivimab.pdf>

Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature*. Published online July 8, 2021. doi:10.1038/s41586-021-03777-9.

Casirivimab/imdevimab

Casirivimab a imdevimab jsou neutralizační monoklonální protilátky proti nepřekrývajícím se epitopům receptorového místa spike proteinu SARS-CoV-2. Podávají se v kombinaci pod názvem REGN-COV2. Analýza předběžných dat probíhající randomizované, dvojitě zaslepené a placebem kontrolované studie fáze 1-3 ukázala, že kombinace casirivimabu a imdevimabu podaná ambulantně pacientům s covidem-19 snížila ve srovnání s placebem virovou nálož 7. den po podání. Výraznější účinek byl pozorován u pacientů s negativními protilátkami a s vyšší počáteční virovou náloží [Weinreich DM et al, 2020]. Hospitalizaci či návštěvu zdravotnického zařízení v průběhu 28 dnů po aplikaci potřebovalo 6,5 % pacientů v placebové skupině oproti 2,8 % ve skupině s casirivimab/imdevimabem, jde však o zatím nepublikované informace od výrobce [Regeneron, 2020]. Na základě výše uvedených dat FDA podmíněně schválila casirivimab a imdevimab u ambulantně léčených pacientů s covidem-19, kteří jsou v riziku progresu. Indikační skupiny jsou v USA stejné jako u bamlanivimabu.

Předběžné informace o subkutánním podání 1200 mg casirivimabu/imdevimabu ukazují na účinnost a bezpečnost srovnatelnou s nitrožilní aplikací (návštěva urgentního příjmu/hospitalizace, asymptomatický vs. symptomatický průběh) jak u infikovaných ambulantních pacientů (O'Brien MP, 2021a), tak u dosud neinfikovaných, ale nákaze vystavených domácích kontaktů [O'Brien MP, 2021b].

V britské intervenční studii RECOVERY bylo 9785 hospitalizovaných pacientů randomizováno do skupiny s běžnou péčí plus REGN-COV2 nebo skupiny s běžnou péčí. Z toho 3153 (32 %) bylo při vstupu do studie séronegativních, 5272 (54 %) séropozitivních a u 1360 (14 %) nebyla vstupní sérologie známa. K úmrtí do 28 dnů od přijetí do nemocnice došlo u 396 (24 %) z 1633 séronegativních pacientů, kterým byl podán REGN-COV2, a u 451 (30 %) z 1520 séronegativních pacientů, kteří byli léčeni konvenčním způsobem. Rozdíl byl statisticky významný (rate ratio: 0,80; 95% CI 0,70-0,91; p=0,001). Při hodnocení celkové populace a podskupiny séropozitivních pacientů nebyl rozdíl v 28denní úmrtnosti pozorován [Horby PW, 2021].

Neutralizační vlastnosti kombinovaného přípravku jsou u varianty alfa a delta zachovány, lehce snížené jsou u varianty beta. Proto lze při převaze varianty delta v ČR nadále REGN-COV2 používat [Planas D, 2021].

Doporučení k postexpoziční profylaxi covidu-19 vychází z výsledku fáze 3 klinické studie COV-2069 (NCT04452318) u domácích kontaktů osob s prokázanou infekcí SARS-CoV-2. Při podání 600mg casirivimabu a 600mg imdevimabu subkutánně do 96 hodin od provedení nazofaryngeálního výtěru pro PCR vyšetření infikované osoby bylo u kontaktů takové osoby dosaženo 81% redukce rizika rozvoje symptomatického covidu-19 ve srovnání s placebem a 66% redukce jakékoliv nákazy SARS-CoV-2 (symptomatické nebo asymptomatické).

Ministerstvo zdravotnictví ČR dočasně povolilo distribuci, výdej a používání casirivimabu a imdevimabu jako neregistrovaného léčivého přípravku [MZČR, 2021]. Podmínky léčebného použití jsou stejné jako u bamlanivimabu s etesivimabem, navíc je uvedena postexpoziční profylaxe. REGN COV2 se podává v jednorázové intravenózní infuzi (600 mg casirivimabu a 600 mg imdevimabu). V postexpoziční profylaxi je možné i subkutánní podání 10ml roztoku (4 x 2,5ml na různá místa). Nežádoucí účinky jsou stejné jako u bamlanivimabu, u subkutánního podání se navíc jedná o lokální reakce v místě aplikace.

Literatura

Horby PW, Mafham M, Peto L, et al (RECOVERY Collaborative Group). Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv 2021.06.15.21258542; doi:10.1101/2021.06.15.21258542.

MZČR. Rozhodnutí o dočasném povolení distribuce, výdeje a používání neregistrovaného humánního léčivého přípravku REGN-COV2. 2021-04-26 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/2021/04/Rozhodnut%C3%AD-o-do%C3%A7asn%C3%A9m-povolen%C3%AD-distribuce-v%C3%BDeje-a->

[použ%C3%ADván%C3%AD-neregistrovaného-humán%C3%ADho-léčivého-př%C3%ADpravku-REGN-COV2-s-obsahem-léčivých-látek-casirivimab-a-imdevimab2.pdf](#)

O'Brien MP, Forleo-Neto E, Sarkar N, et al. Covid-19 Phase 3 Prevention Trial Team. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination in Early SARS-CoV-2 Infection. medRxiv 2021 Jun 14;2021.06.14.21258569. doi:10.1101/2021.06.14.21258569.

O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, et al.; Covid-19 Phase 3 Prevention Trial Team. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination for Covid-19 Prevention. medRxiv 2021 Jun 17;2021.06.14.21258567. doi:10.1101/2021.06.14.21258567.

Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. Nature. Published online July 8, 2021. doi:10.1038/s41586-021-03777-9.

Regeneron. Regeneron's COVID-19 outpatient trial prospectively demonstrates that REGEN-COV2 antibody cocktail significantly reduced virus levels and need for further medical attention. Online 2020-10-28. [cit. 2021-08-02. Dostupné na: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regenerons-covid-19-outpatient-trial-prospectively-demonstrates>.

Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGEN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with Covid-19. N Engl J Med 2021;384:238-251. doi:10.1056/NEJMoa2035002

Rekonvalescentní plazma

Tabulka č. 10: Doporučení pro použití rekonvalescentní plazmy

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Lze zvážit u pacientů s covidem-19<ul style="list-style-type: none">○ bez nutnosti oxygenoterapie nebo na oxygenoterapii s nízkým průtokem kyslíku○ do 3 dnů od vzniku příznaků○ optimálně s negativním výsledkem vyšetření IgG anti-SARS-CoV-2 protilátek• Benefit koreluje s časností podání (čím dříve, tím lépe) a s hodnotou titru virus neutralizačních protilátek ($\geq 1:160$ ve virus neutralizačním testu)• Obvyklá dávka pro dospělého pacienta: 2 tranfuzní jednotky, resp. 5-6 ml/kg |
|---|

Rekonvalescentní plazma má neutralizační účinek na virus a patrně i další nespecifické imunomodulační účinky. Příprava rekonvalescentní plazmy i její klinické hodnocení je spojeno s řadou metodických potíží [Focosi D et al, 2021], problémem je rozdílný titr protilátek mezi jednotlivými dárci. Za prokázanou se považuje její relativní bezpečnost: s nízkým výskytem objemového přetížení, alergických reakcí a akutního postižení plic asociovaného s transfuzí (TRALI); riziko přenosu infekce je při patogenredukčním ošetření plazmy minimalizované [Joyner MJ, Bruno KA et al, 2020; Katz LM, 2021]. Účinnost je závislá na době podání (čím časněji, tím lépe) a titru virus neutralizačních protilátek (čím vyšší, tím lepší). Jejich vyšetření je ale technicky i časově náročné a proto se nahrazuje korelací s dostupnými sérologickými ELISA testy [Mendrone-Junior A et al, 2021].

Dříve byla rekonvalescentní plazma používána většinou u kriticky nemocných na umělé plicní ventilaci. Argentinská randomizovaná studie u těžké formy covidu-19 neprokázala u 228 léčených pacientů oproti 105 pacientům v placebové skupině s mediánem trvání příznaků 8 dní významný vliv na letalitu [Simonovich VA et al, 2021]. Zatímco jedna metaanalýza uvádí lepší přežití pacientů s těžkou formou covidu-19 léčených plasmou [Wang M et al, 2020], jiná metaanalýza nenašla významný přínos podání [Chai KL et al, 2020]. Další argentinská randomizovaná, placebem kontrolovaná klinická studie u seniorů prokázala nižší četnost rozvoje těžké formy covidu-19 při podání do 3 dnů od rozvoje příznaků [Libster R et al, 2021]. Studie z USA prokázala příznivý vliv na přežití u 263 pacientů léčených rekonvalescentní plasmou oproti 263 spárovaným kontrolám [Shenoy AG et al, 2021]. Retrospektivní analýza 3082 pacientů v databázi Mayo Clinic prokázala lepší přežití u neventilovaných pacientů, kterým byla podána plazma s vysokým titrem virus neutralizačních protilátek [Joyner MJ et al, 2021]. Britská studie Recovery předčasně ukončila nábor do skupiny léčené rekonvalescentní plasmou pro nedostatečný klinický efekt, příznivý trend byl patrný v podskupinách séronegativních pacientů, s trváním příznaků méně než 7 dní, bez potřeby oxygenoterapie a bez podání kortikoidů [Recovery, 2021]. V další metaanalýze hovoří souhrnné Kaplan-Meyerovy křivky přežití ve prospěch rekonvalescentní plazmy v případě 7 randomizovaných kontrolovaných studií (mortalita 11 % vs. 16 %, odds ratio 0,65) i 9 studií v uspořádání case-control (mortalita 21

% vs. 29 %; OR 0,57) [Klassen SA et al 2021]. Je zaregistrována více než stovka klinických studií, jejichž výsledky mají přesněji definovat indikační kritéria [Valk SJ et al, 2020].

Podání rekonvalescentní plazmy se nyní doporučuje v počátečních stádiích nemoci: do 3 dnů od začátku symptomů [Libster R et al, 2021], co nejdříve od stanovení diagnózy [FDA, 2021] nebo do tří dnů od přijetí do nemocnice [Salazar E et al, 2020], a to s cílem zabránit progresi onemocnění do těžkých forem u rizikových pacientů. Tomu odpovídá české mezioborové stanovisko: podání rekonvalescentní plazmy není považováno za standardní součást odborné péče v léčbě covidu-19; lze ho zvážit u pacientů bez oxygenoterapie nebo na oxygenoterapii s nízkým průtokem kyslíku, do 3 dnů od vzniku příznaků a s negativním výsledkem vyšetření IgG anti-SARS-CoV-2 protilátek [Mezioborové stanovisko, 2021]. Rekonvalescentní plasma se v ČR vyrábí jako transfuzní přípravek od dárců s prokazatelně dostatečnou hladinou virus-neutralizačních protilátek (titr 1:160 a vyšší), odebranou ideálně 4-10 týdnů po prodělaném onemocnění. Aplikuje se 250 - 300ml nejvýše třikrát v průběhu 5 dnů [Bohoněk et al, 2020].

Literatura

Bohoněk M, Řezáč D, Holub M. Production and use of convalescent plasma in COVID-19 treatment, taking into account the experience in the Central Military Hospital Prague. *Cas Lek Cesk* 2020 Summer;159(5):175-180.

FDA. Fact sheet for health care providers. Emergency use authorization of COVID-19 convalescent plasma for treatment of hospitalized patients with COVID-19. Online 2021-02-04 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.fda.gov/news-events/fda-brief/fda-brief-fda-updates-emergency-use-authorization-covid-19-convalescent-plasma-reflect-new-data>.

Focosi D, Farrugia A. The art of the possible in approaching efficacy trials for COVID19 convalescent plasma. *Int J Infect Dis* 2021;102:244-246. doi:10.1016/j.ijid.2020.10.074.

Chai KL, Valk SJ, Piechotta V, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev* 2020 May 14;5(5):CD013600. doi: 10.1002/14651858.CD013600.

Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc* 2020;95(9):1888-1897. doi:10.1016/j.mayocp.2020.06.028.

Joyner MJ, Carter RE, Senefeld JW, et al. Convalescent plasma antibody levels and the risk of death from Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(11):1015-1027.

Katz LM. (A Little) Clarity on Convalescent Plasma for Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:666-668. doi:10.1056/NEJMe2035678

Klassen SA, Senefeld JW, Senese KA, et al. Convalescent Plasma Therapy for COVID-19: A Graphical Mosaic of the Worldwide Evidence. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:684151. doi:10.3389/fmed.2021.684151.

Libster R, Gonzalo Pérez M, Wappner D, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med* 2021;384:610-618.

Mendrone-Junior A, Dinardo CL, Ferreira SC, et al. Correlation between SARS-COV-2 antibody screening by immunoassay and neutralizing antibody testing. *Transfusion* 2021;61(4):1181-1190. doi:10.1111/trf.16268.

MEZIOBOROVÉ STANOVISKO (evidenční číslo ČSARIM: 18/2021) k podávání rekonvalescentní plazmy u pacientů s covid-19. Online 2021-03-02 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.infekce.cz/Legislativa/Plazma-18-2021.pdf>.

RECOVERY Collaborative Group. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;397(10289):2049-2059. doi:10.1016/S0140-6736(21)00897-7

Salazar E, Christensen PA, Graviss EA, et al. Treatment of Coronavirus Disease 2019 Patients with Convalescent Plasma Reveals a Signal of Significantly Decreased Mortality. *Am J Pathol* 2020;190(11):2290-2303. doi:10.1016/j.ajpath.2020.08.001

Shenoy AG, Hettlinger AZ, Fernandez SJ, et al. Early mortality benefit with COVID-19 convalescent plasma: a matched control study. *Br J Haematol* 2021;192(4):706-713. doi:10.1111/bjh.17272.

Simonovich VA, Burgos Pratz LD, et al. PlasmAr Study Group. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med* 2021;384(7):619-629. doi:10.1056/NEJMoa2031304.

Valk SJ, Piechotta V, Chai KL, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;5(5):CD013600.

Wang M, Wu T, Zuo Z, et al. Evaluation of current medical approaches for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care* 2021;11(1):45-52. doi:10.1136/vmjspcare-2020-002554.

Dexamethason

Tabulka č. 11: Doporučení pro použití dexamethasonu

- U hospitalizovaných pacientů s covidem-19 na oxygenoterapii, vysokoprůtokové oxygenoterapii, neinvazivní a invazivní umělé plicní ventilaci
- Nevhodný u pacientů s covidem-19 bez nutnosti oxygenoterapie a mimo nemocnice
- Obvyklá dávka pro dospělého pacienta: 6 mg jednou denně p.o., event. i.v., po dobu 7–10 dnů

Britská studie RECOVERY posuzovala smrtnost do 28. dne u hospitalizovaných pacientů s covidem-19, kteří dostávali dexamethason 6mg denně perorálně nebo intravenózně po dobu 10 dnů (n=2104) se skupinou léčenou obvyklým postupem (n=4321). Rozdíl ve smrtnosti byl statisticky významný (22,9 % vs. 25,7 %, p <0,001). Pokles smrtnosti byl ještě výraznější ve skupině vyžadující mechanickou ventilaci (29,3 % vs. 41,4 %), ve skupině léčené kyslíkem bez invazivní mechanické ventilace to bylo 23,3 % vs. 26,2 %. Naopak více úmrtí při léčbě dexamethasonem bylo ve skupině pacientů, kteří nevyžadovali oxygenoterapii v době randomizace (17,8 % vs. 14 %) [Recovery Collaborative Group, 2020]. Z dexamethasonu profitují více nemocní s vysokou zánětlivou aktivitou (s hodnotami CRP nad 200 mg/l) než pacienti s CRP pod 100 mg/l [Keller MJ et al, 2020].

V metaanalýze zahrnující sedm klinických studií bylo stejného účinku dosaženo hydrokortisonem (50mg intravenózně každých 8 hodin), příznivý efekt malých dávek kortikoidů na pokles smrtnosti je tedy zřejmě společný pro celou lékovou skupinu [Prescott et al, 2020]. V našich podmínkách lze jako ekvivalent dexamethasonu použít methylprednisolon 40mg intravenózně jednou denně, methylprednisolon 32mg perorálně jednou denně, prednison 40mg perorálně jednou denně nebo hydrokortison 50 mg intravenózně třikrát denně. Použití vyšších dávek se nedoporučuje, protože u chřipky mohou zvyšovat smrtnost a u MERS a SARS zpožďují virovou clearance [NIH, 2020]. Kortikoidy se užívají také z jiných indikací, například při exacerbaci chronické obstrukční plicní nemoci.

Podávání se zahajuje obvykle 6. - 7. den od začátku příznaků a vysazuje najednou po 7-10 dnech. Nepodává se u osob významně imunokompromitovaných a při lymfopenii pod $0,5 \times 10^9/l$. Inhibitor protonové pumpy se současně nepodává, pokud není jiný rizikový faktor krvácení do GIT. V průběhu léčby kortikoidy je třeba kontrolovat glykémie, kalium a hodnoty krevního tlaku.

Literatura

RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 – preliminary report. *N Engl J Med* 2021;384:693-704. doi:10.1056/NEJMoa2021436

Keller MJ, Kitsis EA, Arora S, et al. Effect of systemic glucocorticoids on mortality or mechanical ventilation in patients with COVID-19. *J Hosp Med* 2020;15(8):489-493

Prescott HC, Rice TW. Corticosteroids in COVID-19 ARDS. Evidence and hope during the pandemic. *JAMA* 2020;324(13):1292-1295. doi:10.1001/jama.2020.16747

NIH. Covid-19 treatment guidelines. Corticosteroids. Online 2020-11-03 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immunomodulators/corticosteroids/>.

Favipiravir

Tabulka č. 12: Doporučení pro použití favipiraviru

- Možno zvážit u pacientů s covidem-19 nevyžadujících oxygenoterapii a hospitalizaci, za přítomnosti rizikových faktorů těžkého průběhu onemocnění, nelze-li podat monoklonální protilátky

- Obvyklá dávka pro dospělého pacienta: 2x 1800 mg 1. den a 2x 800 mg 2. -14. den

Favipiravir je (tak jako remdesivir) inhibitorem virové RNA polymerázy. Jedná se o proléčivo metabolizované na nukleotidový analog adenosinu a guaninu. Virová polymeráza ho využije jako substrát syntézy RNA, čímž dojde k zablokování katalytické domény enzymu. Způsobuje zřejmě také transverzi nukleotidů (přeměna purinů na pyrimidiny a naopak) a tím vyvolává letální mutace virové RNA. Neovlivňuje syntézu lidské RNA a není toxický pro lidské buňky [Shiraki K et al, 2020]. Má širokospektrý antivirový účinek - kromě koronavirů také na virus chřipky, Eboly, západonilské horečky a žluté zimnice [Delang et al, 2018].

Výsledky čínské open-label studie naznačují účinnost favipiraviru v léčbě covidu-19 ve smyslu rychlejší clearance viru a rychlejšího ústupu radiologických nálezů na plicích [Cai Q et al, 2020]. Randomizovaná studie provedená v Rusku u hospitalizovaných se středně závažným covidem-19 prokázala virovou clearance 5. den u 25/40 (62,5 %) pacientů s favipiravirem a 6/20 (30 %) ve skupině se standardní léčbou [Ivashchenko AA et al, 2020]. V indické open-label studii byla statisticky signifikantně zkrácena doba údravy, naopak vliv na virovou clearance pozorován nebyl [Udwadia ZF et al, 2020]. Recentní meta-analýza ukazuje na klinické zlepšení v prvních sedmi dnech, ale neprokazuje signifikantní vliv favipiraviru na progresi onemocnění vedoucí k potřebě intenzivní péče či smrti [Hassanipour S et al, 2021]

V Japonsku je favipiravir řadu let předepisován k léčbě chřipky například pod názvem Avigan. V České republice není registrován, jeho použití pod názvem Fabiflu – favipiravir tablets 200mg, 34x200mg, je možné v rámci specifického léčebného programu [SÚKL, 2021] u pacientů starších 18 let s pozitivním testem na přítomnost viru SARS-CoV-2, u kterých je vysoké riziko závažného průběhu onemocnění covid-19 a/nebo hospitalizace, pokud mají mírné nebo středně závažné onemocnění covid-19 bez pneumonie nebo s radiologicky prokázanou pneumonií bez závažné hypoxémie a nelze jim podat monoklonální protilátky. Léčba má být zahájena v časně fázi nemoci – do 7. dne od začátku klinických příznaků a do 5 dnů od pozitivního testu na SARS-CoV-2.

Podle souhrnu údajů o přípravku je doporučeno dávkování 1 800 mg dvakrát denně první den, poté 800 mg dvakrát denně. Některé zdroje uvádějí ještě vyšší dávky, až 3 000 mg dvakrát denně první den, poté udržovací dávka až 1 800 mg dvakrát denně [Shiraki K et al, 2020]. Celková doba léčby je na rozdíl od chřipky doporučena až po dobu 14 dní [Teoh SL et al, 2020]. Biologická dostupnost je vyšší než 95 %, tablety lze drtit, rozpouštět v tekutinách a podávat sondou. Navzdory vysokému počtu tablet je přípravek dobře tolerován [Dlouhý et al, 2020]. Z častějších nežádoucích účinků jsou uváděny: hyperurikemie, průjem, neutropenie a elevace AST. Interakce nejsou časté, léčba favipiravirem může zvýšit účinek antidiabetika repaglinidu, naopak teofylin může zvýšit účinek favipiraviru. U těhotných a kojících žen a u dětí je favipiravir kontraindikován; ve studiích na zvířatech byla pozorována teratogenita, embryotoxicita a u zvířecích mláďat mytoxita. Opatrnosti je třeba u pacientů s hyperurikémií a dnou, s poškozením jater, u renální insuficience není nutná redukce dávky.

Literatura

- Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for covid-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing)* 2020;6(10):1192-1198. doi:10.1016/j.eng.2020.03.007
- Delang L, et al. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Res.* 2018;153:85-94.
- Dlouhý P, Pazderková J, Bartoš H, et al. Covid-19: od diagnózy k terapii. *Acta medicae* 2020;9(16):68-80.
- Hassanipour S, Arab-Zozani M, Amani B, et al. The efficacy and safety of favipiravir in treatment of covid-19: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Sci Rep* 2021;11:11022. doi.org/10.1038/s41598-021-90551-6.
- Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, et al. AVIFAVIR for treatment of patients with moderate COVID-19. Interim results of a phase II/III multicenter randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2020. Published online August 9, 2020. doi.org/10.1093/cid/ciaa1176.
- Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther* 2020;107512. doi:10.1016/j.pharmthera.2020.107512.
- SÚKL. Fabiflu – favipiravir tablets 200mg – Informace pro předepisující lékaře. Online 2021-05-11 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.sukl.cz/farmaceuticky-prumysl/fabiflu-favipiravir-tablets-200mg-informace-pro>.

Teoh SL, Lim YH, Lai NM, et al. Directly acting antivirals for COVID-19: Where do we stand? *Front Microbiol* 2020;11:1857. doi:10.3389/fmicb.2020.01857

Udwadia ZF, Singh P, Barkate H, et al. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. *Int J Infect Dis* 2021;103:62-71. doi:10.1016/j.ijid.2020.11.142.

Baricitinib

Tabulka č. 13: Doporučení pro použití baricitinibu

- U dospělých osob hospitalizovaných s covidem-19 vyžadujících oxygenoterapii, HFNO nebo NIV, nikoliv invazivní ventilaci
- Dávka pro dospělého pacienta je 4 mg p.o. jednou denně po dobu 14 dní nebo do propuštění z nemocnice (pokud nastane dříve)
- Vždy se současnou antikoagulační profylaxí

Baricitinib je imunosupresivum – selektivní a reverzibilní inhibitor enzymu Janus kináza JAK1 a JAK2. Je registrován pro léčbu středně závažné a těžké revmatoidní artritidy a atopického ekzému. Přepokládá se, že u covidu-19 inhibuje systémový a alveolární zánět a brání vstupu viru do buňky. V randomizované dvojité zaslepené studii ACTT-2 byla zkoumána účinnost a bezpečnost baricitinibu v kombinaci s remdesivirem versus placebo s remdesivirem. Bylo pozorováno signifikantní zkrácení doby do zotavení z 8 na 7 dnů (o 12,5 %; hazard ratio: 1,15; 95 % CI 1.00-1.31; p=0.047) u pacientů léčených baricitinibem a remdesivirem ve srovnání s monoterapií remdesivirem. Nejvyšší rozdíl byl pozorován u nemocných na vysokoprůtokové oxygenoterapii nebo na neinvazivní ventilaci (10 dní vs. 18 dní). Pacienti ve větvi s baricitinibem byli v lepším klinickém stavu také v den 15 (odds ratio: 1.26; 95 % CI 1.01-1.57; p=0.044). Podíl pacientů, kteří progredovali do ventilace (neinvazivní či invazivní) nebo zemřeli do 29. dne byl nižší ve větvi s baricitinibem (23 % vs 28 %; odds ratio: 0,74; 95 % CI 0.56-0.00; p=0.039). Podíl zemřelých byl v léčené skupině 4,7 % a v placebové skupině 7,1 %, s relativní redukcí úmrtí o 35 %. Nežádoucí účinky byly v léčené skupině méně časté oproti placebové větvi (41 % vs 48 %), méně časté byly infekční komplikace (6 % vs 10 %), žilní tromboembolismus byl naopak častější (4 % vs 3 %). Jen minimum pacientů v této studii bylo léčených kortikoidy [Kalil AC et al, 2021].

V randomizované, dvojité zaslepené a placebem kontrolované studii fáze 3 s názvem COV-BARRIER bylo randomizováno 1525 hospitalizovaných pacientů s covidem-19 k léčbě baricitinibem (4 mg perorálně po dobu 14 dní) nebo placebem. Jednalo se o nemocné, kteří nevyžadovali suplementaci kyslíku nebo dostávali kyslík o nízkém průtoku, vysokém průtoku (HFNO) nebo byli na neinvazivní ventilaci. Podmínkou zařazení byla přítomnost alespoň jednoho zvýšeného zánětlivého markeru (C reaktivní protein, D-dimery, LDH, ferritin) jako indikátoru rizika progresu covidu-19. Všichni současně dostávali standardní léčbu dle lokálních zvyklostí (79 % kortikoidy, 19 % remdesivir). Primární cíl (definovaný jako progresse do neinvazivní ventilace včetně HFNO, invazivní ventilace, ECMO nebo úmrtí do dne 28) nebyl dosažen: u pacientů léčených baricitinibem byla tato progresse méně častá o 2,7 %, rozdíl ale nebyl statisticky signifikantní (odds ratio: 0.85; 95 % CI 0.67-1.08; p=0.180). Léčba baricitinibem ovšem vedla k signifikantní redukcí (p=0.002) úmrtí ze všech příčin v den 28, a to o 38,2 % (n/N: 62/764 [8.1 %] baricitinib, 100/761 [13.1 %] placebo; hazard ratio: 0.57; 95 % CI: 0.41-0.78). K záchraně jednoho života je třeba léčit baricitinibem 20 pacientů. Efekt byl pozorován ve všech podskupinách bez ohledu na počáteční závažnost stavu a bez ohledu na použití či nepoužití kortikoidů a/nebo remdesiviru. K nejvyšší redukcí úmrtí došlo u pacientů na neinvazivní ventilaci (17.5 % versus 29.4 %; hazard ratio: 0.52; 95 % CI: 0.33-0.80; p=0.007). Nežádoucí účinky byly v obou větvích prakticky shodné, a to včetně výskytu závažných infekcí či žilního tromboembolismu [Marconi et al, 2021].

Baricitinib získal již v listopadu 2020 souhlas FDA s použitím v kombinaci s remdesivirem u pacientů starších dvou let s covidem-19 vyžadujících léčbu kyslíkem (včetně invazivní ventilace a ECMO) v rámci EUA (emergency use authorization). Evropská léková agentura zahájila v dubnu 2021 posuzování baricitinibu v indikaci covid-19 u

hospitalizovaných osob starších 10 let vyžadujících oxygenoterapii. Baricitinib je v současnosti zkoumán také v britské studii RECOVERY.

Doporučená dávka baricitinibu je 4 mg jednou denně. Dávka 2 mg jednou denně může být zvážena u pacientů ve věku ≥ 75 let a u nemocných s chronickými nebo recidivujícími infekcemi v anamnéze. Léčba nesmí být zahájena při absolutním počtu lymfocytů nižším než $0,5 \times 10^9/l$, absolutním počtu neutrofilů nižším než $1 \times 10^9/l$ a u pacientů s hodnotou hemoglobinu nižší než 8 g/dl. U nemocných s clearance kreatininu od 30 do 60 ml/min je doporučená dávka 2 mg jednou denně. Použití se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu <30 ml/min a u osob se závažnou poruchou funkce jater. Baricitinib se užívá jednou denně s jídlem nebo bez jídla, lze aplikovat po rozdrčení do nazogastrické sondy. Dlouhodobé podávání baricitinibu je spojeno s vyšším výskytem infekcí, jako jsou např. infekce horních cest dýchacích, reaktivace herpetických infekcí či viru hepatitidy B. U pacientů s aktivními, chronickými nebo recidivujícími infekcemi je nutno před zahájením léčby baricitinibem pečlivě zvážit jeho rizika a přínosy; nesmí být podáván pacient u aktivní tuberkulózy [EMA, 2021]. U nemocných, kteří dostávali baricitinib, byly hlášeny případy hluboké žilní trombózy a plicní embolie, v případě použití u covidu-19 by měla být vždy současně zahájena antikoagulační profylaxe.

Literatura

Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with covid-19. N Engl J Med 2021;384:795-807. doi:10.1056/NEJMoa2031994.

Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al. Efficacy and safety of baricitinib in patients with COVID-19 infection: Results from the randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group COV-BARRIER phase 3 trial. medRxiv 2021.04.30.21255934.

EMA. Olumiant. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné online na https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_cs.pdf

Tocilizumab

Tabulka č. 14: Doporučení pro použití tocilizumabu

- Při rychlé deterioraci respiračních funkcí u recentně hospitalizovaných, tedy
 - na standardním oddělení do 3 dnů od přijetí do nemocnice, se zvýšenými zánětlivými parametry, při rychle se zvyšujících nárocích na oxygenoterapii (HFNO a NIV)
 - do 24 hodin od umístění na jednotku intenzivní péče, u pacientů na invazivní ventilaci
- Pouze v kombinaci s kortikoidy
- Obvyklá dávka pro dospělého pacienta je 8 mg/kg (maximálně 800 mg) v jednorázové infuzi

Tocilizumab je rekombinantní monoklonální protilátka proti IL-6 receptoru schválená k léčbě revmatoidní artritidy. Ve dvou klinických studiích byl pozorován pokles letality u pacientů s covidem-19 léčených tocilizumabem. REMAP-CAP je randomizovaná, open-label, kontrolovaná studie, do které byli zařazeni kriticky nemocní s covidem-19 na ventilační podpoře. Šlo o recentně hospitalizované (medián doby od přijetí 1,2 dne), kteří byli randomizováni do 24 hodin od uložení na jednotku intenzivní péče. 353 pacientů bylo léčeno tocilizumabem, 402 obdrželo běžnou péči. Naprostá většina pacientů v obou skupinách byla léčena kortikoidy. Ve skupině léčené tocilizumabem byla pozorována letalita nižší relativně o 22 % (28 % versus 36 %) a kratší doba hospitalizace [REMAP-CAP Investigators, 2021].

V rámci randomizované, open label, kontrolované studie RECOVERY byl zkoumán efekt tocilizumabu u 4116 dospělých pacientů hospitalizovaných s covidem-19, hypoxií a systémovým zánětem (saturace kyslíku <92 % na vzduchu vyžadující oxygenoterapii, C reaktivní protein ≥ 75 mg/l). Pacienti randomizovaní do větve s tocilizumabem obdrželi jednu nitrožilní infuzi trvající 60 minut s dávkou závislou na tělesné hmotnosti: 800 mg při hmotnosti >90 kg, 600 mg při hmotnosti >65 kg a ≤ 90 kg, 400 mg při hmotnosti v rozmezí >40 a ≤ 65 kg; 8

mg/kg při hmotnosti ≤ 40 kg. Druhá dávka mohla být podána za 12-24 hodin, pokud se stav pacienta nezlepšil. Primárním cílem byl podíl úmrtí v 28. den: zemřelo 621 (31 %) z 2022 nemocných léčených tocilizumabem a 729 (35 %) z 2094 dostávajících placebo (rate ratio 0,85; CI 0,76-0,94, $p=0,03$). Účinná látka snížila letalitu relativně o 12,1 %, zkrátila dobu hospitalizace a snížila riziko progresu do invazivní ventilace nebo smrti (35 % vs 42 %; risk ratio 0,84; CI 0,77-0,92; $p < 0,0001$). Také v této studii se jednalo o pacienty recentně hospitalizované, 45 % z nich bylo na běžné oxygenoterapii, 41 % na HFNO či neinvazivní umělé plicní ventilaci a 14 % na invazivní umělé plicní ventilaci. 82 % pacientů bylo zároveň léčeno kortikoidy a jen u těchto nemocných byla pozorována nižší letalita [RECOVERY Collaborative Group, 2021]. Italská studie randomizovala 126 pacientů s covid-19 pneumonií a PaO₂/FiO₂ mezi 200 a 300 mm Hg a neprokázala žádný vliv na prevenci klinického zhoršení ve 14 dnech po randomizaci, byla proto předčasně ukončena [Salvarani C et al, 2021].

Na základě studií REMA-CAP a RECOVERY doporučuje americký Národní ústav zdraví (NIH) použití tocilizumabu u pacientů s covidem-19, kteří vykazují rychlou deterioraci respiračních funkcí, a to pouze v kombinaci s dexamethasonem či jiným kortikoidem. Jedná se zejména o tyto situace:

- na standardním oddělení do 3 dnů od přijetí do nemocnice, se zvýšenými zánětlivými parametry (není jasně definováno), při rychle se zvyšujících nárocích na oxygenoterapii (včetně vysokoprůtokové oxygenoterapie nebo neinvazivní ventilace); NIH v této indikaci doporučuje buď baricitinib nebo tocilizumab
- do 24 hodin od umístění na jednotku intenzivní péče u pacientů na invazivní umělé plicní ventilaci nebo extrakorporeální membránové oxygenaci (ECMO)

WHO na základě výsledků vlastní metaanalýzy doporučuje použití inhibitorů IL-6 u pacientů se závažnou a kritickou formou covidu-19. V meta-analýze bylo zahrnuto 27 klinických studií, celkový počet pacientů byl přes 10 000. Bylo pozorováno snížení letality (OR 0,86) a redukce potřeby umělé plicní ventilace (OR 0,72), kvalita dat byla hodnocena jako vysoká [WHO, 2021].

Podává se 8mg/kg tocilizumabu v jednorázové infuzi, maximální dávka je 800 mg. Mezi kontraindikace patří imunosuprese, výrazná elevace jaterních enzymů (ALT nad pětinasobkem horního limitu), vysoké riziko perforace gastrointestinálního traktu (použití tocilizumabu bylo asociováno s výskytem perforace GIT, mechanismus není jasný), těžká obtížně kontrolovatelná bakteriální, mykotická či virová (non-covid) infekce, významná neutropenie a trombocytopenie [NIH, 2021; Vikse J et al, 2021].

Z dalších inhibitorů IL-6 jsou zkoumány např. sarilumab a siltuximab.

Literatura

NIH. Covid-19 treatment guidelines. Therapeutic Management of Hospitalized Adults With COVID-19. Online 2021-07-08 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/hospitalized-adults--therapeutic-management/>.

RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;397:1637-1645

REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021;384:1491-1502. doi:10.1056/NEJMoa2100433

Salvarani C, Dolci G, Massari A, et al. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with covid-19 pneumonia. *JAMA Intern Med* 2021;181(1):24-31. doi:10.1001/jamainternmed.20206615

Vikse J, Henry BM. Tocilizumab in COVID-19: Beware the risk of intestinal perforation. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56(1): 106009. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106009

WHO. Therapeutics and COVID-19: living guideline. Online 2021-07-07 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://app.magicapp.org/#/guideline/nBkO1E/rec/jDBZ3n>.

Ivermektin

- Experimentální lék, není dostatek dat pro doporučení k použití u covidu-19

Antiparazitikum ivermektin inhibuje *in vitro* replikaci RNA SARS-CoV-2, k dosažení tohoto účinku je ale zapotřebí podat až stonásobek běžné dávky používané při léčbě parazitóz. Popsány jsou i další mechanismy účinku (protizánětlivá aktivita, inhibice intracelulárního transportu molekul, interference s vazbou viru na lidské buňky), nelze vyloučit, že tyto účinky mohou být pozorovány i při běžném dávkování.

Klinické studie s podáváním přípravku u covidu-19 vykazují protichůdné výsledky (zkrácení trvání klinických příznaků, pokles zánětlivých parametrů, rychlejší virová clearance, pokles smrtosti nebo žádný efekt) a jsou kritizovány pro metodické nedostatky. Stávající stav odborného poznání neumožňuje formulovat jednoznačné doporučení k jeho podávání [NIH, 2021].

Randomizovaná, dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná studie provedená v Kolumbii neprokázala efekt ivermektinu v dávce 0,3 mg/kg denně po dobu 5 dní na rychlost ústupu klinických příznaků u pacientů s lehkou formou covidu-19 [López-Medina E et al, 2021].

V recentní analýze 24 randomizovaných klinických studií je uváděn příznivý efekt ivermektinu, včetně nižší letality (3 % pacientů léčených ivermektinem vs. 9 % u kontrolních skupin). Část zahrnutých studií ovšem nebyla kontrolovaná placebem, některé jsou ve stadiu „preprint“ nebo nebyly zatím publikovány vůbec, dávkovací schémata byla heterogenní. Autoři proto doporučují potvrzení zjištěných závěrů v dalších klinických studiích [Hill A et al, 2021].

Americká Společnost infekčního lékařství (IDSA) se vyslovila proti používání ivermektinu mimo kontrolované vědecké studie. Americký National Institutes of Health (NIH) uvádí, že nemůže formulovat žádné doporučení pro nebo proti podávání ivermektinu a nechává rozhodnutí na jednotlivých lékařích a jejich pacientech. Evropská agentura pro léčiva (EMA) nedoporučila používání ivermektinu k prevenci ani k léčbě covidu-19 mimo klinické studie [EMA, 2021]. Originální výrobce Merck uvádí, že jeho výzkumné týmy nenalezly žádné doklady podporující použití ivermektinu v léčbě covidu-19. České multioborové stanovisko formuluje postavení ivermektinu u covidu-19 jako experimentálního léku, který by měl být používán pouze v rámci klinických studií (Mezioborové stanovisko, 2021).

Standardní antiparazitární dávka je 0,2 mg/kg jednorázově per os, ve studiích s covidem-19 byla používána i jiná dávkovací schémata (např. standardní dávka v 1., 3. a event. 5. den, dvojnásobná dávka jednorázově apod.). Vzhledem k riziku teratogenicity nesmí být ivermektin podán těhotným ženám. Během léčby a po jejím ukončení je nutné monitorovat jaterní funkce (riziko hepatotoxicity).

Literatura

EMA advises against use of ivermectin for the prevention or treatment of COVID-19 outside randomised clinical trials. Online 2021-03-22 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-against-use-ivermectin-prevention-treatment-covid-19-outside-randomised-clinical-trials>.

Hill A, Garratt A, Levi J, et al. Meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection. Open Forum Infectious Diseases, ofab358, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab358>.

IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Ivermectin vs. no ivermectin for hospitalized patients and outpatients outside the context of a clinical trial. Online 2021-05-28 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>.

López-Medina E, López P, Hurtado IC, et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2021;325(14):1426-1435.

Mezioborové stanovisko k použití ivermektinu u pacientů s covid-19. Online 2021-02-22 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: https://www.csarim.cz/getmedia/486cac04-f1f3-4085-8282-fdfeb5c60111/2021_PP_16_CSARIM_SIL_CSIM_STL_CPFS_SPL_ivermectin_final_220221.pdf.aspx

NIH. Covid-19 treatment guidelines. Ivermectin. Online 2021-02-11 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/ivermectin/>.

Isoprinosin

Tabulka č. 16: Doporučení pro použití isoprinosinu

- Není dostatek dat pro doporučení k použití u covidu-19, neměl by být podáván mimo klinické studie

Isoprinosin je registrovaný léčivý přípravek obsahující inosinum pranobexum (také zvaný methisoprinol). Je indikován k léčbě imunodeficitních stavů (zejména poruch buněčné imunity s protražovanými nebo opakovanými infekty), recidivujícího herpes labialis a genitalis, herpes zoster, cytomegalové infekce, EB virózy, papilomavirových infekcí a subakutní sklerotizující panencefalitidy. Isoprinosin je syntetický purinový derivát s imunostimulační a protivirovou aktivitou. Normalizuje porušenou buněčnou imunitu stimulací Th1 odpovědi. Zvyšuje koncentraci cytotoxicitu NK buněk, dále produkci IL-1 a IL-2. Byl prokázán i antivirový účinek (inhibice replikace a translace). Isoprinosin může zvýšit hladinu kyseliny močové. Obvyklá dávka pro dospělého pacienta jsou 2 tbl. (1 tbl á 500 mg) 3 - 4x denně [McCarthy MT et al, 2020; Rumel AS et al, 2017].

Pro použití isoprinosinu u covidu-19 nejsou k dispozici jednoznačná data. Česko-slovenská studie ukázala statisticky nesignifikantní zkrácení chřipkových příznaků virových respiračních infekcí ve skupině s isoprinosinem ve srovnání s placebem, u podskupiny mladších pacientů byl efekt statisticky signifikantní [Beran et al, 2016]. Česká studie s isoprinosinem u seniorů s covidem-19 uvádí snížení smrtelnosti [Beran et al, 2020], ale je kritizovaná pro metodologické nesrovnalosti.

Diskutuje se o možnosti podání isoprinosinu u pacientů s covidem-19, kteří mají lymfopenii (počet lymfocytů v krvi $<0,8 \times 10^9/l$). Během léčby se sleduje krevní obraz a kyselina močová. Je nutné zvážit riziko nadměrné stimulace imunitního systému včetně tzv. cytokinové bouře [Holub M, 2020].

Literatura

Beran J, Šalapová M, Špajdel M on behalf of the Isoprinosine Study (EWO ISO-2014/1) Team. Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, double-blind study. BMC Infect Dis 2016;16:648. doi:10.1186/s12879-016-1965-5

Beran J, Špajdel M, Katzerová V. Inosine Pranobex Significantly Decreased the Case-Fatality Rate among PCR Positive Elderly with SARS-CoV-2 at Three Nursing Homes in the Czech Republic. Pathogens 2020;9(12):1055.

Holub M. Podávání inosinum pranobex u onemocnění covid-19. Online 2020-04-02 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.infekce.cz/zprava20-45.htm>.

McCarthy MT, Lin D, Soga T, et al. Inosine pranobex enhances human NK cell cytotoxicity by inducing metabolic activation and NKG2D ligand expression. Eur J Immunol 2020;50:130–137.

Rumel AS, Newman AS, O'Daly J, et al. Inosine Acedoben Dimepranol promotes an early and sustained increase in the natural killer cell component of circulating lymphocytes: A clinical trial supporting anti-viral indications. Int Immunopharmacol 2017;42:108–114.

Lopinavir/ritonavir

Tabulka č. 17: Doporučení pro použití lopinaviru/ritonaviru

- Není doporučen k léčbě covidu-19

Lopinavir/ritonavir je proteázový inhibitor používaný v minulosti hojně k léčbě HIV infekce. Životní cyklus SARS-CoV-2 je závislý na štěpení virového polyproteinu dvěma virovými proteázami: 3CLpro (*3-chymotrypsin-like protease*) a PLpro (*Papain-like-protease*). Lopinavir/ritonavir inhibuje 3CLpro. *In vitro* antivirový účinek je v praxi zřejmě obtížně dosažitelný: potřebné velmi vysoké dávky by nebyly pacientem tolerovatelné (mezi nežádoucí účinky patří nauzea, zvracení, průjem, prodloužení QT intervalu a hepatotoxicita). U novějšího proteázové inhibitoru proti HIV infekci darunaviru nebyla prokázána *in vitro* aktivita proti SARS-CoV-2 [NIH, 2021].

Randomizovaná studie se 199 pacienty se závažnou formou covid-19 neprokázala po 14denním užívání statisticky významný vliv na klinické zlepšení, virovou clearance či 28denní mortalitu; nežádoucí účinky byly časté [Cao B et al, 2020]. Ve studii RECOVERY nebyl prokázán vliv lopinaviru/ritonaviru (ve srovnání se standardní léčbou) na letalitu, potřebu umělé plicní ventilace či délku hospitalizace [RECOVERY Collaborative Group, 2020].

Literatura

Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med* 2020;382(19):1787-1799.

NIH. Covid-19 treatment guidelines. Lopinavir/Ritonavir and Other HIV Protease Inhibitors. Online 2021-02-11 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/lopinavir-ritonavir-and-other-hiv-protease-inhibitors/>.

RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2020;396(10259):1345-1352.

Umifenovir

Tabulka č. 18: Doporučení pro použití umifenoviru

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Není doporučen k léčbě covidu-19 |
|--|

Umifenovir (také známý jako arbidol) je antivirotikum používané v Číně a v Rusku k profylaxi a léčbě chřipky. Zasahuje do interakce spike proteinu s ACE2 receptorem a brání fúzi virového obalu s buněčnou membránou [Sanders JM et al, 2020]. Podává se 7-14 dnů, redukce dávek u renální insuficience není nutná. Může vyvolat zažívací potíže a elevaci aminotransferáz. Byla provedena již celá řada studií, některé s negativním výsledkem, jiné s klinickým benefitem [Chen et al, 2020; Nojomi M, et al, 2020]. Provedená metaanalýza neprokázala klinický význam umifenoviru v léčbě covidu-19 [Huang D et al, 2020].

Literatura

Huang D, Yu H, Wang T, et al. Efficacy and safety of umifenovir for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2021;93(1):481-490. doi:10.1002/jmv.26256.

Chen C, Zhang Yi, Huang J, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *MedRxiv* 2020.03.17.20037432; doi:10.1101/2020.03.17.20037432

Nojomi M, Yassin Z, Keyvani H, et al. Effect of Arbidol (Umifenovir) on COVID-19: a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis* 2020;20(1):954. doi:10.1186/s12879-020-05698-w.

Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, et al. Pharmacologic treatment for Coronavirus disease 2019 (COVID-19) A review. *JAMA* 2020;323(18):1824-1836. doi:10.1001/jama2020.6019

Chlorochin/hydroxychlorochin

Tabulka č. 19: Doporučení pro použití chlorochinu či hydroxychlorochinu

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Není doporučen k léčbě covidu-19 |
|--|

Antimalarika chlorochin a hydroxychlorochin blokují vstup SARS-CoV-2 do buňky inhibicí glykosylace receptoru ACE2 hostitelské buňky. Koncentrují se v lysozomech, zvyšují pH a zřejmě brání uvolnění viru do cytosolu buňky. Popsán je také imunomodulační efekt (snížení produkce cytokinů).

Klinické studie z počátku pandemie vykazovaly rychlejší clearance viru, ústup horečky, kašle či rentgenového nálezu, měly ale metodologické chyby a zahrnovaly velmi malé počty léčených [Chen Z et al, 2020; Gautret P et al, 2020]. Od počátku se zmiňovalo riziko prodloužení QT intervalu a četné lékové interakce. V červnu 2020 byla pro neúčinnost hydroxychlorochinu předčasně ukončena americká studie ORCHID a léková agentura FDA odvolala souhlas s jeho používáním v léčbě covidu-19. Britská studie RECOVERY randomizovala 1542 pacientů k podávání hydroxychlorochinu a 3132 k běžné léčbě, 28denní letalita se signifikantně nelišila (25,7 % vs 23,5 %), nedošlo ke zkrácení hospitalizace [RECOVERY Collaborative Group, 2020]. Ve studii WHO Solidarity nebyl prokázán klinický benefit ve smyslu snížení letality, potřeby plicní ventilace či zkrácení délky hospitalizace [WHO, 2020]. Řada studií se zabývala preventivním podáváním osobám s vysokým rizikem expozice (zdravotníci, rodinné kontakty) nebo v postexpoziční profylaxi a neprokázala statisticky významný rozdíl oproti placebo [Abella BS et al, 2020; Mitjà O et al, 2020].

Literatura

Abella BS, Jolkovsky EL, Biney BT, et al. Efficacy and safety of hydroxychloroquine vs placebo for pre-exposure SARS-CoV-2 prophylaxis among health care workers: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2021;181(2):195-202.

Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56(1):105949.

Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydrochloroquine in patients with COVID-19: Results of a randomised trial. *medRxiv* 2020.03.22.20040758. doi:10.1101/2020.03.22.20040758

Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, et al. A cluster-randomized trial of hydroxychloroquine for prevention of Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:417-427. doi:10.1056/NEJMoa2021801

RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Mafham M, Linsell L, et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:2030-2040. doi:10.1056/NEJMoa2022926

WHO Solidarity Trial Consortium., Pan H, Peto R, et al. Repurposed antiviral drugs for Covid-19: interim WHO Solidarity trial results. *N Engl J Med* 2021;384:497-511. doi:10.1056/NEJMoa2023184

Interferony

Tabulka č. 20: Doporučení pro použití interferonů

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Není dostatek dat pro doporučení k léčbě covidu-19 |
|--|

Interferony jsou cytokiny, které stimulují protivirovou odpověď vrozeného imunitního systému (potenciace antigenní prezentace, stimulace monocytů, makrofágů a T lymfocytů) a mají antivirotické účinky (degradace virové RNA, inhibice translace). Část pacientů s těžkým průběhem covidu-19 má sníženou interferonovou odpověď, jako jedno z vysvětlení se uvádí přítomnost autoprotilátek proti interferonům [Smadja-Peiffer N, Yazdanpanah Y, 2020].

Randomizovaná, dvojitě slepá a placebem kontrolovaná studie fáze 2 (n=98) prokázala příznivý efekt inhalace nebulizovaného interferonu beta-1a jednou denně po dobu 14 dnů na klinické zlepšení [Monk PD et al, 2020]. Klinický efekt interferonu beta-1a (podaného subkutánně nebo intravenózně, samostatně či v kombinaci s lopinavirem/ritonavirem) nebyl ve studii Solidarity prokázán [Solidarity, 2020]. V randomizované studii (n=127) porovnávající trojkombinaci interferon beta-1a, lopinavir/ritonavir a ribavirin s monoterapií lopinavir/ritonavir dosáhla skupina léčená trojkombinací rychlejší virové clearance. Zařazení pacienti měli lehkou či středně těžkou formu covidu-19 [Hung IF et al, 2020]. Interferony nejsou doporučeny k léčbě těžkých forem covidu-19. Také pro léčbu onemocnění v časně fázi (do 7 dní od začátku) není dostatek dat pro jednoznačné doporučení [NIH, 2020].

Literatura

Smadja-Peiffer N, Yazdanpanah Y. Nebulised interferon beta-1a for patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020;S2213-2600(20)30523-3.

Monk PD, Marsden RJ, Tear VJ, et al. Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:196-206. doi:10.1016/S2213-2600(20)30511-7

NIH. Covid-19 treatment guidelines. Interferons (Alfa, Beta) [online]. 2020-08-27 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immunomodulators/interferons/>.

WHO Solidarity Trial Consortium., Pan H, Peto R, et al. Repurposed antiviral drugs for Covid-19: interim WHO Solidarity trial results. *N Engl J Med* 2021;384:497-511.

Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2020;395(10238):1695-704.

Vitamín C

Tabulka č. 21: Doporučení pro použití vitamínu C

- Není dostatek dat pro doporučení k léčbě covidu-19

Hydrofilní vitamín C (kyselina askorbová) je antioxidant, má protizánětlivé účinky a při těžkém onemocnění může mitigovat hyperinflatorní stav a vaskulární poškození. Jeho použití se neúspěšně zkoušelo u sepse či ARDS (samostatně nebo v kombinaci s hydrokortizonem a thiaminem, ve vysokých dávkách 50-200 mg/kg intravenózně). Studie s použitím vitamínu C u covidu-19 probíhají a zatím nejsou žádné důkazy pro jeho použití [NIH, 2020]. Vysoké koncentrace vitamínu C v krvi mohou falešně zvýšit hodnotu glykémie z kapilární krve měřené glukometrem, proto se preferuje vyšetřování glykémie z žilní krve.

Literatura

NIH. Covid-19 treatment guidelines. Vitamin C. Online 2021-04-21 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/supplements/vitamin-c/>.

Vitamín D

Tabulka č. 22: Doporučení pro použití vitamínu D

- Není dostatek dat pro doporučení k léčbě covidu-19

Lipofilní vitamin D má (kromě své esenciální funkce na kostní metabolismus) také imunomodulační účinek. Pacienti s deficitem vitamínu D jsou mimo jiné náchylnější ke vzniku komunitní pneumonie. Randomizované studie neprokázaly benefit podávání vitamínu D u kriticky nemocných pacientů se sepsí a zároveň s deficitem vitamínu D. Studie u covidu-19 probíhají [NIH, 2020].

Literatura

NIH. Covid-19 treatment guidelines. Vitamin D. Online 2021-07421 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/supplements/vitamin-d/>.

Ostatní léky v klinickém zkoušení

Molnupiravir je antivirotikum dostupné v perorální formě. Jde o nukleosidový analog (N4-hydroxycytidin) inhibující virovou replikaci řady RNA virů zahlněním replikačního procesu (tzv. *viral error catastrophe*). Dle výsledků randomizované placebem kontrolované studie fáze 2a nebyl u žádného léčeného pacienta (400 či 800 mg dvakrát denně po dobu 5 dní) prokázán 5. den léčby viabilní virus, zatímco v placebové skupině byl zjištěn u 11 % pacientů. Doba do negativity PCR byla kratší u pacientů léčených 800 mg oproti pacientům léčených

placebem [Fischer et al, 2021]. Interim analýza klinických studií fáze 2/3 (MOVE-OUT a MOVE-IN) zahrnuje 353 pacientů s mírným covidem-19 (z plánovaných 1218; ne-hospitalizovaní s alespoň jedním rizikovým faktorem progresu), kteří dostávali ke standardní léčbě molnupiravir nebo placebo po dobu 5 dnů. Po pěti dnech bylo dosaženo negativy PCR testu na SARS-CoV-2 u 78,3 % ve větvi s molnupiravirem vs 48,4 % ve větvi s placebem, negativita přetrvávala i v den 10 a 14, bezpečnostní profil se ukazuje jako velmi dobrý.

Kamostat mesilat je perorální přípravek používaný v Japonsku k léčbě chronické pankreatitidy a pooperační refluxní ezofagitidy. Brání vstupu viru do buňky inhibicí hostitelské serinové proteázy TMPRSS2. Tato proteáza štěpí a aktivuje virový spike protein, což je nezbytný krok k funkční vazbě viru na hostitelskou buňku. Antivirotický účinek byl prokázán *in vitro* [Breining et al, 2021]. Klinické studie probíhají.

Anakinra je inhibitor interleukinu-1 (IL-1). V návaznosti na příznivý efekt popisovaný v menších observačních studiích je nyní předmětem dalšího klinického zkoušení. EMA zahájila 21.7.2021 proces posuzování rozšíření indikace přípravku o léčbu covidu-19 u dospělých pacientů s pneumonií a rizikem respiračního selhání.

Použití inhalačního kortikoidu **budesonidu** bylo hodnoceno v open label, randomizované a kontrolované studii fáze 2 u pacientů s covidem-19 do 7 dní od začátku nemoci a s mírnými příznaky. 73 pacientům byl podán budesonid, 73 pacientům byla poskytnuta běžná péče. Potřeba urgentní lékařské péče (návštěva emergency či hospitalizace) byla pozorována u 1 % pacientů na budesonidu a u 14 % pacientů v kontrolní skupině. Doba trvání příznaků byla o 1 den kratší ve skupině léčené budesonidem. Virová nálož ve výtěru z nosohltanu se mezi skupinami nelišila. K objasnění role inhalačního budesonidu v léčbě covidu-19 je potřeba dalších studií [Ramakrishnan et al, 2021]. Dle vyjádření Evropské lékové agentury není zatím dostatek dat pro doporučení inhalačních kortikoidů u pacientů s covidem-19 [EMA, 2021].

Literatura

Breining P, Frølund AL, Højen JF, et al. Camostat mesylate against SARS-CoV-2 and COVID-19 – Rationale, dosing and safety. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2021;128:204–212.

EMA. Insufficient data on use of inhaled corticosteroids to treat COVID-19. Online 2021-05-27 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/news/insufficient-data-use-inhaled-corticosteroids-treat-covid-19>.

Fischer W, Eron Jr JJ, Holman W, et al. Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19. medRxiv 2021.06.17.21258639.

Ramakrishnan S, Nicolau Jr DV, Langford B, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:763-772. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00160-0.

Ostatní antimikrobiální léčba u covid-19

Odlíšení bakteriální superinfekce je obtížné, protože výrazná elevace zánětlivých ukazatelů provází i samotný covid-19. Komunitní bakteriální superinfekce (či koinfekce) nebývají časté (uvádí se do 10 %), snahou je omezit zbytečnou antibiotickou terapii [Langford et al, 2021; Sogaard et al, 2021]. Antibiotika by ambulantním pacientům s covidem-19 neměla být nikdy předepisována distančně, tedy bez řádného klinického, případně laboratorního a rentgenového vyšetření.

Bakteriální infekce spojené se zdravotní péčí se vyskytují častěji a zejména u pacientů v intenzivní péči, riziko stoupá s délkou hospitalizace. Kultivace bývají mnohdy negativní. I zde jsou zřejmě antibiotika používána příliš často a antibiotický stewardship v době pandemie nabývá na významu. Z mykotických komplikací je častější aspergilová superinfekce dýchacích cest [Lai CC, 2020], a to zejména u pacientů v intenzivní péči, na umělé plicní ventilaci a imunosupresivní terapii. Při podezření je důležité pravidelně monitorovat aspergilový galaktomanan v séru a ve vzorcích z dýchacích cest. O významu virových superinfekcí (HSV, CMV) a léčbě antivirotiky v intenzivní péči se diskutuje.

Literatura

Lai CC, Yu WY. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review. J Microbiol Immunol Infect 2021;54(1):46-53. doi:10.1016/j.jmii.2020.09.004

Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect 2021;27(4):520-531. doi:10.1016/j.cmi.2020.12.018

Søgaard KK, Baettig V, Osthoff M, et al. Community-acquired and hospital-acquired respiratory tract infection and bloodstream infection in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. J Intensive Care 2021;9:10. doi:10.1186/s40560-021-00526-y

Antikoagulační léčba

Tabulka č. 23: Doporučení pro antitrombotickou či antikoagulační léčbu a profylaxi

Ambulantní nemocní prodávající covid-19:

- nemocní se středně těžkým průběhem v domácí léčbě by měli mít zavedenu minimálně nefarmakologickou trombotickou profylaxi (dostatečná hydratace, cvičení dolními končetinami na lůžku, chůze, vhodná kompresivní bandáž či punčochy)
- acetylsalicylová kyselina 100 mg denně u pacientů s více než jedním rizikovým faktorem (vyšší věk, obezita, diabetes mellitus, kouření, dyslipidémie) s respektováním kontraindikací a rizika krvácení, neužívat zároveň ibuprofen či další nesteroidní antirevmatika
- farmakologická trombotická profylaxe je indikována u nemocných ve vysokém riziku VTE, např.:
 - dle skóre IMPROVE-VTE; LMWH podat nemocným se skóre ≥ 4 body nebo
 - na základě individuálního posouzení stavu (pozitivní anamnéza VTE, známý klinicky významný trombofilní stav, obezita, aktivní onkologické onemocnění, závažné městnavé srdeční selhávání, imobilizace) v kontextu rizika krvácení

Podává se LMWH ve standardní profylaktické dávce dle SPC: enoxaparin 40 mg (4000 U), dalteparin 5000 IU nebo nadroparin 3800 IU s.c. 1x denně. Případná redukce dávky LMWH připadá v úvahu u nemocných s hmotností pod 50 kg, s významnou trombocytopenií, pokročilou renální insuficiencí. Navýšení dávky LMWH je vhodné u pacientů s BMI ≥ 40 kg/m²

- délku trombotické profylaxe LMWH je nutno přizpůsobit průběhu onemocnění COVID-19 a vývoji rekonvalescence

Hospitalizovaní nemocní s covidem-19 na standardních odděleních:

- chronická antikoagulační, protidestičková či kombinovaná léčba se po přijetí nemocného nemění a nepřerušuje; k protidestičkové léčbě se přidává profylaktická dávka LMWH
- u všech ostatních pacientů se zahajuje v den přijetí do nemocnice podávání LMWH ve standardní profylaktické dávce dle SPC: enoxaparin 40 mg (4000 U), dalteparin 5000 IU nebo nadroparin 3800 IU s.c. 1x denně. Redukce dávky připadá v úvahu u nemocných s hmotností pod 50 kg, s významnou trombocytopenií, pokročilou renální insuficiencí. Navýšení dávky je vhodné u pacientů s BMI ≥ 40 kg/m². Přerušování profylaxe je doporučeno při trombocytopenii $< 25 \times 10^9/l$ a koncentraci fibrinogenu $< 0,5$ g/l

Hospitalizovaní nemocní s covidem-19 na odděleních intenzivní péče:

- indikována je trombotická profylaxe LMWH (dávky viz výše) s trvalým vyhodnocováním rizika krvácení, případně se zvýšením dávky o 50 % (až 100 %) u nemocných s BMI ≥ 40 kg/m² a/nebo se známým závažným trombofilním stavem a se zavedenými centrálními katetry
- riziko TEN je vhodné pravidelně hodnotit dle aktuálních změn klinického stavu a laboratorních parametrů

Prodloužená trombotická profylaxe po propuštění z nemocnice:

- farmakologická trombotická profylaxe (nejčastěji LMWH) je indikována u těch nemocných, kteří jsou ve vysokém riziku VTE, na dobu alespoň 14 dní, u vybraných pacientů až na 6 týdnů po dimisi např.:
 - dle skóre IMPROVE-VTE, LMWH podat nemocným se skóre ≥ 4 body nebo se skóre ≥ 2 body při současné elevaci D-dimerů
 - na základě individuálního posouzení stavu (pozitivní anamnéza VTE, známý klinicky významný trombofilní stav, obezita, aktivní onkologické onemocnění, závažné městnavé srdeční selhávání, imobilizace) v kontextu rizika krvácení

Terapeutické použití antikoagulační léčby:

- rutinní screening žilní trombózy pomocí sonografie žil dolních končetin se nedoporučuje
- dynamické zvyšování koncentrace D-dimerů, prodlužování protrombinového času, pokles počtu destiček $<100 \times 10^9/l$ a koncentrace fibrinogenu $<2 \text{ g/l}$ mohou být indikátorem vysokého rizika VTE a vodítkem pro sledování případně intenzivnější léčbu
- tromboembolické komplikace (hluboká žilní trombóza, plicní embolie, cévní mozková příhoda, akutní končetinová ischémie) se diagnostikují a léčí dle standardních pravidel
- stanovení účinnosti terapie pomocí anti-Xa je přínosné zejména u obézních nemocných, při renální insuficienci a u gravidních
- přerušeni terapie je doporučeno při trombocytopenii $<30-50 \times 10^9/l$ a koncentraci fibrinogenu $<1 \text{ g/l}$

Hyperkoagulační stav je u covidu-19 častý. Může docházet k mikrotrombotizaci v plicích a ledvinách, k hluboké žilní trombóze, plicní embolii, cévní mozkové příhodě a akutní končetinové ischémii. Pokud nejsou kontraindikace, měli by všichni akutně hospitalizovaní pacienti s covidem-19 dostávat tromboprophylaxi nízkomolekulárním heparinem (LMWH). Ve velké observační studii u hospitalizovaných pacientů s covidem-19 (n=4297) byl 30denní podíl úmrtí při profylaktické antikoagulaci 14,3 % a bez antikoagulační profylaxe 18,7 %. Relativní snížení rizika úmrtí bylo při profylaktické antikoagulaci zahájené do 24 hodin od přijetí 34 %. Profylaktická antikoagulace nebyla spojena se zvýšeným rizikem krvácení vyžadujícího transfuzi (hazard ratio: 0,87, 95 % CI 0,71-1,05) [Rentsch ChT et al, 2021]. Navýšení profylaktických dávek u pacientů na JIP ze standardních na tzv. intermediální (enoxaparin 1mg/kg) neovlivnilo výskyt trombóz ani letalitu [INSPIRATION Investigators, 2021]. V případě deteriorace plicních, srdečních či neurologických funkcí nebo náhlého přerušeni periferní perfuze u pacientů s covidem-19 je třeba vyloučit tromboembolickou komplikaci. V léčbě hluboké trombózy či plicní embolie se používají obvyklé terapeutické dávky LMWH nebo fondaparinuxu.

Tabulka č. 24: Riziko vzniku tromboembolismu: skórování dle „IMPROVE VTE“

RIZIKOVÝ FAKTOR	SKÓRE
anamnéza žilní trombózy/plicní embolie	3
známá trombofilie	2
paréza/plegie končetiny	2
aktivní maligní onemocnění	2
aktuální pobyt na jednotce intenzivní péče	1
kompletní imobilizace delší než 1 den	1
věk nad 60 let	1

skóre ≥ 4 body: zvýšené riziko vzniku tromboembolické nemoci

Literatura

INSPIRATION Investigators: Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit. The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. JAMA 2021;325(16):1620-1630.

Rentsch ChT, Beckman JA, Tomlinson L, et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. BMJ 2021;372:n311. doi:10.1136/bmj.n311.

Ostatní farmakoterapie, výživa a tekutiny

Role inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymů (ACE-I) a blokátorů angiotensinového receptoru (ARB) při infekci covid-19 není jasná. Přestože mají pacienti s kardiovaskulárním onemocněním, hypertenzí a diabetem často závažnější průběh covidu-19, nebylo doloženo, že by to souviselo s užíváním této skupiny léků. Vysazení by navíc mohlo vést ke zhoršení základního onemocnění [Gurwitz D, 2020]. K obavě ze zvýšeného rizika spojeného s užíváním ACE-I a ARB vedla skutečnost, že podle některých studií zvyšují expresi ACE2, tedy receptoru pro SARS-CoV-2 nutného ke vstupu viru do hostitelské buňky. Na druhou stranu ale ACE2 konvertuje angiotensin II na angiotensin 1-7 a vyvolává vazodilataci, což spolu se sníženou hladinou angiotensinu II působí při zánětu a poškození plic protektivně [Patel AB, 2020]. Randomizovaná studie neprokázala rozdíl ve smrtelnosti mezi

skupinami hospitalizovaných nemocných s mírnou či středně těžkou formou covidu-19, kteří tyto léky vysadili a kteří v jejich užívání pokračovali [Lopes RD et al, 2021]. V chronické terapii ACE-I či ARB je možno pokračovat, není-li indikace k jejímu přerušení z jiných příčin [NIH, 2020].

Statiny redukují endoteliální dysfunkci, observační studie z minulosti naznačují redukcí kardiovaskulární morbidit u pacientů s chřipkou nebo bakteriální pneumonií. Statiny zvyšují expresi ACE2. Jak bylo uvedeno výše, může mít zvýšení ACE2 dvojí roli: usnadnění vstupu viru do buněk a zároveň protektivní vliv na plicní parenchym a cévy (vazodilatace, protizánětlivý účinek, antioxidanty). Statiny mohou snižovat riziko fibrotizace plic. V chronické terapii statiny se pokračuje, není-li jiná indikace k jejich vysazení [NIH, 2020; Vitiello A et al, 2020]. Chronicky podávaná **nesteroidní antiflogistika** ani **kortikosteroidy** se nevysazují, není-li pro to jiný důvod. Inhalační kortikoidy v indikaci bronchiální astma a CHOPN se nevysazují.

Lékové interakce u farmakoterapie covidu-19 lze ověřit na webových stránkách liverpoolské univerzity [University of Liverpool, 2021]. Přístup k pacientovi s různými komorbiditami je přehledně popsán na stránkách BMJ Best Practice [BMJ, 2021].

Vzhledem k častému nechutenství je důležité podněcovat nemocné k dostatečnému příjmu kvalitní **potravy** a využívat nutričně definovaných přípravků, například formou sippingu. Původní snahy o restriktivní podávání **tekutin** jako prevenci rozvoje ARDS byly revidovány. Horečka a tachypnoe způsobují významnou dehydrataci a mohou se podílet na akutním poškození ledvin s potřebou náhrady jejich funkce. V iniciační fázi je proto vhodná pozitivní tekutinová bilance k dosažení adekvátní hydratace. V dalších dnech se volí opatrnější přístup s cílem vyrovnaného příjmu a výdeje. Rozvoj ARDS s poklesem plicní compliance a rozsáhlým edémem plic vyžaduje restrikcii tekutin [Alhazzani W et al, 2020].

Literatura

Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020;46(5):854-887.

BMJ Best Practice. Coronavirus disease 2019. Treatment algorithm [online]. [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000201/treatment-algorithm>.

Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res* 2020;81(5):537-540. doi:10.1002/ddr.21656

Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E Silva PGM, et al. Effect of Discontinuing vs Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on Days Alive and Out of the Hospital in Patients Admitted With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325(3):254–264. doi:10.1001/jama.2020.25864

NIH. Covid-19 treatment guidelines. Concomitant Medications in Patients With COVID-19. Online 2021-04-21 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/concomitant-medications/>.

Patel AB, Verma A. COVID-19 and angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: what is the evidence? *JAMA*. 2020;323(18):1769-1770.

University of Liverpool. COVID-19 Drug Interactions [online]. [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.covid19-druginteractions.org/>

Vitiello A, La Porta R, Ferrara F. Correlation between the use of statins and COVID-19: what do we know? *BMJ Evid Based Med* 2020;bmjebm-2020-111589. doi:10.1136/bmjebm-2020-111589.

Covid-19 v intenzivní péči

Nejčastějším důvodem přijetí pacienta s covidem-19 do intenzivní péče je těžké akutní hypoxemické respirační selhání při rozvinutém ARDS, základem léčby je proto přístrojová podpora dýchání [Alhazzani W et al, 2020; Chivukula et al, 2020].

V případě nedostatečné účinnosti konvenční oxygenoterapie (přibližně při průtoku nad 10-15 l/min maskou s rezervoárem) se přistupuje k **vysokoprůtokové nosní oxygenoterapii – HFNO (high-flow nasal oxygenation)**. Jedná se o podání velkého množství ohřáté a zvlhčené směsi s až 90% podílem kyslíku nosní kanylou s průtokem

plynu až 60 l/min. Kromě přívodu velkého množství kyslíku se uplatní i zmenšení mrtvého prostoru (vyplachováním horních cest dýchacích proudem vdechované směsi) a mírný přetlak v dýchacích cestách (pozitivní endexpirační tlak = PEEP kolem 2-3 mbar). Nepředpokládá se, že by použití HFNO představovalo vyšší riziko přenosu viru na zdravotníky. Jednoduchá obsluha umožňuje využití přístroje v případě vyčerpání kapacit i mimo intenzivní péči, pacienty je ale nutné pravidelně sledovat, protože při sundání nosní kanyly či nechtěném rozpojení okruhu hrozí hypoxická zástava oběhu. Výhodou HFNO je většinou vynikající tolerance pacienty bez nutnosti výraznější analgosedace, plně zachovaná možnost perorálního příjmu a neomezené aktivní polohování pacienta včetně pronační polohy (*awake prone position*). U některých nemocných se v praxi osvědčila kombinace HFNO s kyslíkovou maskou s rezervoárem

Neinvazivní ventilace – NIV, respektive NIPPV (*non-invasive positive pressure ventilation*) je preferována u pacientů s akutní exacerbací chronické obstrukční plicní nemoci, s akutním kardiogenním plicním edémem, spánkovou obstrukční apnoí nebo syndromem alveolární hypoventilace při obezitě. Může být spojena se svalovým vyčerpáním a nesnižuje zřejmě potřebu následné intubace. Použití helmy místo masky je příjemnější pro dlouhodobé použití u pacienta a méně rizikové pro šíření aerosolu v prostředí. V porovnání s HFNO je NIV náročnější na erudici a práci ošetřujícího personálu. Při neklidu a výrazné dušnosti je výhodné podání analgosedace (např. kontinuálně či bolusově intravenózně podávaného morfinu či dexmedetomidinu) - sníží dyskomfort pacienta a zlepší toleranci dechové podpory. Často však vede jen k oddálení nevyhnutelné intubace a zahájení invazivní ventilace. U některých pacientů je výhodné střídání NIV a HFNO během dne, kdy NIV slouží k recruitmentu plic a snížení svalové práce dýchacích svalů, zatímco při užití HFNO může pacient bez problémů jíst a pít.

U obou technik je nutné pečlivé monitorování pacienta s včasnou intubací při známkách dekompenzace [Alhazzani W et al, 2020] – pokud dochází k rychlému zhoršování během několika hodin, adekvátní oxygenace se nedaří dosáhnout ani při maximálním nastavení HFNO (průtok 60 l/min, FiO₂ 90 %), varovná je také progredující hyperkapnie, horšící se vědomí, progredující dušnost a tachypnoe, špatná mechanika dýchání, hemodynamická nestabilita či multiorgánové selhání.

Intubace je provázena tvorbou aerosolu a vysokým rizikem nákazy zdravotníků vzhledem k úzkému kontaktu s dýchacími cestami a respiračními sekrety. Měl by ji provádět nejzkušenější člen týmu, technikami, které snižují počet pokusů, trvání procedury a omezují blízký kontakt s pacientem [Alhazzani W et al, 2020] – v apnoí při dostatečné hloubce svalové relaxace a za použití adekvátních osobních ochranných prostředků (respirátor FFP3, obličejový štít). Pracoviště, která mají k dispozici videolaryngoskopii a vyškolený personál, zváží její přednostní použití před direktní laryngoskopií.

Umělá plicní ventilace by se měla také u pacientů s covidem-19 řídit obecnými pravidly pro nemocné s akutním respiračním selháním (respektive ARDS) a dodržovat zásady protektivní ventilace s cílem omezit ventilátorem indukované plicní poškození a snížit mortalitu [Alhazzani W et al, 2020; Chivukula RR, et al, 2020; NICE, 2020; WHO, 2020]:

- nízký dechový objem (Vt) 4-8 ml/kg predikované tělesné hmotnosti (PBW)
- vrcholové inspirační tlaky (Pplat) <30 cm H₂O
- na počátku umělé plicní ventilace nejsou vhodné režimy se spontánní ventilací
- často je nutná hluboká sedace a nervosvalová blokáda
- pronační poloha na břicho je nezbytnou součástí správně vedené léčby, u většiny pacientů vede k významnému zlepšení oxygenace. Délka pronace by měla být alespoň 16 hodin denně, na začátku léčby je nemocný v této poloze po většinu dne. Na zádech je uložen pouze po dobu nutných ošetřovatelských úkonů, před otočením do supinace je vhodné zvýšit FiO₂ jako prevenci hypoxémie. K provádění pronace je nutný trénink personálu a jeho dostatečný počet. Je třeba předcházet komplikacím, jako jsou rozpojení okruhu a nechtěná extrakce cévních vstupů, změna polohy či obstrukce intubační rourky, otlaky, edém obličeje, abraze rohovky, poranění brachiálního plexu, komplikací může být hyperkapnie a hemodynamická nestabilita. I v pronační poloze se pokračuje v enterální výživě
- s weaningem a extubací není vhodné spěchat, zvláště pokud trvají vysoké markery zánětu či febrilie. I tak jsou počty reintubací časté. U mnoha pacientů je nutná tracheostomie.

Jako nadějná alternativa ke konvenční ventilační strategii u pacientů s covidem-19 se jeví ventilační režim APRV (*Airway pressure release ventilation*). Jeho výhodou je především možnost časného spontánního dýchání

pacientů (a tím významné snížení potřeby analgosedace a doby myorelaxace), větší provzdušnění doposud neventilovaných partií plic (setrvalý recruitment) a také menší uplatnění střížných sil na plicní parenchym a tím pádem redukce jeho mechanického poškození. Pro jednoznačnou preferenci tohoto režimu u ventilovaných pacientů s covidem-19 však zatím chybí více dat z randomizovaných kontrolovaných studií [Navas-Blanco JR et al, 2020; Yoshida T et al, 2009].

U pacientů na mechanické ventilaci s refrakterní hypoxémií navzdory optimalizaci ventilace včetně pronační polohy je vhodné zvážit použití venovenózní ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*). Jedná se o náročnou metodu, pro kterou mají být pečlivě vybíráni vhodní pacienti. Indikační kritéria společnosti ELSO zahrnují PaO₂:FiO₂ <80 mmHg po dobu delší 6 hodin (resp. <50 mmHg po více než 3 hodiny) nebo pokles pH <7,25 při PaCO₂ >60 mmHg po 6 a více hodin [Bartlett RH et al, 2020]. Pokud nejsou kontraindikace a kapacita je dostupná, nemělo by se zahájení odkládat.

Spektrum pacientů s covidem-19 v intenzivní péči je rozmanité a přístup by měl být individualizovaný [Gattinoni L et al, 2020]. Vždy má být stanoven reálný cíl a před zahájením intenzivní péče i pravidelně v jejím průběhu zvažována prognóza pacienta s ohledem na věk, komorbiditu, aktuální zdravotní stav a šance na obnovení integrity orgánových funkcí a návrat do života. Užitečnou pomůckou může být škála klinické křehkosti CFS (Clinical Frailty Scale) [NICE, 2020]. U vybraných pacientů je etickým a racionálním rozhodnutím sledujícím nejlepší zájem pacienta také limitace metod intenzivní péče a její zastopování (například pouze HFNO/NIV). Každé takové rozhodnutí musí být pečlivě zdůvodněno a zaznamenáno ve zdravotnické dokumentaci [ČLK, 2010].

Literatura

Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020;46(5):854-887.

Bartlett RH, Oginio MT, Brodie D, et al. Initial ELSO guidance document: ECMO for COVID-19 patients with severe cardiopulmonary failure. *ASAIO Journal* 2020;66:472-474. doi:10.1097/MAT.0000000000001173

Doporučení představenstva ČLK č. 1/2020 k postupu při rozhodování o změně léčby intenzivní na léčbu paliativní u pacientů v terminálním stavu, kteří nejsou schopni vyjádřit svou vůli [online]. [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.lkr.cz/doporučení-představenstev-clk-227.html>.

Chivukula RR, Maley JH, Dudzinski DM, et al. Evidence-based management of the critically ill adult with SARS-CoV-2 infection. *Intensive Care Med* 2021;36(1):18-41. doi:10.1177/0885066620969132

Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020;46:1099-1102. doi:10.1007/s00134-020-06033-2

Navas-Blanco JR, Dudaryk R. Management of Respiratory Distress Syndrome due to COVID-19 infection. *BMC Anesthesiol* 2020;20:4–9.

NICE: COVID-19 rapid guideline: critical care in adults. NICE guideline. Online 2021-02-12 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng159>

WHO. COVID-19 Clinical management: living guidance. Online 2021-01-28 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>

Yoshida T, Rinka H, Kaji A, et al. The impact of spontaneous ventilation on distribution of lung aeration in patients with acute respiratory distress syndrome: airway pressure release ventilation versus pressure support ventilation. *Anesth Analg* 2009 Dec;109(6):1892-900. doi:10.1213/ANE.0b013e3181bbd918.

Doplňují informace

Virologie

Je známo sedm koronaviřů, které jsou patogenní pro člověka. Koronaviry HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 a HCoV-HKU1 jsou etiologickými agens většinou lehce probíhajících respiračních infekcí. SARS-CoV (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*) vyvolal v letech 2002-2003 epidemii závažné infekce dýchacích cest se smrtností 10 %. MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*) se objevil v roce 2012 a od té doby

způsobuje sporadické těžké infekce dýchacích cest se smrtností v řádech desítek procent. Oba tyto viry mají zoonotický původ [V'kovski P et al, 2020].

V prosinci 2019 byl pozorován cluster případů atypických pneumonií v čínském Wuhanu. Jako etiologické agens byl popsán zcela nový koronavirus SARS-CoV-2 [Ren LL et al, 2020]. Předpokládá se, že virus má zoonotický původ (nejspíše od netopýrů). Nemoc vyvolaná tímto virem byla nazvána covid-19 (*coronavirus disease 19*). Z Číny se infekce rozšířila po celém světě, 11.3.2020 vyhlásila Světová zdravotnická organizace pandemii [WHO, 2020]. SARS-Cov-2 je geneticky blízký viru SARS. Oba viry mají podobnou strukturu receptor-binding genu a ke vstupu do hostitelské buňky používají stejný receptor ACE2 (*angiotensin-converting enzyme 2*). Podobné RNA sekvence má SARS-CoV-2 také s koronaviry netopýrů. Naopak větší odlišnosti vykazuje MERS-CoV [Chen Y et al, 2020].

SARS-CoV-2 je obalený virus s jednovláknovou pozitivně orientovanou RNA. Do buněk proniká po navázání virového strukturálního spike (S) proteinu na receptor ACE2 na povrchu hostitelské buňky. K průniku je nezbytná hostitelská transmembránová serinová proteáza 2 (TMPRSS2). Uvnitř buňky dochází k uvolnění genomové RNA a její translaci na polyproteiny, které jsou rozštěpeny virovými proteázami na nestrukturální proteiny. Následuje syntéza (replikace) nové RNA za účasti RNA-dependentní RNA polymerázy a komplexu nestrukturálních proteinů. Replikace RNA probíhá ve speciálních membránových strukturách (vezikulách), ve kterých je celý proces chráněn před hostitelskými obrannými mechanismy. Dalším krokem je produkce strukturálních proteinů viru a kompletní virus je uvolňován z hostitelské buňky exocytózou. Znalost životního cyklu je zásadní pro určení cílových míst protivirotických léků [V'kovski P et al, 2020].

V průběhu pandemie se objevila řada variant SARS-CoV-2, většina z nich nemá klinický význam. Vlastnosti nových variant se intenzivně studují s cílem zjistit, zda jsou nakažlivější, způsobují závažnější onemocnění, případně zda unikají imunitní odpovědi či účinku vakcinace. Nejčastěji postihují různé mutace gen pro spike protein. Varianty SARS-CoV-2 jsou pojmenovány podle písmen řecké abecedy [ECDC, 2021, CDC, 2021].

Tabulka č. 25: Významné varianty SARS-CoV-2

<p>Varianta Alfa (B.1.1.7, 20I/501Y.V1), „britská“</p> <ul style="list-style-type: none"> • První detekce v září 2020 ve Velké Británii, v EU detekována 9.11.2020 • Vybrané mutace: záměny aminokyselin (N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H), delece (69-70, 144-145) <ul style="list-style-type: none"> ○ N501Y: záměna asparaginu za tyrosin na pozici 501 genu pro spike protein v tzv. receptor vázající doméně (RBD, <i>receptor binding domain</i>) – předpokládá se pevnější vazba mezi spike proteinem a buněčným receptorem ACE2 ○ P681H: záměna prolinu za histidin v oblasti tzv. <i>S1/S2 furin cleavage site</i> – spekuluje se o tom, že tato část spike proteinu SARS-CoV-2 má vliv na infekciozitu viru • Význam varianty: zvýšená nakažlivost, zřejmě těžší průběh nemoci, zřejmě minimální vliv na účinnost (neutralizační schopnost) monoklonální protilátek, rekonvalescentní plazmy či postvakcinačního séra • Varianta B1.1.7. s další mutací (E484K) snižuje neutralizační schopnost protilátek • U PCR souprav, které detekují také gen pro spike protein, je pozorován tzv. <i>mismatch</i> (rozdíly v detekci genu pro spike protein a nezmutovaných genů se projeví rozdílem v tzv. <i>cycle threshold</i>, tedy v počtu amplifikačních cyklů potřebných k dosažení pozitivního výsledku), jevu lze využít i k detekci varianty
<p>Varianta Beta (B.1.351, 20H/501Y.V2), „jihoafrická“</p> <ul style="list-style-type: none"> • První detekce v říjnu 2020 v Jižní Africe, v EU detekce 28.12.2020 • Vybrané mutace: záměny aminokyselin (N501Y, K417N, E484K) • Význam varianty: zvýšená nakažlivost, zřejmě těžší průběh nemoci, únik (<i>escape</i>) před účinkem vakcinace (klinický význam zatím není znám)
<p>Varianta Gamma (P.1, 20J/501Y.V3), „brazílská“</p> <ul style="list-style-type: none"> • První detekce v lednu 2021 v Brazílii a Japonsku • Vybrané mutace: záměny aminokyselin (N501Y, E484K, K417T)

- Význam varianty: zvýšená nakažlivost, zřejmě těžší průběh nemoci, středně významná redukce neutralizační schopnosti protilátkové odpovědi (klinický význam zatím není znám)

Variana Delta (B.1.617.2, 21A/478K.V1), „indická“

- První detekce v říjnu 2020 v Indii, v srpnu 2021 již jde o převažující variantu v EU včetně ČR
- Vybrané mutace: záměny aminokyselin (L452R, T478K, D614G, P681R)
- Význam varianty: zvýšená nakažlivost, zřejmě těžší průběh nemoci, únik (escape) před účinkem vakcinace (klinický význam zatím není znám)

Literatura

ECDC. Infographic: Mutation of SARS-CoV2 - current variants of concern. Online 2021-04-19 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-infographic-mutations-current-variants-concern>.

ECDC. Rapid risk assessment: Assessing SARS-CoV-2 circulation, variants of concern, non-pharmaceutical interventions and vaccine rollout in the EU/EEA, 15th update. Online 2021-06-10 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-sars-cov-2-circulation-variants-concern>

ECDC. SARS-CoV-2 variants of concern as of 29 July 2021. Online 2021-07-29 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>

CDC. SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions. Online 2021-07-27 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/variant-surveillance/variant-info.html>.

Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. J Med Virol 2020;92(4):418-423. doi:10.1002/jmv.25681

Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. Chin Med J (Engl) 2020;133(9):1015-24.

V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. Nat Rev Microbiol 2021;19:155-170.

WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020 [cit. 2021-08-01]. Dostupné na: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.

Epidemiologie

Zdrojem nákazy je infikovaný člověk. Mezilidský přenos je kapénkový, a to zejména při kašli, kýčání, řeči a zpěvu. K naze dojde při úzkém kontaktu, pokud se virus dostane na sliznice nosu, úst či očí druhé osoby. Přenos je možný také aerosolem (např. při odsávání, intubaci). Virus lze zanechat kontaminovanými rukama na sliznici, proto je zásadní dbát na pečlivou hygienu rukou. Přenos krví či fekálně-orálně se nepředpokládá. Sekundární přenos z kontaminovaného prostředí je možný, ale dnes se nepovažuje za významný.

Z epidemiologického hlediska je významné, že virus může být přenesen i od osob bez příznaků covidu-19: od trvale asymptomatických nebo presymptomatických 1-3 dny před vznikem příznaků [BMJ, 2021].

Množství viru v sekretech nosohltanu je nejvyšší v prvních dnech příznaků, po týdnu nakažlivost významně klesá. V českém souboru uzdravených osob (n=100) byla virová RNA prokazatelná ve vzorcích z nosohltanu (PCR) po dobu 3-31 dne s mediánem 15 dnů, délka vylučování se statisticky nelišila u osob asymptomatických, s mírným či závažným průběhem covid-19 [Cimrman et al, 2020]. V některých případech trvá pozitivita PCR i po několika měsících od prvního testu. Trvající přítomnost segmentů virové RNA nemusí znamenat přítomnost infekčních virových částic. Je možné, že imunokompromitovaní pacienti mohou vylučovat virus delší dobu. U varianty alfa a delta trvá virová replikace a nakažlivost déle – proto byla prodloužena izolace opět na 14 dnů.

Literatura

BMJ Best Practice. Coronavirus disease 2019. Investigations [online]. [cit. 2021-03-23]. Dostupné na:
<https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000201/investigations>.

Cimrman S, Mackova L, Kral V, et al. The duration of SARS-CoV-2 shedding in patients recovering from COVID-19. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2020;69(3):148-151

Doporučený postup vychází ze stavu vědeckého poznání a informací dostupných k 1.8.2021. Jedná se o živý dokument připravený Společností infekčního lékařství ČLS JEP, který je upravován dle nových poznatků.

Údaje uvedené v doporučeném postupu nezbavují lékaře zodpovědnosti za individuální posouzení okolností ani nepředstavují jediný možný způsob řešení, od kterého by nebylo možné se v odůvodněných případech odchýlit.