



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Zalecenia w COVID-19

Polskie zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne oraz organizacyjne w zakresie opieki nad osobami zakażonymi lub narażonymi na zakażenie SARS-CoV-2

Komitet Sterujący:

Rafał Niżankowski (*Przewodniczący*),
Michał Myśliwiec (*Zastępca Przewodniczącego*),
Piotr Szymański (*Zastępca Przewodniczącego*)

Zespół ekspertów¹:

Adam Antczak (*członek Panelu Opieka w warunkach pozaszpitalnych, Diagnostyka, Tlenoterapia*),
Robert Becler (*Przewodniczący Panelu Ochrona personelu medycznego*),
Małgorzata Czajkowska-Malinowska (*Przewodniczący Panelu Tlenoterapia, członek Panelu Opieka w warunkach pozaszpitalnych, Intensywna terapia, Ochrona personelu medycznego, Koordynacja między ośrodkami*),
Mirosław Czuczwar (*Przewodniczący Panelu Intensywna Terapia, członek Panelu Tlenoterapia, Koordynacja między ośrodkami*),
Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat (*członek Panelu Diagnostyka, Ochrona personelu medycznego*)
Robert Flisiak (*Przewodniczący Panelu Farmakoterapia, członek Panelu Koordynacja między ośrodkami*),
Jerzy Jaroszewicz (*Przewodniczący Panelu Diagnostyka, członek Panelu Ochrona personelu medycznego*),
Aleksander Kania (*członek Panelu Tlenoterapia, Intensywna Terapia*),
Justyna Kowalska (*członek Panelu Farmakoterapia*)
Paweł Kuca (*członek Panelu Tlenoterapia, Intensywna Terapia*),
Piotr Kuna (*członek Panelu Opieka w warunkach pozaszpitalnych, Diagnostyka, Farmakoterapia*),
Rafał Krenke (*Zastępca Przewodniczącego Panelu Tlenoterapia, członek Panelu Diagnostyka, Farmakoterapia, Intensywna Terapia*),
Jerzy Robert Ładny (*członek Panelu Koordynacja między ośrodkami*),
Dariusz Maciejewski (*członek Panelu Farmakoterapia, Tlenoterapia, Intensywna Terapia*),
Anna Mertas (*członek Panelu Diagnostyka*),
Agnieszka Misiewska – Kaczur (*Zastępca Przewodniczącego Panelu Intensywna Terapia, członek Panelu Tlenoterapia, Koordynacja między ośrodkami*),
Jacek Nasiłowski (*członek Panelu Opieka w warunkach pozaszpitalnych, Tlenoterapia, Intensywna Terapia*),
Radosław Owczuk (*członek Panelu Tlenoterapia, Intensywna Terapia, Koordynacja między ośrodkami*),
Iwona Paradowska-Stankiewicz (*członek Panelu Opieka w warunkach pozaszpitalnych, Diagnostyka, Ochrona personelu medycznego*),
Miłosz Parczewski (*Zastępca Przewodniczącego Panelu Diagnostyka, członek Panelu Farmakoterapia*),
Małgorzata Pawłowska (*członek Panelu Diagnostyka, Farmakoterapia, Ochrona personelu medycznego, Koordynacja między ośrodkami*),
Anna Piekarska (*Zastępca Przewodniczącego Panelu Opieka w warunkach pozaszpitalnych, Zastępca Przewodniczącego Panelu Koordynacja między ośrodkami*),
Maciej Pilecki (*Zastępca Przewodniczącego Panelu Ochrona personelu medycznego, członek Panelu Opieka w warunkach pozaszpitalnych*),
Krzysztof Pyrć (*członek Panelu Diagnostyka, Farmakoterapia*),
Radosław Sierpiński (*członek Panelu Farmakoterapia*),
Krzysztof Simon (*członek Panelu Farmakoterapia*),
Piotr Suwalski (*członek Panelu Intensywna Terapia, Koordynacja między ośrodkami*),
Maciej Szmitkowski (*członek Panelu Diagnostyka*),
Konstanty Szuldrzyński (*Przewodniczący Panelu Koordynacja między ośrodkami, członek Panelu Farmakoterapia, Tlenoterapia, Intensywna Terapia*),
Krzysztof Tomaszewicz (*Przewodniczący Panelu Opieka w warunkach pozaszpitalnych, członek Panelu Farmakoterapia*),
Jerzy Walecki (*członek Panelu Diagnostyka*),
Grzegorz Wallner (*członek Panelu Ochrona personelu medycznego*)

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

Dokument został przekazany do recenzji: Andrzej Horban (Farmakoterapia), Piotr Radziwon (Farmakoterapia)

Zespoły analityczne Agencji Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji

SPIS TREŚCI

Wykaz skrótów	5
WSTĘP	9
CZĘŚĆ I ZALECENIA DIAGNOSTYCZNO – TERAPEUTYCZNE	11
1. DIAGNOSTYKA	12
1.1. Diagnostyka kliniczna.....	12
1.2. Diagnostyka laboratoryjna.....	16
1.3. Diagnostyka obrazowa.....	24
1.4. Bronchoskopia	27
2. LECZENIE	29
2.1. Farmakoterapia.....	29
2.1.1. Analiza leków stosowanych w COVID-19	29
2.1.1.1. Heparyny	30
2.1.1.2. Osocze ozdrowieńców.....	33
2.1.1.3. Tocilizumab	38
2.1.1.4. Chlorochina / hydroksychlorochina	40
2.1.1.5. Remdesiwir.....	53
2.1.1.6. Fawipirawir	55
2.1.1.7. Lopinawir / ritonavir.....	58
2.1.1.8. Azytromycyna	63
2.1.1.9. Kortykosteroidy.....	67
2.1.2. Postępowanie w zależności od nasilenia COVID-19	69
2.1.4.1. Chorzy bezobjawowi lub z łagodnymi objawami.....	70
2.1.4.2. Chorzy objawowi bez cech niewydolności oddechowej.....	70
2.1.4.3. Chorzy w stanie ciężkim z niewydolnością oddechową (pre-ARDS)	71
2.1.4.4. Chorzy w stanie krytycznym z ARDS.....	73
2.2. Tlenoterapia.....	75
2.2.1. Czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu choroby, niewydolności oddychania i zgonu	75
2.2.2. Tlenoterapia bierna.....	76
2.2.4. Monitorowanie	78
2.2.5. Ryzyko zarażenia personelu medycznego	78
2.3. Intensywna terapia	80
2.3.1. Intensywna terapia oddechowa	80
2.3.2. ECMO.....	84
2.3.3. Podsumowanie postępowania u pacjenta z ARDS	86
CZĘŚĆ II OCHRONA PERSONELU MEDYCZNEGO I ORGANIZACJA PRACY	88
3. Edukacja personelu medycznego	89
4. Wykorzystanie środków ochrony indywidualnej (ŚOI).....	89
5. Modyfikacja funkcjonowania personelu.....	93
6. Praca zmianowa.....	95
Załączniki.....	96
Piśmiennictwo.....	106

Wykaz skrótów

229E	ang. <i>Human coronavirus 229E</i>
ALT	aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine transaminase</i>)
AMBU	wentylacja workiem samorozprężalnym
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APS	zespół antyfosfolipidowy
ARDS	zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. <i>acute respiratory distress syndrome</i>)
AST	aminotrasferaza asparaginowa (ang. <i>aspartate transaminase</i>)
BAL	płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe (ang. <i>bronchoalveolar lavage</i>)
BALF	płyn z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (ang. <i>bronchoalveolar lavage fluid</i>)
BiPAP	dwufazowa wentylacja dodatnim ciśnieniem (ang. <i>biphasic positive airway pessure</i>)
BNP	peptyd natriuretyczny typu B (ang. <i>B-type natiuretic peptide</i>)
CAPS	katastrofalny zespół antyfosfolipidowy
CDC	Centrum Kontroli i Prewencji Chorób (ang. <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
COP	kryptogenne organizujące się zapalenie płuc (ang. <i>cryptogenic organizing pneumonia</i>)
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
CPAP	stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (ang. <i>continuous positive airway pressure</i>)
CRP	białko C-reaktywne (ang. <i>C reactive protein</i>)
CQ	chlorochina (ang. <i>chloroquine</i>)
DOAC	bezpośrednie doustne antykoagulanty (ang. <i>direct oral anticoagulants</i>)
EBV	wirus Epsteina-Barr (ang. <i>Epstein-Barr virus</i>)
ECDC	Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ang. <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>)
ECMO	Pozaustrojowe utlenowanie krwi (ang. <i>ExtraCorporeal Membrane Oxygenation</i>)
EKG	Elektrokardiografia
ELISA	test immunoenzymatyczny (ang. <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
eWUŚ	Elektroniczna Weryfikacja Uprawnień Świadczeniobiorców
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FiO₂	frakcja wdychanego tlenu (ang. <i>fraction of inspired oxygen</i>)
Hb	hemoglobina (ang. <i>hemoglobin</i>)
HCQ	hydroksychlorochina (ang. <i>hydroxychloroquine</i>)
HFNC	kaniula donosowa o wysokim przepływie (ang. <i>high-flow nasal cannula</i>)
HFNO	wysokoprzepływowa tlenoterapia donosowa (ang. <i>high-flow nasal oxygen</i>)
HFOV	wentylacja oscylacyjna wysokiej częstotliwości (ang. <i>high frequency oscillatory ventilation</i>)

HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HKU1	ang. <i>Human coronavirus HKU1</i>
HR	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRCT	badanie tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (ang. <i>high-resolution computed tomography</i>)
IgA	Immunoglobulina klasy A (ang. <i>Immunoglobulin A</i>)
IgG	Immunoglobulina klasy G (ang. <i>Immunoglobulin G</i>)
IgM	Immunoglobulina klasy M (ang. <i>Immunoglobulin M</i>)
IL-6	Interleukina 6 (ang. <i>Interleukin 6</i>)
INR	współczynnik znormalizowany (ang. <i>international normalized ratio</i>)
IP	Izba Przyjęć
ITT	zgodna z intencją leczenia (ang. <i>intention-to-treat</i>)
KKRM	Krajowy Koordynator Ratownictwa Medycznego
KW	Karetką wymazowa
LDH	dehydrogenaza mleczanowa (ang. <i>lactate dehydrogenase</i>)
LFTs	testy czynnościowe wątroby (ang. <i>liver function tests</i>)
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MEWS	skala wczesnego ostrzegania (ang. <i>Modified Early Warning Score</i>)
NAAT	test amplifikacji kwasów nukleinowych (ang. <i>nucleic acid amplification testing</i>)
NGAL	lipokalina neutrofilowa związana z żelatynazą (ang. <i>neutrophil gelatinase--associated lipocalin</i>)
NGS	sekwencjonowanie nowej generacji (ang. <i>next generation sequencing</i>)
NHS	ang. <i>National Health Service</i>
NIW/NIV	wentylacja nieinwazyjna (ang. <i>non-invasive ventilation</i>)
NL63	ang. <i>Human coronavirus NL63</i>
NMW	nieinwazyjna wentylacja mechaniczna (ang. <i>non invasive mechanical ventilation</i>)
NNT	liczba pacjentów, która musi być leczona by u jednego uzyskać efekt
NT-proBNP	N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (ang. <i>N-terminal pro B-type natriuretic peptide</i>)
OAIT	Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii
OC43	<i>Human coronavirus OC43</i>
OIT	Oddział Intensywnej Terapii
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PaO₂	ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej
PaO₂/FiO₂	wskaźnik oksigenacji

PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. <i>polymerase chain reaction</i>)
PEEP	dodatnie ciśnienie końcowo-wydechowe (ang. <i>positive end-expiratory pressure</i>)
PGA	procedury generujące aerezol
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
PR	Pogotowie Ratunkowe
PSSE	Powiatowa Stacja Sanitarno – Epidemiologiczna
PVC	polichlorek winylu (ang. <i>polyvinyl chloride</i>)
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RNA	kwas rybonukleinowy (ang. <i>ribonucleic acid</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
rRT-PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją, w czasie rzeczywistym (ang. <i>reverse-transcription real-time polymerase chain reaction</i>)
RTG	badanie rentgenowskie
RT-PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją (ang. <i>reverse-transcription polymerase chain reaction</i>)
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SARS-CoV-2	ang. <i>severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
SJ	Szpital Jednoimienny
SOR	Szpitalny Oddział Ratunkowy
SpO₂	stopień nasycenia hemoglobiny tlenem
SSC	ang. <i>Surviving Sepsis Campaign</i>
SZ	Szpital Zakaźny
ŚOI	środki ochrony indywidualnej
TK	tomografia komputerowa
USG	badanie ultrasonograficzne
VT	objętość oddechowa (ang. <i>tidal volume</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WSRM	Wojewódzka Stacja Ratownictwa Medycznego
WTD	wysokoprzepływowa tlenoterapia donosowa
ZRM	Zespół Ratownictwa Medycznego

Materiał został przygotowany w oparciu o zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 27 marca 2020 dotyczące opracowania propozycji wszechstronnego, wielospecjalistycznego zestawu kluczowych zaleceń odnoszących się do organizacji i postępowania medycznego (diagnostyki i leczenia) w zakresie opieki nad pacjentami z zakażeniem wirusem SARS-COV-19, w oparciu o dostępne dowody naukowe i istniejące wytyczne.

Do realizacji zadania Agencja powołała 7 Paneli Ekspertów, złożonych z wybitnych polskich specjalistów w dziedzinach anestezjologii i intensywnej terapii, chorób zakaźnych, diagnostyki laboratoryjnej, epidemiologii, mikrobiologii, wirusologii, pulmonologii oraz radiologii. Pracę Paneli koordynował Komitet Sterujący, złożony z Prezydium Rady Przejrzystości Agencji, który był odpowiedzialny za ostateczną redakcję zaleceń. Zalecenia oparto na nielicznych jeszcze pracach oryginalnych, analizie wytycznych międzynarodowych organizacji i towarzystw naukowych oraz opiniach polskich ekspertów.

Prace były prowadzone przy aktywnym merytorycznym uczestnictwie Ministra Macieja Miłkowskiego, oraz Dyrektora Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego-Państwowego Zakładu Higieny Grzegorza Juszczyka. W przygotowanie materiału byli zaangażowani analitycy Agencji, którzy dokonali systematycznych przeglądów dostępnych publikacji w literaturze światowej.

Wszystkim osobom uczestniczącym w opracowaniu zaleceń składam gorące podziękowania za niezwykle zaangażowanie przy ogromnym zakresie materiału i tempie pracy wymaganym szczególnymi okolicznościami.

Roman Topór-Mądry

PREZES

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

WSTĘP

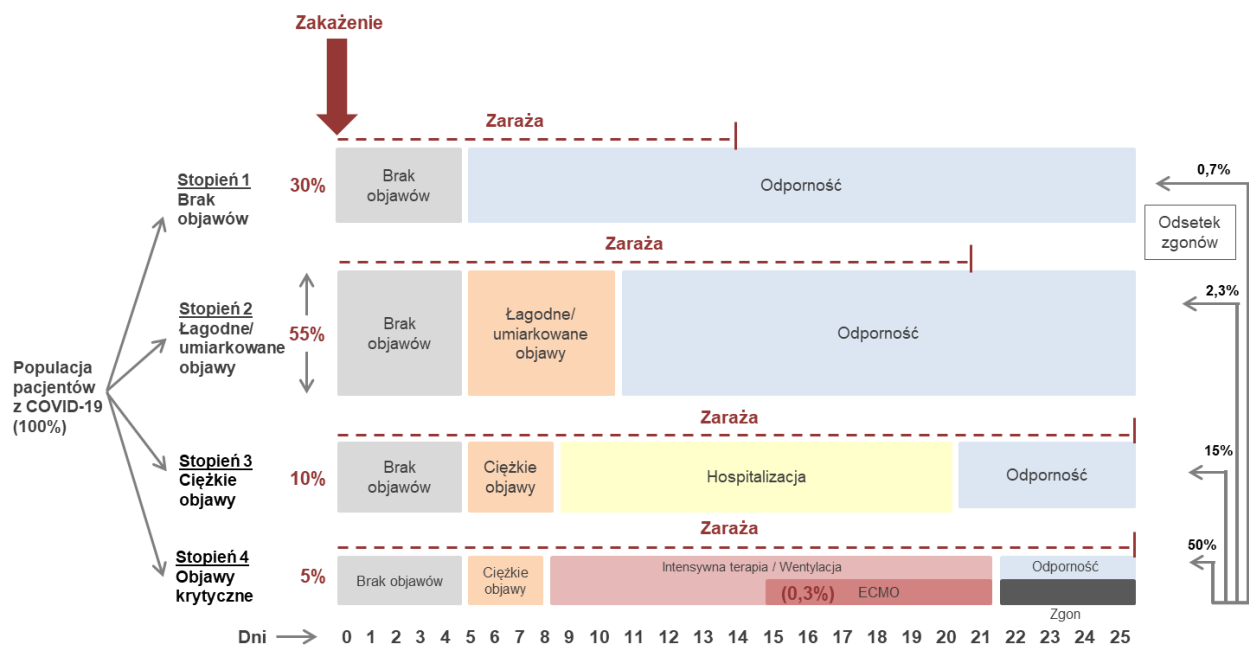
Zalecenia obejmują diagnostykę i leczenie, w tym kontrowersyjną farmakoterapię infekcji koronawirusem. Podstawową rolę w leczeniu COVID-19 odgrywa fachowa tlenoterapia, która została omówiona oddzielnie na potrzeby oddziałów zakaźnych, pulmonologicznych i internistycznych. Znaczące miejsce zajmują zalecenia dla intensywnej terapii gdzie trafiają najciężej chorzy. Szczególnie ważną część stanowią zalecenia dotyczące ochrony personelu medycznego przed zarażeniem wirusem. Każda część składa się ze szczegółowych zaleceń i uzasadnienia bądź komentarza, z krytycznym omówieniem danych z literatury i podaniem źródła. Dla przejrzystości, opisy dowodów naukowych zamieszczono w postaci tabel.

Niestety, nie ma dotychczas przekonujących dowodów naukowych na skuteczność w COVID-19 jakiegokolwiek leku, poza hamującą tworzenie zakrzepów heparyną. Zalecenia wskazują na możliwość wdrożenia leczenia z zastosowaniem surowicy ozdrowieńców, tocilizumabu (blokuje receptor IL-6), remdesiwiru, lopinawiru/ritonawiru, fawipirawiru oraz chlorochiny lub hydrochlorochiny. Ze względu na dotychczasowy brak wiarygodnego potwierdzenia ich wyższej skuteczności w stosunku do nie leczenia oraz niebezpieczne działania niepożądane, uważamy, że można je stosować wyłącznie w szpitalu, w ramach badań klinicznych.

Aktualnie publikujemy wersję pierwszą Zaleceń. Wobec dynamicznie zmieniającej się sytuacji pandemii i ciągłego napływu nowych publikacji Zalecenia będą uzupełniane, modyfikowane oraz adaptowane do bieżących potrzeb organizacyjnych i medycznych w Polsce. Zwracamy się z prośbą o sugestie, co należy poszerzyć lub poprawić w kolejnej, drugiej wersji za kilkanaście dni. Zachęcamy też do przesyłania odnośników do zaleceń w zakresie wykonywanych procedur i specjalności lekarskich. Proszę dzielić się z nami wszelkimi uwagami i sugestiami korzystając z adresu mailowego wytycznecovid19@aotm.gov.pl.

Komitet Sterujący

21 kwietnia 2020 r.



Rysunek 1. Poglądowy schemat przebiegu COVID-19 w zależności od stopnia nasilenia.

Zmodyfikowano graf dostępny w przestrzeni publicznej Internetu. Dane oparte o następujące źródła:

1. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. Lauer SA et al. Ann Intern Med. 2020 Mar 10;
2. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID19 mortality and healthcare demand. Neil M Ferguson et al. Imperial College COVID-19 Response Team. 16 March 2020;
3. Viral dynamics in mild and severe cases of Covid-19. Yang Liu et al. The Lancet, March 19, 2020;
4. Verity R., Okell L.C., Dorigatti I. et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. The Lancet Infectious Diseases, March 30, 2020;
5. Informacja ustna z niemieckiego Szpitala Uniwersyteckiego w Ratzbonie (kwiecień 2020)

CZĘŚĆ I

ZALECENIA DIAGNOSTYCZNO – TERAPEUTYCZNE

1. DIAGNOSTYKA

1.1. Diagnostyka kliniczna

Przyjęto definicję przypadku COVID-19 określoną przez Światową Organizację Zdrowia (*World Health Organization, WHO*), zaadaptowaną również przez *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)*^{1,2}.

Kryteria rozpoznania COVID-19 – definicje

	Definicja
Przypadek podejrzany	<p>Podstawą do postawienia podejrzenia COVID-19, uzasadniającego wykonanie badań wykrywających materiał genetyczny SARS-CoV-2, jest spełnienie łączne warunków zawartych w punkcie A i B:</p> <p>A.</p> <p>Ostra infekcja dróg oddechowych o nagłym początku i przynajmniej jednym z objawów: gorączka, kaszel, duszność.</p> <p>B.</p> <ul style="list-style-type: none">a) wywiad podróży lub pobytu w ostatnich 14 dniach, licząc od początku choroby, do regionu, w którym odnotowano lokalną transmisję zakażenia SARS-CoV-2 lubb) bliski kontakt z potwierdzonym lub prawdopodobnym przypadkiem COVID-19 w ostatnich 14 dniach lubc) ciężki stan, wymagający hospitalizacji, przy braku innej etiologii mogącej tłumaczyć obraz kliniczny. <p><i>Jeżeli zostanie udokumentowana transmisja lokalna na danym obszarze, to wymagane jest spełnienie tylko warunków zawartych w punkcie A. Oznacza to, że pacjenci z objawami ostrej infekcji oddechowej, stwierdzonej podczas pierwszego kontaktu z opieką zdrowotną (w podstawowej opiece zdrowotnej lub w szpitalu o jakimkolwiek profilu), powinni być traktowani jako przypadki podejrzane, a więc poddani badaniu potwierdzającemu COVID-19.</i></p>
Przypadek prawdopodobny	<p>Rozpoznanie COVID-19 jest prawdopodobne, gdy u osoby z objawami ostrej infekcji oddechowej, wynik badania materiału genetycznego SARS-CoV-2 przeprowadzonego techniką rRT-PCR (ang. <i>reverse-transcription real-time PCR</i>) jest wątpliwy lub niejednoznaczny lub gdy wynik badania rRT-PCR materiału genetycznego koronawirusów (pan-coronavirus test) jest dodatni LUB jeżeli w przypadku braku możliwości potwierdzenia laboratoryjnego techniką rRT-PCR wywiad epidemiologiczny, wyniki obrazowania oraz objawy kliniczne są typowe dla COVID-19.</p>
Przypadek potwierdzony	<p>Każda osoba z laboratoryjnym potwierdzeniem zakażenia SARS-CoV-2 techniką rRT-PCR, niezależnie od obecności objawów klinicznych.</p>

Najczęstsze objawy kliniczne zakażenia SARS-Cov-2

Objawy COVID-19 są zróżnicowane, ale w przebiegu choroby u większości zakażonych SARS-COV-2 występują:

- gorączka (83–99%),
- kaszel (59–82%),
- zmęczenie (44–70%).

Rzadziej występujące objawy to:

- duszność (31–40%),
- odkrztuszanie płwociny (28–33%),
- bóle mięśni i stawów (11–35%),
- bóle głowy (10-15%),
- nieżyt nosa i ból gardła (14-15%),
- krwioplucie (<10%),
- nudności, wymioty (5,8%),
- biegunka (3,8-4,2%).^{3,4,5,6,7}

U osób starszych oraz z chorobami współistniejącymi gorączka i objawy ze strony układu oddechowego mogą wystąpić z opóźnieniem w stosunku do innych^{8,9}. W badaniu z Chin z udziałem 1 099 hospitalizowanych pacjentów gorączkę obserwowano tylko u 44% pacjentów przy przyjęciu do szpitala, a u 89% w trakcie hospitalizacji. U niektórych osób z COVID-19, przed wystąpieniem gorączki i objawów ze strony dolnych dróg oddechowych, rejestrowano objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak biegunka i nudności¹⁰. Ponadto opisywano utratę węchu i smaku, nawet przed wystąpieniem objawów ze strony układu oddechowego¹¹. W ciężkich przypadkach COVID-19 mogą także być uszkodzone: wątroba, jelita, nerki, układ sercowo-naczyniowy i mózg. Uszkodzenie śródbłonek naczyń może prowadzić do zakrzepicy.¹² U 20% włoskich pacjentów z COVID-19 występowały wysypki skórne: pokrzywkowa, odropodobna, pęcherzykowa-ospopodobna, drobne wybroczyny skórne oraz niedokrwienie z zasinieniem palców nóg.^{13,14}

W kilku badaniach stwierdzono, że objawy COVID-19 u dzieci są podobne do stwierdzanych u dorosłych, z wyjątkiem są jednak łagodniejsze i występują u mniejszego odsetka pacjentów.¹⁵

Stopnie ciężkości choroby

Do oceny stopnia ciężkości choroby COVID-19 przyjęto, między innymi, skalę wczesnego ostrzegania (*Modified Early Warning Score*, MEWS).

Tabela 1. Zmodyfikowana Punktacja Wczesnego Ostrzegania (Modified Early Warning Score - MEWS)

Punkty	3	2	1	0	1	2	3
częstość oddechów (min ⁻¹)		≤ 8		9–14	15–20	21–29	> 29
tętno (min ⁻¹)		≤ 40	41–50	51–100	101–110	111–129	> 129
skurczowe ciśnienie tętnicze (mmHg)	≤ 70	71–80	81–100	101–199		≥ 200	
wydalenie moczu (ml/kg/h)	< 10ml/h	< 0,5		> 0,5			
ciepłota ciała (°C)		≤ 35	35,1–36	36,1–38	38,1–38,5	≥ 38,6	
objawy neurologiczne				Świadomy	Reagujący na głos	Reagujący na ból	Brak reakcji

Stopień 1 – bezobjawowy lub skąpoobjawowy

Objawy: Brak objawów lub łagodne dolegliwości ze strony górnych dróg oddechowych (gorączka, kaszel bez duszności), którym mogą czasem towarzyszyć bóle głowy, mięśni, nudności, wymioty, biegunka. Saturacja Hb w pomiarze przezskórnym (SpO₂) >94%; stabilny stan kliniczny.

Zalecenia

1.1.1.**Diagnostyka:** Wskazany test w kierunku grypy. Pacjent nie wymaga badań obrazowych ani biochemicznych. W przypadku utrzymującego się kaszlu i/lub objawów wskazujących na zajęcie płuc, wskazane badanie RTG lub TK płuc. [konsensus ekspertów]

1.1.2.**Monitorowanie kliniczne: Pacjent w tym stanie** nie wymaga hospitalizacji lecz leczenia w warunkach izolacji. W warunkach izolacji powinno się: 2 razy dziennie ocenić stan ogólny oraz wykonać pomiar temperatury, tętna i ciśnienia krwi. [konsensus ekspertów]

Stopień 2 – objawowy bez cech niewydolności oddychania (klasyfikacja *Modified Early Warning Score (MEWS) <3 punktów*)

Objawy: Wyczerpanie, astenia, gorączka >38°C, kaszel i duszność. Kliniczne i radiologiczne cechy zajęcia płuc. Ze względu na ryzyko pogorszenia stanu klinicznego pacjent wymaga monitorowania i działań przyspieszających eliminację zakażenia SARS-CoV-2. Brak klinicznych lub laboratoryjnych cech niewydolności oddechowej (SpO₂ >90-92%).

Zalecenia

1.1.3.**Diagnostyka:** Badania w kierunku grypy i/lub innych patogenów odpowiedzialnych za infekcje dróg oddechowych (unikając procedur generujących aerozol – ryzykownych dla personelu). W przypadku utrzymującej się gorączki >38°C – wykonać posiewy krwi. Badania laboratoryjne: morfologia ze wzorem odsetkowym krwinek białych oraz liczbą płytek krwi, CRP, prokalcytonina, glukoza, kreatynina, ALT, bilirubina, LDH, INR, D-dimer, troponiny sercowe oraz rozważyć oznaczenie stężenia IL-6. Badania obrazowe: RTG, TK, USG klatki piersiowej (szczegółowe zalecenia poniżej). [konsensus ekspertów]

1.1.4.**Monitorowanie kliniczne:** Wymaga hospitalizacji, ze względu na ryzyko progresji choroby. Monitorowanie w warunkach szpitalnych: temperatura, ciśnienie tętnicze, tętno, liczba oddechów, pulsoksymetria – 2-3 razy dobowo. Ocena gazometrii krwi tętniczej i równowagi kwasowo-zasadowej, zwłaszcza w 5.-7. dobie od wystąpienia objawów lub w przypadku nagłego pogorszenia stanu klinicznego. [konsensus ekspertów]

Stopień 3 – ciężkie zapalenie płuc z niewydolnością oddychania / pre-ARDS (klasyfikacja MEWS 3-4 punkty)

Objawy: Kliniczne i laboratoryjne objawy pogorszenia wydolności oddechowej i wymiany gazowej (duszność, zwiększona częstość oddechów, obniżenie SpO₂ < 90-92%). Pacjent demonstruje ostre objawy zajęcia układu oddechowego wymagające ścisłego monitorowania zwłaszcza między 5. a 7. dniem od wystąpienia pierwszych objawów w celu ewentualnego zapewnienia intensywnej opieki medycznej. Bez objawów ARDS, wstrząsu septycznego, niewydolności wielonarządowej oraz zaburzeń świadomości.

Zalecenia

1.1.5.**Diagnostyka:** Badania w kierunku grypy i innych patogenów odpowiedzialnych za infekcje górnych dróg oddechowych (unikać procedur generujących aerozol – ryzykownych dla personelu). W przypadku utrzymującej się gorączki > 38°C wykonać posiewy krwi. Pogłębienie diagnostyki zależnie od obrazu klinicznego (np. w kierunku HIV). Badania laboratoryjne: morfologia ze wzorem odsetkowym krwinek białych oraz liczbą płytek krwi, CRP, prokalcytonina, gazometria krwi tętniczej z oceną wskaźników równowagi kwasowo – zasadowej, glukoza, ferrytyna, IL-6, kreatynina, ALT, AST, amylaza, albumina, bilirubina, kreatynina, LDH, mleczany, INR, D-dimer, troponiny sercowe, BNP, NT-proBNP. Badania obrazowe: RTG, TK, USG klatki piersiowej (szczegółowe zalecenia poniżej). [konsensus ekspertów]

1.1.6.**Monitorowanie kliniczne:** Ścisłe monitorowanie kliniczne i ocena parametrów życiowych (temperatura, ciśnienie tętnicze, tętno, liczba oddechów, skala Glasgow, SpO₂). Ocena gazometrii krwi tętniczej i równowagi kwasowo-zasadowej. Echokardiografia wskazana w przypadku podejrzenia ostrej niewydolności serca. Konsultacja specjalisty intensywnej terapii. [konsensus ekspertów]

Stopień 4 – ARDS / niewydolność wielonarządowa (klasyfikacja MEWS >4 punkty)

Objawy: Pacjent w ciężkim stanie, z niewydolnością oddychania i upośledzeniem innych funkcji życiowych: zespół ostrej niewydolności oddechowej (*acute respiratory distress syndrome*; ARDS), sepsa i wstrząs septyczny, niewydolność wielonarządowa. Definicja berlińska określa trzy stopnie ciężkości ARDS: łagodny: 200 mmHg < PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mmHg (z PEEP lub CPAP ≥ 5 cmH₂O, lub u pacjentów niewentylowanych; umiarkowany 100 mmHg < PaO₂/FiO₂ ≤ 200 mmHg (z PEEP ≥ 5 cmH₂O u pacjentów niewentylowanych); ciężki: PaO₂/FiO₂ ≤ 100 mm Hg (z PEEP ≥ 5 cmH₂O)¹⁶.

Zalecenia

1.1.7.**Diagnostyka:** Badania w kierunku grypy i innych patogenów odpowiedzialnych za infekcje górnych dróg oddechowych (unikać procedur generujących aerozol – ryzykownych dla personelu). W przypadku utrzymującej się gorączki > 38°C wykonać posiewy krwi. Pogłębienie diagnostyki zależnie od obrazu klinicznego (np. w kierunku HIV). Badania laboratoryjne: morfologia ze wzorem odsetkowym krwinek białych oraz liczbą płytek krwi, CRP, IL-6, prokalcytonina, gazometria krwi tętniczej z oceną równowagi kwasowo-zasadowej, glukoza, ferrytyna, kreatynina, ALT, AST, amylaza, albumina, bilirubina, kreatynina, LDH, mleczany, INR, D-dimer, APTT, finrynowgen, troponiny sercowe, BNP, NT-proBNP. Badania obrazowe: RTG, USG, w uzasadnionych przypadkach TK klatki piersiowej (szczegółowe zalecenia poniżej). [konsensus ekspertów]

1.1.8.**Monitorowanie kliniczne:** Ścisłe monitorowanie kliniczne i ocena parametrów życiowych w warunkach OIT. Ocena gazometrii krwi tętniczej i równowagi kwasowo-zasadowej. Echokardiografia wskazana w przypadku podejrzenia ostrej niewydolności serca. [konsensus ekspertów]

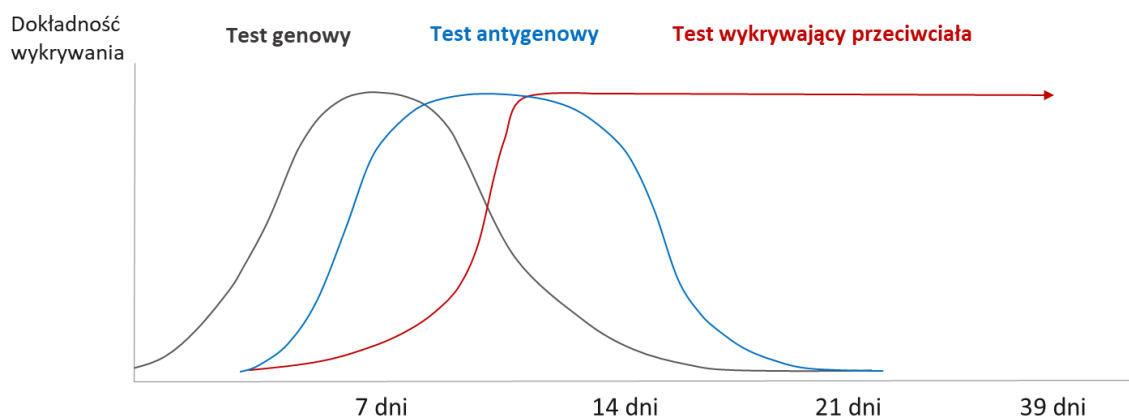
Uzasadnienie:

W badaniach wykazano, że u 83% hospitalizowanych pacjentów na COVID-19 występuje limfopenia. Ponadto, limfopenia, neutrofilia, podwyższona aktywność ALT i AST, LDH, wysokie stężenia CRP i ferrytyny mogą być związane z większym nasileniem choroby. W chwili przyjęcia do szpitala, stężenie prokalcytoniny może być prawidłowe, ale przeważnie wzrasta u pacjentów, którzy kwalifikują się do przyjęcia na oddział intensywnej terapii^{17,18,19,20}. Natomiast podwyższone stężenie D-dimeru, IL-6 i limfopenia przy przyjęciu do szpitala mogą wiązać się z wyższym ryzykiem zgonu²¹.

Zalecenia sformułowano w oparciu o krytyczną ocenę nielicznych dowodów naukowych, głównie pochodzących z Chin, w połączeniu z konsensusem multidyscyplinarnego panelu ekspertów.

1.2. Diagnostyka laboratoryjna

Poniżej zamieszczamy diagram obrazujący idee trzech rodzajów testów omówionych w poniższym rozdziale. Zasadniczym testem wykrywającym infekcję jest test genowy pozwalający w pobranym wymazie z nosogardzieli określić obecność materiału genetycznego wirusa. Test antygenowy wykrywa białko wirusa o ile w pobranym materiale jest go dostatecznie dużo, może być szybszy i tańszy od genowego jednak istnieją kontrowersje co do jego wartości, wymagające sprawdzenia jego parametrów przed szerszym wykorzystywaniem. Trzecia krzywa obrazuje testy wykrywające reakcję immunologiczną zakażonego produkującego przeciwciała zwalczające wirusa.



Rysunek 2. Schematyczna ilustracja sekwencji występowania trzech typów testów, omówionych w tekście. Dokładność testów diagnostycznych w fazach choroby. [na podstawie materiałów producenta testu antygenowego PCL Antigen Detecton Kit, Korea Południowa] Wykres ilustruje też przyczynę stosowania różnych testów w różnych fazach COVID-19.

1.2.1. Badania molekularne materiału genetycznego wirusa

Zalecane zasady pobierania i transportu materiału do badań molekularnych

Zalecane zasady pobierania i transportu materiału do badań molekularnych zostały określone w wytycznych „Zasady pobierania i transportu materiału do badań metodami molekularnymi rRT-PCR w kierunku SARS-CoV-2,” opracowanych przez Konsultanta krajowego w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej – Katarzynę Dzierżanowska-Fangrat - oraz konsultantów wojewódzkich w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej i stanowią Załącznik²² do niniejszego opracowania.

Diagnostyka molekularna (wykrywanie materiału genetycznego wirusa)

Zalecenia
1.2.1.1. W laboratoriach pracujących z materiałem zakaźnym COVID-19 należy rygorystycznie przestrzegać zasad bezpieczeństwa pracy z materiałem biologicznym. Należy zapewnić co najmniej warunki BSL2, komory BS C2 oraz środki ochrony osobistej z maskami FFP2. Aby zmniejszyć ryzyko zakażenia personelu, należy dążyć do wdrożenia metod automatycznej izolacji kwasów nukleinowych. [konsensus ekspertów]
1.2.1.2. Podstawą rozpoznania zakażenia SARS-CoV-2 jest zastosowanie metod molekularnych, wykrywających materiał genetyczny wirusa (NAAT-nucleic acid amplification testing). Podstawową techniką jest rRT-PCR. [umiarkowana siła zalecenia]
1.2.1.3. Testy RT-PCR powinny być wykonywane w laboratoriach wpisanych do wykazu laboratoriów COVID-19 Ministerstwa Zdrowia. [konsensus ekspertów]

Uzasadnienie:

Podstawową techniką rozpoznania zakażenia SARS-CoV-2, zgodnie z odnalezionymi dowodami naukowymi, jest technika rRT-PCR (*reverse-transcription real-time PCR*)²³. Metody izotermiczne amplifikacji mogą być atrakcyjną alternatywą. Wykrywanie obecności materiału genetycznego wirusa jest możliwe tylko w aktywnej fazie choroby, gdy obecna jest replikacja w tkankach, z których materiał został pobrany. Zaletą testów molekularnych jest możliwość potwierdzenia zakażenia we wczesnej fazie, gdy jeszcze nie doszło do produkcji przeciwciał oraz możliwość wykluczenia aktywnej replikacji po przechorowaniu²⁴.

Wśród ograniczeń wykorzystania technik molekularnych w diagnostyce zakażeń SARS-CoV-2 wymienia się czasochłonność i skomplikowaną procedurę²⁵. Szybkie testy molekularne są najczęściej oparte na technologiach kasetowych z zastosowaniem technologii rRT-PCR i izotermicznej i mogą być stosowane przy łóżku chorego.

Zalecenia
1.2.1.4. Szybkie testy molekularne, wykrywające RNA wirusa, mogą być wykonywane w przypadkach pilnych. [konsensus ekspercki]
1.2.1.5. Technologie sekwencjonowania, włączając sekwencjonowanie nowej generacji (NGS – <i>next generation sequencing</i>) mogą być przydatne w badaniach naukowych, niemniej, ze względu na czasochłonność i koszt, nie stanowią podstawy dla rozpoznania zakażenia. [konsensus ekspercki]
1.2.1.6. W przypadku ograniczonej dostępności do badań molekularnych priorytetowo należy traktować próbki pobrane od pacjentów z niewydolnością oddechową lub z dynamicznym pogorszeniem stanu klinicznego oraz w stanach nagłych, związanych i niezwiązanych z COVID-19. [konsensus ekspercki]
1.2.1.7. Priorytetowo należy również traktować diagnostykę szeroko pojętego personelu medycznego, pracującego z chorymi na COVID-19 i pacjentami mogącymi być nosicielami wirusa oraz manifestującego objawy występujące w COVID-19. [konsensus ekspercki plus stanowisko Komitetu Sterującego]

Uzasadnienie:

Mając na uwadze czasochłonność i skomplikowaną procedurę dotychczasowych testów rRT-PCR, szybkie testy molekularne (czas otrzymania wyniku 15-45 minut) mogą stać się ważnym narzędziem diagnostycznym, zwłaszcza w pilnych przypadkach^{26,27}.

Czułość badania molekularnego zależy od fazy zakażenia – najwyższy ładunek wirusa w drogach oddechowych obserwuje się w 4-10 dobie od wystąpienia objawów, rodzaju pobranego materiału oraz sposobu pobrania i transportu materiału (zalecany sposób pobrania i transportu stanowi oddzielny załącznik)²⁸. Ograniczenia zastosowania szybkich testów molekularnych (*Point-of-care tests*) dotyczą głównie przepustowości oraz swoistości metody.

Zalecenia

1.2.1.8. Materiałami zalecanymi w diagnostyce są wymazy z nosogardzieli, wymazy z gardła i błon śluzowych nosa pobierane jednocześnie, a z dolnych dróg oddechowych - plwocina (tylko jeżeli pacjent odkrztusza ją w sposób nieindukowany), aspiraty tchawicze lub BAL. [konsensus ekspercki]

Uzasadnienie:

Czułość badań molekularnych w poszczególnych rodzajach materiału przedstawia tabela poniżej:

Tabela 2. Czułość badania molekularnych w zależności od rodzaju pobranego materiału biologicznego²⁹; z uwagi na niepewność co do wiarygodności doniesienia, dane należy traktować jako wstępne, wymagające weryfikacji

Rodzaj materiału	Odsetek wyników dodatnich
BAL	93% (14/15)
Plwocina	72% (72/104)
Wymazy z nosa	63% (5/8)
Fiberoskopowa biopsja szczoteczkowa	46% (6/13)
Wymazy z gardła	32% (126/389)
Kał	29% (44/153)
Krew	1% (3/307)
Mocz	0% (0/72)

Materiały diagnostyczne z dolnych dróg oddechowych**Zalecenie**

1.2.1.9. Plwocina może być stosowana jako materiał diagnostyczny wyłącznie u chorych z kaszlem i spontanicznym wykrztuszaniem. Nie zaleca się indukcji plwociny do celów diagnostycznych, ze względu na duże ryzyko transmisji zakażonego aerozolu. [wysoka siła zalecenia]

Uzasadnienie:

Procedury związane z indukcją plwociny do celów diagnostycznych są uznawane za generujące aerozol i powiązane ze zwiększonym ryzykiem przenoszenia koronawirusów³⁰.

Interpretacja wyniku testu molekularnego

Metody molekularne pozwalają na wykrycie szeregu genów SARS-CoV-2 – między innymi N, E, S, RdRP oraz ORF1ab³¹.

Zalecenia
1.2.1.10. W obszarach, gdzie dochodzi do zakażeń populacyjnych COVID-19, wg WHO ² , wykrycie materiału genetycznego, dyskryminującego obecność pojedynczego genu, uważa się wystarczające do potwierdzenia zakażenia. [konsensus ekspercki, zalecenia WHO]. W Polsce, nadal warunkiem potwierdzenia zakażenia SARS-CoV-2 jest wykrycie co najmniej 2 genów wirusa. Wykrycie tylko jednego genu pozwala jedynie na stwierdzenie przypadku prawdopodobnego i wymaga weryfikacji laboratoryjnej. Kryteria wymagane do laboratoryjnego potwierdzenia przypadku COVID-19 w Polsce wskazał Główny Inspektor Sanitarny ³ .
1.2.1.11. Procedury diagnostyki molekularnej wymagają odpowiedniej walidacji laboratoryjnej, a interpretację wyniku należy przeprowadzić na podstawie zaleceń producenta testu. [konsensus ekspertów]
1.2.1.12. Wynik dodatni świadczy o zakażeniu SARS-CoV-2; wynik nierozstrzygujący – nie wyklucza, ani nie potwierdza zakażenia. W takim przypadku zalecane jest badanie kolejnej próbki pobranej od pacjenta po upływie 24-48 godz. [konsensus ekspertów]
1.2.1.13. Pojedynczy wynik ujemny nie wyklucza zakażenia i nie powinien być traktowany jako jedyne kryterium diagnostyczne, szczególnie w przypadkach, gdy obraz kliniczny sugeruje zakażenie COVID-19 lub pacjent miał bliski kontakt, bez zabezpieczenia, z potwierdzonym przypadkiem COVID-19, niezależnie od rodzaju i natężenia prezentowanych objawów klinicznych. [konsensus ekspercki]
1.2.1.14. W przypadku pacjenta hospitalizowanego, u którego w pierwszorazowym badaniu molekularnym uzyskano wynik ujemny, badanie należy powtórzyć w następujących sytuacjach: a) gdy istnieje duże prawdopodobieństwo zakażenia, ocenione na podstawie wywiadu epidemiologicznego, obrazu klinicznego i wyniku badania obrazowego klatki piersiowej - kolejne badanie zlecić w okresie 24-48 godz. po pobraniu pierwszej próbki, b) gdy stwierdzone jest nasilenie objawów ze strony układu oddechowego - kolejne badanie zlecić w okresie 24-48 godz. po pobraniu pierwszej próbki, c) gdy pacjent wymaga intubacji i jest możliwość pobrania materiału z dolnych dróg oddechowych. [konsensus ekspertów]
1.2.1.15. Badanie zawsze należy powtórzyć w przypadku, gdy zostało wykonane nieprawidłowo (np. niewłaściwie pobrany lub przechowywany materiał) - kolejne badanie należy zlecić niezwłocznie. [konsensus ekspercki]

² [https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(2019-ncov))

³ (<https://gis.gov.pl/aktualnosci/definicja-przypadku-na-potrzeby-nadzoru-nad-zakazeniami-ludzi-nowym-koronawirusem-sars-cov-2/>)

Uzasadnienie:

Treść zaleceń ustalona na podstawie konsensusu eksperckiego oraz literatury^{32,33,34}.

Monitorowanie wirusologiczne u osób z potwierdzonym zakażeniem**Zalecenia**

1.2.1.16. Badanie kontrolne należy wykonać po min. 14 dniach od pierwszego dodatniego wyniku. W przypadku wyniku ujemnego, badanie należy powtórzyć po ≥ 24 . godz. Dwa kolejne wyniki ujemne z dużym prawdopodobieństwem świadczą o eliminacji wirusa z dróg oddechowych. W przypadku, gdy którykolwiek wynik jest dodatni, badania należy powtarzać w odstępach 7 dniowych, do uzyskania 2 kolejnych wyników ujemnych w odstępach 24 godzinnych. [konsensus ekspertów]

Uzasadnienie:

Analizy CDC wskazują, że pojedynczy ujemny wynik testu SARS CoV-2 (szczególnie jeśli pochodzi z próbki z górnych dróg oddechowych), nie wyklucza zakażenia SARS-CoV-2³⁵.

Monitorowanie wirusologiczne u pracowników ochrony zdrowia po ryzykownym kontakcie z osobą zakażoną SARS-CoV-2**Zalecenia**

1.2.1.17. Przez kontakt ryzykowny rozumie się bezpośredni kontakt z zakażonym, w czasie którego pracownik nie był zabezpieczony w odpowiednie środki ochrony osobistej. [konsensus ekspercki]

1.2.1.18. U pracownika ochrony zdrowia, u którego nie występują żadne objawy kliniczne, dopuszcza się wykonanie badania molekularnego po min. 7 dniach od wyżej opisanego kontaktu i jeśli wynik jest ujemny, można rozważyć przywrócenie do pracy. Uzyskanie ujemnego wyniku nie wyklucza konieczności dalszej obserwacji klinicznej i pomiarów temperatury ciała. [konsensus ekspercki].

Uzasadnienie:

Zalecenie sformułowane na podstawie konsensusu eksperckiego, wynikające z bieżącej sytuacji epidemiologicznej.

1.2.2. Badania antygenowe dla wykrywania białek wirusa

Testy służące do wykrywania antygenów SARS-CoV-2 są najczęściej immunochromatograficzne lub oparte o technologię ELISA. Ich zaletą jest niski koszt i krótki czas trwania badania, natomiast ich wady to: możliwość reakcji krzyżowych z innymi powszechnie występującymi koronawirusami oraz brak walidacji klinicznej. W celu oceny ich przydatności klinicznej konieczne jest przeprowadzenie badań porównawczych z testami molekularnym.³⁶

Zalecenia

1.2.2.1. Do czasu walidacji klinicznej, nie zaleca się stosowania jakościowych tzw. szybkich testów kasetkowych (immunochromatograficznych), wykrywających antygeny wirusa,

w diagnostyce zakażeń SARS-CoV-2. [konsensus ekspercki]

Komentarz Komitetu Sterującego: obecnie w Polsce trwa badanie wiarygodności jednego z testów antygenowych.

Uzasadnienie:

Zalecenie sformułowane na podstawie konsensusu eksperckiego, wynikające z dostępnych danych na temat testów antygenowych.

1.2.3. Badania serologiczne dla wykrywania przeciwciał przeciw wirusowi

Zalecenia

1.2.3.1. Materiałem do badań serologicznych jest surowica lub osocze krwi, pobranej zgodnie z obowiązującymi zaleceniami. 37 W przypadku osocza, rodzaj zastosowanego antykoagulantu uwarunkowany jest zaleceniami producenta zestawu odczynników, który zostanie wykorzystany do oznaczania stężenia/miana przeciwciał anti-SARS-CoV-2.

- Materiał do badań serologicznych należy przechowywać w temperaturze 2-8 °C (≤5 dni) lub -70°C (>5 dni). [konsensus ekspercki]

1.2.3.2. Pierwzoplanowymi wskazaniami do badań serologicznych są: prowadzenie dochodzeń epidemiologicznych i diagnostyki retrospektywnej zakażeń SARS-CoV-2- oszacowania liczby / odsetka osób, które miały kontakt z wirusem, a także badań populacyjnych. [konsensus ekspercki]

1.2.3.3. Dodatni wynik testu serologicznego może wskazywać na kontakt z koronawirusem, ale jego interpretacja musi być bardzo ostrożna.

1.2.3.4. Dodatkowo wyniki badań serologicznych nie powinny być wykorzystywane jako podstawa do diagnozowania lub do informowania o fazie zakażenia. Aby ostatecznie potwierdzić zakażenie SARS-CoV-2, należy wykonać badanie techniką molekularną. [konsensus ekspercki]

1.2.3.5. Badania serologiczne tzw. surowic parzystych mogą służyć do identyfikacji osób bezobjawowych, monitorowania leczenia pacjentów z objawami COVID-19 (w celu wykrycia serokonwersji) oraz do oceny po ekspozycji na zakażenie. Procedura ta wymaga uzyskania 2 próbek surowicy, w odstępach co najmniej dwutygodniowych. [konsensus ekspercki].

Uzasadnienie:

Pierwzoplanowym wskazaniem do zastosowania badań serologicznych jest prowadzenie dochodzeń epidemiologicznych i diagnostyki retrospektywnej zakażeń SARS-CoV-2 - oszacowania liczby / odsetka osób, które miały kontakt z wirusem, a także badań populacyjnych³⁸.

Diagnostyka serologiczna pozwala na wykrycie obecności przeciwciał i może mieć znaczenie w szczególności u osób, u których infekcja przebiegała bezobjawowo lub z łagodnymi objawami^{39,40}. Określenie optymalnego czasu wykonywania testów serologicznych jest związane ze zjawiskiem tzw. „okienka serologicznego” (w przypadku COVID-19 czas **7-14 dni**)⁴¹.

Testy serologiczne powinny być traktowane jako uzupełnienie metod molekularnych⁴² (do oceny odpowiedzi immunologicznej osób, które zetknęły się z wirusem).

Ujemne wyniki badań serologicznych nie wykluczają zakażenia SARS-CoV-2, gdyż czas opóźnienia syntezy przeciwciał może wynosić >7 dni, a czułość dla grup badanych w okresie do 10 dni od wystąpienia objawów wynosiła tylko 50-66%^{43,44}.

Dodatknie wyniki badań serologicznych nie powinny być wykorzystywane jako podstawa do diagnozowania lub do informowania o fazie zakażenia. Wyniki dodatnie mogą być spowodowane przebyciem lub trwającą infekcją koronawirusami innymi niż SARS-CoV-2, takimi jak koronawirus HKU1, NL63, OC43 lub 229E lub innymi wirusami, w tym adenowirusami, EBV, CMV, czy też obecnością autoprzeciwciał i czynnika reumatoidalnego oraz przeciwciał poszczepiennych (grypa). Aby ostatecznie potwierdzić zakażenie SARS-CoV-2, należy wykonać badanie techniką molekularną⁴⁵.

Badania serologiczne, polegające na badaniu tzw. surowic parzystych, mogą służyć do identyfikacji osób bezobjawowych i monitorowania po ekspozycji na SARS Cov-2 oraz leczenia pacjentów z objawami COVID-19 (w celu wykrycia serokonwersji). W tym celu badania serologiczne wykonuje się w surowicy krwi pobranej w ciągu pierwszego tygodnia od wystąpienia objawów choroby (pierwsza próbka surowicy) oraz po 2-4 tygodniach (druga próbka surowicy). Podobny schemat pobrania materiału do badań serologicznych zaleca się stosować w przypadku osób bez objawów COVID-19, z udokumentowanym lub wysoce prawdopodobnym kontaktem z osobą zakażoną (np. pracownicy ochrony zdrowia) oraz w celu monitorowania procesu zdrowienia osób leczonych z powodu COVID-19. W takim przypadku badania serologiczne wykonuje się w surowicy krwi pobranej najszybciej jak jest to możliwe (pierwsza próbka surowicy) oraz po 2-4 tygodniach (druga próbka surowicy)⁴⁶.

Zalecenia
1.2.3.6. Brak jest pełnych danych, oceniających przydatność kliniczną testów immunochemicznych do wykrywania przeciwciał anty-SARS-CoV-2 klasy IgM i IgA (dostępne tylko dane rejestracyjne producentów) ⁴⁷ . [konsensus ekspercki]
1.2.3.7. Do czasu poprawy wiarygodności diagnostycznej nie zaleca się stosowania jakościowych tzw. szybkich testów kasetkowych (immuno chromatograficznych) wykrywających przeciwciała anty-SARS-CoV-2. [konsensus ekspercki]
1.2.3.8. Do oznaczania stężenia/miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 zaleca się odpowiednio walidowane immunochemiczne testy diagnostyczne o wysokiej czułości i swoistości diagnostycznej (technika ELISA w wersji klasycznej oraz modyfikacje tej metody, dedykowane automatycznym analizatorom - chemiluminescencyjnym wykrywającym swoiste przeciwciała anty-SARS-CoV-2 z wykorzystaniem automatycznego systemu detekcji (ponieważ ocena wyłącznie wizualna jest mało obiektywna). Wskazane jest, aby przynajmniej jeden antygen użyty w teście, służący do wykrywania przeciwciał, pochodził z regionu S wirusa Sars-CoV-2. [konsensus ekspercki]
1.2.3.9. Obecność przeciwciał anty-SARS-CoV-2 klasy IgG, w skojarzeniu z ujemnym wynikiem testu molekularnego, może być podstawą do orzeczenia o przebyciu zakażenia i wyleczeniu. [konsensus ekspercki]

Uzasadnienie:

Wartość predykcyjna obecnie dostępnych testów serologicznych oparta jest głównie na danych rejestracyjnych producentów, dlatego brak jest pełnych danych oceniających przydatność kliniczną

testów immunochemicznych do wykrywania przeciwciał anti-SARS-CoV-2 klasy IgM i IgA⁴⁸. Wyniki dostępnych badań naukowych wskazują, że wartość diagnostyczna testów serologicznych jest różna.

Podobnie, szybkie testy immunochromatograficzne (tzw. testy kasetkowe), wykrywające obecność przeciwciał, mają ograniczoną przydatność diagnostyczną we wczesnej fazie zakażenia SARS-CoV-2.

Oznaczanie stężenia/miana przeciwciał anti-SARS-CoV-2 może być wykonywane przez odpowiednio walidowane immunochemiczne testy diagnostyczne o wysokiej czułości i swoistości diagnostycznej (technika ELISA w wersji klasycznej⁴ oraz modyfikacje tej metody, dedykowane automatycznym analizatorom - chemiluminescencja), wykrywające swoiste przeciwciała anti-SARS-CoV-2 z wykorzystaniem automatycznego systemu detekcji (ponieważ ocena wyłącznie wizualna jest mało obiektywna). Wskazane jest, aby przynajmniej jeden antygen użyty w teście, służący do wykrywania przeciwciał, pochodził z regionu S wirusa Sars-CoV-249. Obecność przeciwciał anti-SARS-CoV-2 klasy IgG w skojarzeniu z ujemnym wynikiem testu molekularnego może być podstawą do orzeczenia o przebiegu zakażenia i wyleczeniu.

Interleukina 6. (IL-6)

Zalecenia

- | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.2.3.10. Stężenie IL-6 może być oznaczone szczególnie przed podaniem tocilizumabu, następnie 8-12 godzin po pierwszej dawce, aby ułatwić decyzję o podaniu kolejnej dawki leku. [konsensus ekspercki] |
| 1.2.3.11. IL-6 wraz z D-dimerem mają znaczenie prognostyczne i z tego względu może być oznaczana wcześniej, tj też u pacjentów w stopniu 2 skali MEWS [konsensus ekspercki] |

Uzasadnienie:

Badania przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 sugerują hiperaktywację cytotoksycznych limfocytów T – odpowiedzi humoralnej – z wydzielaniem interleukiny 6 (IL-6) jako jednego z mediatorów odpowiedzi zapalnej. Podwyższona aktywność IL-6 jest mediatorem niewydolności oddechowej, wstrząsu i niewydolności wielonarządowej; wskazuje na występowanie „burzy cytokinowej”.

Badania stężenia IL-6 w surowicy są przydatne jako badania prognostyczne dla ciężkiego przebiegu zakażenia.

Wartość prognostyczną pogorszenia stanu pacjenta ma:

1. IL-6 > 80 pg/ml I/LUB
2. szybkie wzrosty dobowe IL-6, tj. kilkukrotne podwyższenie poziomu IL-6 w ciągu doby,
3. wzrost stężenia d-dimeru,
4. spadek saturacji tlenem hemoglobiny (SaO₂).

Zależność IL-6 w czasie patrz Zhou 2020⁵⁰ (n = 191, *survivors vs. non-survivors*, wykres 2.) i Yuan 2020⁵¹ (n = 94, pacjenci wypisani ze szpitala, *mild vs. moderate vs. severe*, stosowano leczenie przeciwwirusowe, wykres 2.). Test diagnostyczny dot. pogorszenia stanu pacjenta w oparciu o poziom IL-6 i/lub d-dimeru patrz Gao 2020⁵² (n = 43, czułość testu „IL-6 OR d-dimer” 93,3%, swoistość testu

⁴ Raportowane w badaniach wartości czułości i specyficzności dla testów oznaczeń stężenia/mian przeciwciał różnią się w zależności od ocenianych przeciwciał. W badaniu Xiang 2020 wartości czułości i specyficzności testów opartych na metodzie Elisa wykrywających przeciwciała u pacjentów z potwierdzonym zachorowaniem COVID-19 wynosiły dla przeciwciał IgM odpowiednio 77,3% i 100%; dla przeciwciał IgG - 83,3% i 95,0%. U pacjentów z potwierdzonym COVID-19 wartości czułości i specyficzności dla przeciwciał IgM wynosiły odpowiednio 87,5% i 100% oraz dla przeciwciał IgG - 70,8% i 96,6%. Xiang F, Wang X, et.al Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients with COVID-19. Clin Infect Dis. 2020 Apr 19. pii: ciaa461. doi: 10.1093/cid/ciaa461.

„IL-6 AND d-dimer” 96,4%, tab. 5; optymalny poziom odcięcia dla IL-6 24,3 pg/ml, 3.3 *Analysis by ROC*).

1.3. Diagnostyka obrazowa

Diagnostyka obrazowa w COVID-19 obejmuje następujące możliwe metody: badanie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej, tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej oraz ultrasonografia klatki piersiowej i płuc.

RTG klatki piersiowej

Zalecenia
Wskazania
1.3.1. W postaci bezobjawowej lub z łagodnymi objawami ze strony górnych dróg oddechowych (gorączka, kaszel, niewielka duszność) badania obrazowe nie są konieczne. [konsensus ekspertów]
1.3.2. Jeżeli są wskazania kliniczne do oceny płuc (utrzymujący się kaszel i/lub objawy sugerujące zajęcie płuc), można wykonać RTG klatki piersiowej jako badanie pierwszego rzutu. Pomimo nieswoistego obrazu RTG, badanie to – wraz z kompleksową oceną kliniczną – może być pomocne w postawieniu rozpoznania COVID-19. [konsensus ekspertów]
1.3.3. Kontrolne radiogramy klatki piersiowej, zarówno w postaci stabilnej, jak i niestabilnej klinicznie, powinny być ograniczone do minimum i wykonywane jedynie w przypadkach wymagających oceny postępu choroby, w których wynik badania może mieć wpływ na leczenie pacjenta. [konsensus ekspertów]
1.3.4. U chorych w ciężkim stanie, z zespołem ostrej niewydolności oddechowej (<i>acute respiratory distress syndrome</i> ; ARDS), u których są wskazania do oceny płuc, RTG przyłóżkowe jest metodą zalecaną, zwłaszcza u pacjentów wentylowanych mechanicznie. [konsensus ekspertów]
Technika badania
1.3.5. Metodą zalecaną jest RTG klatki piersiowej, wykonane przy użyciu RTG przyłóżkowego. W znacznej większości przypadków jest ono wystarczające do oceny chorego i pozwala uniknąć transportu pacjenta w obrębie szpitala. Najlepiej, jeżeli aparat jezdny znajduje się na oddziale, na którym przebywają chorzy z COVID-19. (konsensus ekspertów)

Uzasadnienie:

W z związku z ryzykiem rozprzestrzeniania się wirusa podczas transportu pacjenta na badania diagnostyczne, *American College of Radiology* zaleca rozważenie stosowania mobilnych/przyłóżkowych aparatów celu minimalizacji ryzyka rozprzestrzeniania się zakażenia. Zastosowanie RTG klatki piersiowej do wczesnego wykrywania choroby płuc może również odgrywać istotną rolę w przypadku ograniczonego dostępu do wiarygodnych testów rRT-PCR⁵³.

Zalecenie sformułowane zostało w oparciu o ocenę niewielu dowodów naukowych w połączeniu z konsensusem multidyscyplinarnego panelu ekspertów.

Tomografia komputerowa klatki piersiowej

Zalecenia
Wskazania
1.3.6. W postaci bezobjawowej lub z łagodnymi objawami ze strony górnych dróg oddechowych (gorączka, kaszel, niewielka duszność) badania obrazowe nie są konieczne. [konsensus ekspercki]
1.3.7. Przed podjęciem decyzji o skierowaniu pacjenta z COVID-19 na badanie TK, należy rozważyć zarówno korzyści, jak i niedogodności tego badania (m.in. transport pacjenta, konieczność zabezpieczenia drogi transportu, dekontaminację aparatu TK, utrudnienie innym chorym dostępu do TK). [konsensus ekspercki]
1.3.8. Jeżeli są wskazania kliniczne do oceny płuc (utrzymujący się kaszel i/lub objawy sugerujące zajęcie płuc), można wykonać TK klatki piersiowej. Obraz TK, mimo braku swoistości, może być – wraz z kompleksową oceną kliniczną – pomocny w postawieniu wstępnego rozpoznania COVID-19. Rozpoznanie ostateczne wymaga pozytywnego wyniku testu rRT-PCR. [konsensus ekspercki]
1.3.9. W wyjątkowych przypadkach (np. bardzo długi okres oczekiwania na wynik testu rRT-PCR, podejrzenie fałszywie ujemnego wyniku rRT-PCR, występowanie objawów klinicznych sugerujących COVID-19 - przypadek prawdopodobny) lekarz prowadzący, wspólnie z lekarzem radiologiem, może rozważyć wykonanie TK, o ile będzie to wpływać na postępowanie z pacjentem. Ostateczne rozpoznanie COVID-19 wymaga potwierdzenia w teście rRT-PCR. [konsensus ekspercki]
1.3.10. W stadium objawowym, bez niewydolności oddychania (MEWS: punktacja <3) oraz w stadium pre-ARDS (MEWS: punktacja 3-4), TK cechuje się wysoką czułością w wykrywaniu zmian śródmiąższowych i ocenie ich dynamiki. Ponadto, TK, wraz z oceną wskaźników wymiany gazowej, ma wartość prognostyczną. [konsensus ekspercki]
1.3.11. U chorych w stanie krytycznym, z zespołem ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), upośledzeniem innych funkcji życiowych (hypotensja, wstrząs, niewydolność wielonarządowa) i wentylowanych mechanicznie, preferowaną metodą obrazowania płuc jest RTG przyłóżkowe. W uzasadnionych przypadkach, wymagających diagnostyki TK, należy zapewnić wentylację chorego za pomocą respiratora transportowego. [konsensus ekspercki]
1.3.12. Badanie TK jest również wskazane u chorych z COVID-19, u których podejrzewa się powikłania w postaci ropniaka lub ropnia płuc, albo współistnienie innych schorzeń, takich jak, zatorowość płuca. [konsensus ekspertów]
Technika badania
1.3.13. Standardowo, TK klatki piersiowej u chorych z podejrzeniem lub z potwierdzonym COVID-19 wykonuje się bez dożylnego podania środka kontrastującego. [konsensus ekspertów]
1.3.14. Zalecaną techniką jest badanie TK wysokiej rozdzielczości (HRCT). [konsensus ekspertów]
1.3.15. Badanie TK wzmocnione środkiem kontrastującym wykonuje się jedynie w przypadku podejrzenia współistnienia innych chorób, np. zatorowości płucnej. [konsensus ekspertów]

Uzasadnienie:

Wytyczne, opracowane przez CDC nie zalecają wykonywania RTG i TK do diagnozowania COVID-19, gdyż dostępne dowody naukowe nie są spójne i jednoznaczne. W związku z powyższym, zalecenia zostały sformułowane w oparciu o krytyczną ocenę zgromadzonych dowodów naukowych w połączeniu z konsensusem multidyscyplinarnego panelu ekspertów.

W początkowym okresie (ok. 2 dni) od zakażenia COVID-19, badanie TK może nie wykazać zmian^{54,55}.

TK cechuje się wysoką czułością w wykrywaniu zmian w płucach, jednak jego swoistość jest niska – obraz taki sam lub podobny jak w COVID-19 dają inne zapalenia płuc, m.in.: zapalenia płuc wywołane przez inne wirusy, pneumocystoza (wywoływana przez *Pneumocystis jiroveci*), kryptogenne organizujące się zapalenie płuc (*cryptogenic organizing pneumonia*; COP), ostre uszkodzenie płuc spowodowane toksycznym działaniem leków, nadwrażliwością lub chorobami autoimmunologicznymi⁵⁶. W badaniu chińskim, obejmującym 1 014 pacjentów w Wuhan, u 97% z pozytywnymi wynikami rRT-PCR, w badaniu TK wykazano zapalenie płuc, co wskazywało na wysoką czułość badania TK⁵⁷. Natomiast inne badanie, obejmujące 104 pacjentów ze statku wycieczkowego, wykazało obecność zmian w miąższu płuc u 61% osób z potwierdzonym za pomocą rRT-PCR COVID-19, u osób objawowych – 79%, bezobjawowych – 54%.⁵⁸ Inne, retrospektywne badanie, wykonane u 81 hospitalizowanych chorych, wskazało, że zapalenie płuc związane z COVID-19 objawia się nieprawidłowościami w TK klatki piersiowej nawet u bezobjawowych pacjentów, a ogniska zmętnień szybko postępują i rozwijają się w ciągu 1–3 tygodni. Autorzy wyciągnęli wnioski, że połączenie obrazowania z oceną kliniczną i wynikami badań laboratoryjnych może ułatwić wczesne rozpoznanie zapalenia płuc COVID-19⁵⁹.

Technika badania jest zależna od posiadanego aparatu i protokołów stosowanych w danym ośrodku.

Badanie ultrasonograficzne (USG) płuc i opłucnej

Ultrasonografia (USG) jest uznaną metodą badania płuc i opłucnej, znajdującą zastosowanie w diagnostyce zarówno ostrych jak i przewlekłych chorób tych narządów^{60,61}, dlatego może być także cennym elementem przyłóżkowej oceny klinicznej u chorych z zapaleniem płuc o etiologii SARS Cov-2^{62,63,64,65,66,67}.

Rola USG w diagnostyce i monitorowaniu chorych z COVID-19

Zalecenie

1.3.16. Ultrasonograficzna ocena płuc i interpretacja obrazów USG wymaga odpowiedniego wykształcenia i doświadczenia. W związku z powyższym, u chorych z COVID-19 USG płuc i opłucnej powinno być wykonywane wyłącznie przez lekarzy posiadających wcześniejsze doświadczenie w technice badania i interpretacji obrazów USG. Nie zaleca się podejmowania prób wykorzystania USG w diagnostyce chorych z COVID-19 przez klinicystów i radiologów nie mających odpowiedniego doświadczenia w USG klatki piersiowej i umiejętności sprawnego przeprowadzenia badania wg uznanych protokołów. [konsensus ekspertów]

1.3.17. Badanie USG płuc i opłucnej może być wykorzystane na różnych etapach opieki nad chorym na COVID-19. Należą do nich:

- a) triage^{68,69,70},
- b) monitorowanie przebiegu choroby i leczenia^{71,72,73}, w tym jako wskazówka pomocna w podejmowaniu decyzji o:

Zalecenie

- stosowaniu *prone position*⁷⁴,
- wartości PEEP⁷⁵.
- podaży płynów i wielkości diurezy⁷⁶.

[umiarkowana siła zalecenia]

Uzasadnienie:

Zapalenie płuc o ciężkim przebiegu w toku COVID-19 prezentuje podobny obraz kliniczny i radiologiczny jak ARDS, a obrazy USG u chorych z ARDS zostały już wcześniej dobrze scharakteryzowane^{77,78,79,80}. Dotychczasowe doświadczenia wskazują, że obserwowane w toku zapalenia płuc COVID-19 zmiany w obrazie ultrasonograficznym są dość charakterystyczne (jednak mało swoiste), a ich rozległość i charakter korelują ze stanem klinicznym chorego^{81,82,83}. Wydaje się, że chorzy z dobrze upowietrzonym miąższem płuca od przodu i niedodmą w grzbietowych obszarach płuc mogą odnieść szczególną korzyść z zastosowania *prone position*⁸⁴. Podobnie, obecność rozszianych linii B może wskazywać na potrzebę zwiększenia PEEP^{85,86}. Zastosowanie USG płuc w ocenie stanu hemodynamicznego, i jako wskaźnik pomocny przy ustalaniu podaży płynów, jest już dobrze udokumentowane^{87,88}.

Zalety badania USG płuc i opłucnej u chorych z COVID-19

Badanie USG płuc i opłucnej jest szybkie, tanie i powtarzalne^{89,90,91}. Może być wykonane przyłóżkowo, zmniejszając tym samym liczbę wykonywanych badań RTG i TK, wymagających transportu chorego do odpowiedniej pracowni^{92,93}. Może być wykonane przez jedną osobę, co zmniejsza liczbę osób narażonych na bezpośredni kontakt z chorym i pozwala na mniejsze zużycie środków ochrony osobistej⁹⁴. Wyniki z różnych przedziałów czasowych mogą być łatwo porównywane.^{95,96}

Ograniczenia badania USG płuc i opłucnej u chorych z COVID-19

Podstawowym ograniczeniem USG w diagnostyce COVID-19 jest mała swoistość stwierdzanych zmian. Podobny do opisanego powyżej obraz, bądź pewne jego elementy, mogą towarzyszyć innym chorobom płuc, m.in. włóknieniu płuc^{97,98}, wirusowym zapaleniom płuc o innej etiologii⁹⁹, obrzękowi płuc¹⁰⁰, bakteryjnemu zapaleniu płuc¹⁰¹. Innym ograniczeniem badania jest brak możliwości uwidocznienia zamian położonych centralnie (przywnękowo)¹⁰².

1.4. Bronchoskopia

Zalecenie

1.4.1. Bronchoskopia, której celem jest pobranie materiałów diagnostycznych (BALF, biopsja szczoteczkowa) może być zastosowana wyłącznie w szczególnych przypadkach i spełnieniu odpowiednich warunków (m.in. inne bezwzględne wskazania do wykonania bronchoskopii, konieczność badań w kierunku innej etiologii zapalenia płuc, pacjent zaintubowany i wentylowany mechanicznie, pełne zabezpieczenie personelu w środki ochrony osobistej [umiarkowana siła zalecenia])

1.4.2. Jeśli wykonuje się diagnostyczną bronchoskopię u chorych z COVID-19, minimalna

objętość płynu pobranego z dolnych dróg oddechowych powinna wynosić 2-3 ml ¹⁰³ . [konsensus ekspertów]
1.4.3. W przypadku dostępności jednorazowych bronchoskopów zaleca się, aby to one były wykorzystywane do wykonania bronchoskopii u chorych z COVID-19 ^{104,105} . [konsensus ekspertów]
1.4.4. Ośrodek wykonujący bronchoskopię u chorych z COVID-19 musi dysponować opracowanymi i sprawdzonymi procedurami dezynfekcji sprzętu i aparatury wielorazowego użytku ^{106,107} . [konsensus ekspertów]

Uzasadnienie:

Ze względu na duże ryzyko transmisji zakażonego aerozolu, a także ryzyko pogłębienia hipoksemii bronchoskopia nie znajduje rutynowego zastosowania w diagnostyce COVID-19.^{108,109,110}

2. LECZENIE

2.1. Farmakoterapia

2.1.1. Analiza leków stosowanych w COVID-19

Komitet Sterujący Zaleceń podjął decyzję o przeprowadzeniu analizy badań pierwotnych nad stosowaniem wybranych leków i środków leczniczych promowanych / wskazywanych jako skutecznie zwalczające COVID-19. W pierwszym etapie prac nad Zaleceniami skoncentrowano się na ograniczonej liczbie tych leków, w dalszych pracach lista ta zostanie poszerzona, a nowe dane naukowe odnośnie już analizowanych zostaną uwzględnione przy korekcie aktualnych zapisów. Badania pierwotne zostały wyszukane i opracowane przez Analityków Agencji.

Uwagi AOTMiT

Analitycy AOTMiT przeprowadzili systematyczne przeszukiwanie baz informacji medycznej w celu odnalezienia wytycznych postępowania terapeutycznego w COVID-19 oraz pierwotnych doniesień naukowych dla zidentyfikowanych leków o potencjale terapeutycznym (wyszukiwanie wykonano w bazach PubMed (przez Medline) oraz EMBASE; ostatnia data aktualizacji: 21 kwietnia 2020 r. W załączeniu zestawiono listę leków będących przedmiotem analizy (Załącznik nr 1).

Poniżej zamieszczono krytyczne oceny badań pierwotnych stanowiących podstawę wnioskowania o efektywności klinicznej analizowanych interwencji terapeutycznych.

Obecnie, stosowanie produktów leczniczych niezarejestrowanych lub stosowanych poza zarejestrowanymi wskazaniami (off-label) do leczenia chorych z COVID-19 powinno odbywać się wyłącznie w szpitalu. Należy uwzględniać możliwe działania niepożądane i podejmować właściwe środki ostrożności. Ponieważ skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa stosowanych leków nie są znane, pacjenci powinni być każdorazowo odpowiednio informowani o niepewnej skuteczności i toksyczności leków oraz, o ile ich stan na to pozwala, wyrażać zgodę na ich przyjmowanie (zgodnie z zasadami przyjętymi w poszczególnych ośrodkach). Możliwe jest stosowanie innych leków o potencjalnym działaniu przeciwwirusowym i sprawdzonym profilu bezpieczeństwa (badanie kliniczne przynajmniej 2 fazy lub eksperyment medyczny z lekiem stosowanym w innym wskazaniu).

Stosowanie leków nie może wpływać niekorzystnie na organizację optymalnej opieki podtrzymującej, która nadal zapewnia najwyższe prawdopodobieństwo korzystnego przebiegu choroby.

2.1.1.1. Heparyny

Zalecenie

Zaleca się rutynowe stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych, w dawkach profilaktycznych u pacjentów z COVID-19 w stanie ciężkim, z uwagi na częste występowanie czynników ryzyka zakrzepicy żył głębokich i zatoru płucnego.

Uzasadnienie:

Profilaktyka, zmniejszająca ryzyko zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem, ma ugruntowaną pozycję w literaturze naukowej oraz szeregu polskich i zagranicznych wytycznych postępowania klinicznego. Pacjenci z ciężką infekcją, zmianami w płucach, gorączkujący, oddychający suchymi gazami, np. tlenem, o ograniczonej mobilności, stanowią grupy zwiększonego ryzyka zakrzepicy. Postępowanie u tych pacjentów jest wyczerpująco opisane w polskich i zagranicznych wytycznych oraz w podstawowych podręcznikach, takich jak Interna Szczeklika.

W odniesieniu specyficznie do pacjentów z COVID-19 *International Society on Thrombosis and Haemostasis* rekomenduje, aby wszyscy pacjenci hospitalizowani z powodu tego schorzenia, w szczególności przebywający na Oddziale Intensywnej Terapii, otrzymali profilaktycznie dawki heparyny drobnocząsteczkowej, chyba że istnieją przeciwwskazania do takiej terapii (krwawienia lub liczba płytek krwi $< 25 \times 10^9/L$)¹¹¹. W przypadku istnienia przeciwwskazań do stosowania heparyn, należy rozważyć stosowanie mechanicznych metod, takich jak przerywany ucisk kończyn dolnych mankietami pneumatycznymi.

Rekomendacje brytyjskie¹¹² również zalecają profilaktykę żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej dla wszystkich pacjentów z wysokiej grupy ryzyka oraz rozważenie prawdopodobieństwa wystąpienia zatorowości płucnej u pacjentów, u których wystąpiło nagle pogorszenie saturacji, niewydolność oddechowa i obniżone ciśnienie krwi.

Rekomenduje się stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych a nie doustnych antykoagulantów, w tym zmianę terapii na heparyny u pacjentów, którzy otrzymywali bezpośrednio doustne antykoagulanty (DOAC) lub antagonistów witaminy K.

Odnosnie do stosowania heparyn w COVID-19 zidentyfikowano 3 badania retrospektywne Tang 2020, Chen Shi 2020 i Zhang 2020. Wyniki dwóch pierwszych zestawiono w tabelach.

Tabela 3. Opis metodyki i wyników badania Tang 2020 – heparyny

Tang 2020 ¹¹³							
Metodyka badania	Populacja / punkt końcowy	Czas obserwacji	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI), wartość p	NNT (95% CI)*	Istotność Kliniczna
Retrospektywna analiza jednośrodkowa (Wuhan, Chiny). Spośród 1786 przyjętych do szpitala, 449 miało ciężki przebieg i spełniało kryteria włączenia. Pacjentów stratyfikowano według punktacji skali SIC (<i>sepsis induced coagulopathy</i>) oraz stężenia D-dimeru. Badanie 1.01. do 13.02.2020, obserwacja 28 dni	N=449 Średnia wieku: 65,1 ± 12,0 lat Mężczyźni: 59,69 % Choroby wsp.: 60,6% Speł. kryteria SIC: 21,6% Kryteria włączenia: pacjenci z COVID-19 w stanie ciężkim tj. tachypnoe ≥30/min; saturacja ≤93% w spoczynku; PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 mmHg. Kryteria wykluczenia: skaza krwotoczna; pobyt w szpitalu < 7 dni; brak parametrów krzepnięcia lub leki przeciwzakrzepowe; wiek <18 lat.		Ni=99 w tym n=94 enoksaparyn a 40-60 mg/dzień • UFH n=5 niefrakcjonowana 10 -15 tyś j./dzień + Przeciwwirusowe i standardowa terapia.	Nk=350 niestosowana lub stosowanie heparyn krótsze niż 7 dni + przeciwwirusowe i standardowa terapia	Aktualna praktyka kliniczna w Polsce. We wszystkich stanach ciężkich, zwłaszcza przy unieruchomieniu, wysokiej gorączce, intensywnej terapii o ile nie ma przeciwwskazań, zwłaszcza krwotocznych stosuje się profilaktykę zylnej choroby zkrzepowo z wykorzystaniem heparyn, zwłaszcza drobnocząsteczkowych.		
Ograniczenia: pacjenci, w grupie kontrolnej mogli stosować heparyny, choć krócej; nie określono terapii standardowej	28-dniowa śmiertelność	28 dni	(30/99) 30,3%	(104/350) 29,7%	bd, p=0,910		
	28-dniowa śmiertelność, pacjenci w skali SIC ≥ 4 (n=97)	28 dni	40,0%	64,2%,	OR= 0,372 (0,154;0,90), p=0,029	5* (3; 10)	Klinicznie istotny punkt końcowy, wynik istotny
	28-dniowa śmiertelność, pacjenci w skali SIC ≤ 4 (n=352)	28 dni	29,0%	22,6%	OR=1,284 (0,700-2,358)	Nd	
	28-dniowa śmiertelność, pacjenci z D-dimer > 6x górna granica normy (n=161)	28 dni	32,8%	52,4%,	OR=0,442 (0,226; 0,865), p=0,017	6* (4;11)	Klinicznie istotny punkt końcowy, IS
Wnioski: Retrospektywne badanie obserwacyjne stosowania heparyn, w tym głównie heparyny drobnocząsteczkowej w od dawki profilaktycznej do połowy dawki u ciężkich pacjentów z infekcją COVID-19. Grupą odniesienia byli pacjenci, którzy nie otrzymywali lub otrzymywali krótko heparyny. Badanie wykazało znamienne statystycznie i istotną klinicznie różnicę w przypadku pacjentów klasyfikowanych w skali SIG powyżej 4 punktów. Badanie wskazuje na istotność używania skali SIG (skala koagulopatii prowokowanej przez sepsę) oraz poziomów dimeru D. Wynik bardzo interesujący wymagają jednak kolejnych badań weryfikujących.							

W publikacji źródłowej dostępne są szczegółowe wyniki uzyskane dla pacjentów stratyfikowanych na różne poziomy D-dimeru.
* - obliczenia własne Agencji; nd - dla nieistotnych statystycznie różnic w zakresie RR nie szacowano wartości parametrów bezwzględnych (NNT/NNH)

Wykres przedstawiający zależność 28-dniowej śmiertelności od punktacji w skali koagulopatii wywołanej przez sepsę SIC oraz od poziomu D-dimeru z publikacji Tang 2020 zamieszczono w aneksie (Załącznik nr 2).

Tabela 4. Opis metodyki i wyników badania Chen Shi 2020 – heparyny

Chen Shi 2020 ¹¹⁴							
Metodyka badania	Populacja / punkt końcowy	Czas obserwacji	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI), wartość p)	NNT (95% CI)	Istotność kliniczna
Retrospektywna analiza, jednoośrodkowa (Wuhan, Chiny). Badanie: 1.02. – 15.03.2020	N=42 Wiek (średnia): 69 lat Mężczyźni: 62 % Kryteria włączenia: zapalenia płuc wywołanego przez SARS-CoV-2 + co najmniej jedno: duszność; tachypnoe ≥ 30 /min; saturacja $\leq 93\%$ w spocz.; PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 mmHg; zmiany w obrazie płuc postępujące o $> 50\%$ w przeciągu 24-48h sklasyfikowane jako ciężkie; wiek ≥ 18 lat; brak wcześniejszych chorób płuc; bez immunosupresji, glikokortykosteroidów. Kryteria wykluczenia: ciężkie choroby układowe lub inne ostre lub przewlekłe choroby zakaźne; niewydolność wątroby, nerek lub wrodzone wady serca; uprzednia terapia heparyną drobnocząst.; choroba psychiczna; stan krytyczny lub przebywający na IT; przeciwwskazania lub alergia na heparyny.		N=21 Dawkowanie: Enoksaparyna 4000 IU 1x dziennie i.h. Nadroparyna 4100 IU 1x dziennie i.h. LMWH 5000 IU 1x dziennie i.h. Leczenie przeciwwirusowe i wspomagające w zależności od pacjenta w tym: - Arbidol - Interferon alfa-2B - Ribavirin - Lopinawir /ritonavir - Leki tradycyjne medycyny chińskiej	N=21 Leczenie przeciwwirusowe i wspomagające w tym: -Arbidol, -Interferon alfa-2B, -Leki tradycyjne medycyny chińskiej	Aktualna praktyka kliniczna w Polsce. We wszystkich stanach ciężkich, zwłaszcza przy unieruchomieniu, wysokiej gorączce, intensywnej terapii o ile nie ma przeciwwskazań, zwłaszcza krwotocznych stosuje się profilaktykę żyłnej choroby zkrzepowo zatorowej z wykorzystaniem heparyn, zwłaszcza heparyn drobnocząsteczkowych		
Ograniczenia: niewielka populacja; jeden ośrodek	Liczba dni do negatywnego wyniku testu na obecność wirusa	Bd	20 (IQW 11-31)	19 (IQW 12-30)	bd, p=0,46	nd	Brak istotnych różnic
	Długość hospitalizacji [dni]	Bd	29 (IQW 17-42)	27 (IQW 24-31)	bd, p=0,41	nd	
<p>Autorzy publikacji przeanalizowali także parametry laboratoryjne związane z rozwojem stanu zapalnego u pacjentów. Odsetek limfocytów wzrósł w grupie stosującej heparynę, co według autorów może sugerować jej potencjalne działanie przeciwzapalne. W porównaniu z grupą kontrolną, w grupie otrzymującej heparyny wzrosła także liczba płytek krwi. Nie zaobserwowano różnic między grupami w odniesieniu do RBC, WBC, %neutrofilów oraz %monocytów. Spośród analizowanych przez autorów cytokin prozapalnych, zaobserwowano spadek stężenia interleukiny 6 w grupie pacjentów, u których podano LMWH. Autorzy badania wskazują, że potencjalne działanie przeciwzapalne heparyn może być więc związane z redukcją poziomu IL-6.</p>							
<p>Wnioski: Retrospektywna analiza małej grupy badanej nie przynosi istotnych dowodów naukowych i nie zmieniająca wskazań do stosowania profilaktycznego heparyn drobnocząsteczkowych dla redukcji ryzyka zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Przynosi sugestie iż być może stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych wpływa korzystnie na obniżony poziom limfocytów i IL-6.</p>							

nd - dla nieistotnych statystycznie różnic w zakresie RR nie szacowano wartości parametrów bezwzględnych (NNT/NNH); NS – różnice nieistotne statystycznie; bd – brak danych

Badanie Zhang 2020 ocenia profil krzepnięcia i stanu kliniczny pacjentów w ciężkim postaci COVID-19 w oddziale intensywnej terapii. Do tej retrospektywnej analizy włączono 7 pacjentów z niedokrwieniem obwodowym i sinicą (acro-ischemii), w krytycznym stanie. Mediana wieku pacjentów wynosiła 59 lat, czworo było płci męskiej. Typowymi objawami u pacjentów były gorączka, kaszel, duszność oraz biegunka. Wszyscy pacjenci mieli cechy niedokrwienia obwodowego wraz z sinicą palców oraz zmiany

skórne w tym martwicę suchą. U większości znacznie podwyższone był poziom D-dimeru oraz FDP (produktów degradacji fibrynogeny). Czas protrombinowy był wydłużony u 4 pacjentów. Poziomy D-dimeru oraz FDP wzrastały wraz z zaostrzeniem choroby COVID-19. U 4 rozpoznano zespół DIC (rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe). 6 pacjentów otrzymało heparynę drobnocząsteczkową, po której poziomy D-dimeru oraz FDP uległ zmniejszeniu, ale nie nastąpiła poprawa ich stanu klinicznego. 5 pacjentów zmarło a mediana czasu od wystąpienia acro-ischemii do śmierci wynosiła 12 dni. Być może wcześniejsze zastosowanie heparyny drobnocząsteczkowej pozwoliłoby uzyskać lepszy ostateczny efekt.

W innej publikacji Zhang i wsp. pt. *Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with COVID-19* opisują trzech pacjentów z ciężkim przebiegiem infekcji koronawirusem, u których przyczyną zaburzeń krzepnięcia okazał się zespół antyfosfolipidowy (APS). Odmienności postępowania leczniczego w tych koagulopatiach sugerują potrzebę kontrolowania czy zaburzenia krzepnięcia nie są związane z wyzwoleniem przez infekcję przeciwciał przeciwko fosfolipidom co generuje silną tendencję do krzepnięcia. W takich przypadkach heparyny drobnocząsteczkowe, stosowane są w dawkach leczniczych (np. enoksaparyna 1mg/kg wagi s.c. 2 razy dziennie). Heparyny odgrywają tutaj dodatkową rolę, nie tylko hamują kaskadę krzepnięcia oddziałując na czynnik Xa i na trombinę, ale także utrudniają działanie przeciwciał na fosfolipidy zmniejszając tym samym stymulację stanu zapalnego i zakrzepicy. Autorzy opisują pacjentów z COVID-19 u których doszło do katastrofalnego zespołu antyfosfolipidowego (CAPS) w którym obserwuje się zakrzepice w małych naczyniach tętniczych (udar mózgu, zatorowość tętnicza, niedokrwienie dystalne kończyn). W APS obok heparyny stosuje się leki przeciw płytkowe (aspiryna 75mg, clopidogrel 75mg czasem łącznie). Jednym z leków o działaniu przeciwzakrzepowym w APS jest hydroksychlorochina (HQC) – jest to o tyle zastanawiające, iż zidentyfikowano wyniki leczenia COVID-19 sugerujące skuteczność HQC (patrz dalej – analiza dotycząca HQC). Powyższe doniesienie oraz obserwacje o częstych zaburzeniach układu krzepnięcia w COVID-19 sugerują pamiętanie o możliwości wystąpienia zespołu antyfosfolipidowego.

Zalecenie

Stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej w COVID-19 nie ogranicza się do profilaktyki przeciwzakrzepowej - w przypadkach wystąpienia zakrzepicy należy stosować dawki lecznicze, a w zespole antyfosfolipidowym dodatkowo także leki przeciw płytkowe, hydroksychlorochinę i statynę.

Przy stosowaniu heparyny drobnocząsteczkowej istnieje zwiększone ryzyko krwawień. Grupą pacjentów, u których należy zachować szczególne środki ostrożności są pacjenci z upośledzeniem czynności nerek (u których należy raczej stosować heparynę niefrakcjonowaną niż heparyny drobnocząsteczkowe), pacjenci o małej masie ciała, otyli oraz w podeszłym wieku.

2.1.1.2. Osocze ozdrowieńców

Zalecenie

Wobec braku potwierdzonych danych o skuteczności, nie zaleca się rutynowego stosowania osocza ozdrowieńców, ograniczając ich użycie do badania klinicznego.

Zidentyfikowano 4 opisy serii przypadków (Duan 2020, Schen 2020, Zhang 2020 oraz Ahn 2020) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa osocza ozdrowieńców w COVID-19 –

Tabela 5. Opis metodyki i wyników badań, w ramach których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo osocza ozdrowieńców

Badanie	Duan 2020 ¹¹⁵	Schen 2020 ¹¹⁶	Zhang 2020 ¹¹⁷	Ahn 2020 ¹¹⁸
Metodyka	Seria przypadków w okresie pomiędzy 23.01.2020 r. a 19.02.2020 r. w trzech chińskich szpitalach	Opis serii przypadków w okresie pomiędzy 20 stycznia a 25 marca 2020 roku	Opis serii przypadków	Opis dwóch przypadków
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> - 10 pacjentów z COVID-19 (potwierdzonym w rRT-PCR) w stanie ciężkim - Kryteria włączenia: wiek \geq 18 lat, niewydolność oddechowa z tachypnoe >30/min lub saturacja $< 93\%$ w spoczynku lub PaO₂ / FIO₂ ≤ 300 mmHg. - Kryteria wykluczenia: alergia na osocze lub składniki (cytrynian sodu), poważne schorzenia ogólne wykluczające możliwość przetoczenia CP. 	<ul style="list-style-type: none"> - 5 pacjentów z potwierdzonym COVID-19 i zespołem ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) Kryteria włączenia: ciężkie, szybko postępujące zapalenie płuc; stałe wysokie poziomy miana wirusa we krwi pomimo leczenia przeciwwirusowego, PAO₂ / FIO₂ < 300 mmHg, mechaniczne wspomaganie oddychania. 	4 pacjentów w stanie krytycznym z potwierdzonym COVID-19; w tym: 3 pacjentów w wieku od 55 do 73 lat oraz 31-letnia pacjentka w ciąży	Pacjent 1: mężczyzna, 71 lat, brak chorób współistniejących; Pacjent 2: kobieta, 67 lat, z nadciśnieniem tętniczym
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> - Jedna dawka 200 ml CP z mianem przeciwciał odpornościowych powyżej 1:640 - CP została zastosowana jako uzupełnienie do najlepszego leczenia wspomagającego i przeciwwirusowego - Dawcy osocza: 10 osób, które przeszły COVID-19 i wyzdrowiały* (krew dawcy została pobrana po 3 tygodniach od wystąpienia choroby i 4 dni po wypisaniu ze szpitala) 	<p>Dwie dawki osocza objętości wynoszącej po 200-250 ml (łącznie każdy pacjent otrzymał 400 ml osocza) ze stężeniem specyficznych przeciwciał mierzonych metodą ELISA większym niż 1:1000.</p> <p>Terapia z wykorzystaniem CP została zastosowana jako uzupełnienie do leczenia przeciwwirusowego i leczenie standardowego.</p> <p>Dawcy osocza:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5 osób w wieku od 18 do 60 lat - U wszystkich dawców uprzednio zdiagnozowano laboratoryjnie potwierdzony COVID-19, a od co najmniej 10 dni byli zdrowi (bezobjawowi). - W czasie oddawania krwi wszystkim przeprowadzono testy na obecność SARS-CoV-2 oraz innych wirusów układu oddechowego, a także na wirus zapalenia wątroby typu B, wirusa zapalenia wątroby typu C, HIV i kiły - Osocze podawane było biorcom natychmiast w tym samym dniu, w którym zostało pobrane - U wszystkich stosowano mechaniczne 	Ze względu na pogorszący się stan kliniczny oraz występujące objawy ostrej niewydolności oddechowej zdecydowano o podaniu osocza ozdrowieńców.	<p>Pacjent 1</p> <p>Po 12 dniach utrzymywania się kaszlu i gorączki przyjęty w poradni - pozytywny wynik testu rRT-PCR na COVID-19</p> <p>Po rozpoczęciu hospitalizacji terapia hydroksychlorochiną 400 mg/dzień.</p> <p>2. dzień hospitalizacji – badanie RTG, łagodne zmiany w dolnym polu prawego płuca – do hydroksychlorochiny dodano lopinawir/ritonavir 400 mg/100 mg 2x dziennie.</p> <p>W 3. dniu ↑ zapotrzebowania na tlen - transfer do szpitala o wyższym poziomie referencyjności</p> <p>Przy przyjęciu: brak subiektywnej duszności przy przepływie tlenu przez kaniulę nosową poniżej 4 l/min, częstość oddechów >30x/min.; badanie RTG – gwałtownie nasilone obustronne nacieki.; badania krwi: liczba białych krwinek (WBC) $3,53 \times 10^3/\mu\text{l}$ z limfopenią $0,4 \times 10^3/\mu\text{l}$; białko C-reaktywne (CPR): 59,7 mg/l; dehydrogenaza mleczanowa (LDH): 814 IU/l; interleukina 6 (IL-6) 101,3 pg/ml.</p> <p>pacjent intubowany, rozpoczęcie mechanicznej wentylacji (zgodnie z wytycznymi postępowania w ARDS).</p> <p>Mimo kontynuowania farmakoterapii gorączka i pogorszenie wyników badań obrazowych. Badania krwi: ↑CRP (172,6 mg/l), ↑IL-6 (208,2 pg/ml).</p> <p>9. dzień - analiza gazometrii krwi tętniczej PaO₂/FiO₂ = 86 (ciężki ARDS), włączenie metyloprednizolonu dożylnie 1 mg/kg m.c./doba 1x dziennie.</p> <p>10. dzień - pobrano 500 ml osocza od ozdrowiałego mężczyzny (21 dni bez COVID-19). Poziom przeciwciał anty-SARS-CoV-2 – stosunek gęstości optycznej (OD) dla IgG = 0,586 (wartość graniczna: 0,22).</p>

Badanie	Duan 2020 ¹¹⁵	Schen 2020 ¹¹⁶	Zhang 2020 ¹¹⁷	Ahn 2020 ¹¹⁸
		wspomaganie oddychania oraz wszyscy otrzymywali leczenie przeciwwirusowe i metyloprednizolon		Osocze podawano w 2 dawkach, w 12-godzinnych odstępach (każda z dawek podawana przez 1 godzinę). Nie zaobserwowano żadnych niepożądanych reakcji po podaniu osocza.
Punkty końcowe i wyniki	<p>- Pierwszorzędowy punkt końcowy: bezpieczeństwo przetaczania CP.</p> <p>- Drugorzędowy punkt końcowy: poprawa objawów klinicznych i parametrów laboratoryjnych w ciągu 3 dni po transfuzji CP.</p> <p>WYNIKI:</p> <p>- Poziom przeciwciał odpornościowych gwałtownie wzrósł do 1:640 w 5 przypadkach, w pozostałych 4 utrzymywał się na wysokim poziomie (1:640). U 1 pacjenta nie oznaczano poziomu przeciwciał.</p> <p>- Wraz ze wzrostem nasycenia oksyhemoglobiny we krwi objawy kliniczne, w szczególności gorączka, kaszel, duszność i ból w klatce piersiowej, uległy znacznej poprawie lub całkowicie zniknęły w ciągu 3 dni.</p> <p>- Część parametrów uległa poprawie w porównaniu do wyników sprzed transfuzji: wzrost liczby limfocytów ($0,65 \times 10^9/l$ vs. $0,76 \times 10^9/l$) i spadek białka C-reaktywnego (55,98 mg/l vs. 18,13 mg/l).</p> <p>- Badania radiologiczne wykazały różny stopień cofania się zmian w płucach w ciągu 7 dni.</p> <p>- Miano wirusa było niewykrywalne po transfuzji u siedmiu pacjentów, u których wcześniej stwierdzono wiramię.</p>	<p>Punkty końcowe:</p> <p>- zmiana temperatury ciała,</p> <p>- ocena niewydolności narządów związanej z sepsą w skali SOFA (zakres 0-24, z wyższymi wynikami wskazującymi na cięższą chorobę)</p> <p>- PAO2 / FIO2</p> <p>- miano wirusa,</p> <p>- miano przeciwciał w surowicy,</p> <p>- wyniki badania biochemicznego krwi,</p> <p>- ARDS,</p> <p>- stosowanie pozaustrojowego utleniania krwi (ECMO) przed i po przetoczeniu osocza.</p> <p>WYNIKI:</p> <p>- W ciągu 3 dni od przetoczenia osocza u 4 pacjentów stwierdzono unormowanie temperatury ciała, niższą ocenę w skali SOFA, w ciągu 12 dni wzrosła wartość PAO2 / FIO2 (zakres: 172–276 przed i 284–366 po transfuzji). Zaobserwowano także spadek miana wirusa SARS-CoV-2, a po 12 dniach od przetoczenia osocza było ono niewykrywalne, jednocześnie wzrósł poziom przeciwciał odpornościowych we krwi.</p> <p>- U 4 pacjentów w 12 dniu po transfuzji ustąpił zespół ostrej niewydolności oddechowej,</p> <p>3 pacjentów w ciągu 2 tygodni od zastosowanego leczenia odstawiono od mechanicznego wspomaganie oddychania.</p> <p>- Spośród 5 pacjentów 3 zostało wypisanych ze szpitala (długość pobytu: 53, 51 i 55 dni),</p>	<p>- U wszystkich pacjentów raportowano poprawę stanu klinicznego.</p> <p>- 3 pacjentów wypisano ze szpitala.</p> <p>- 1 pacjent został przeniesiony z oddziału intensywnej terapii w wyniku uzyskanej poprawy.</p> <p>- Czas do uzyskania negatywnego wyniku testu na obecność wirusa (test rRT-PCR) wynosił od 3 do 27 dni od czasu wykonania pierwszej transfuzji.</p> <p>- Nie obserwowano wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych.</p>	<p>W 11. dniu ↓ gorączki, ↓ zapotrzebowania na tlen; poprawa stanu pacjenta; ↓ CRP i IL-6 do wartości z zakresu referencyjnego (kolejno 5,7 mg/l i <1,5 pg/ml).</p> <p>W 18. dniu PaO2/FiO2 = 300.</p> <p>Ujemny wynik testu na SARS-CoV-2 po 26 dniach.</p> <p>Pacjent 2</p> <p>Objawy: gorączka, bóle mięśni - pozytywny wynik testu rRT-PCR na COVID-19, hospitalizowana następnego dnia.</p> <p>Po rozpoczęciu hospitalizacji terapia hydroksychlorochiną 400 mg/dzień + lopinawir/ritonavir 400 mg/100 mg 2x dziennie + empiryczna antybiotykoterapia</p> <p>↑ zapotrzebowania na tlen; pogarszające się nacieki w dolnym polu lewego płuca – 3. dnia transfer do szpitala o wyższym stopniu referencyjności. saturacja 93% przy przepływie tlenu 4 l/min przez kaniulę nosową przy częstości oddechów 24x/min; wyniki badań krwi: łagodna leukocytoza ($12,67 \times 10^3 / \mu l$) z limfopenią ($0,7 \times 10^3 / \mu l$), ↑CRP, ↑IL-6 i ↑LDH (kolejno: 131,1 mg/l, 474,7 pg/ml, 344 IU/l).</p> <p>Mimo zastosowania tlenoterapii z wysokim przepływem tlenu pogorszenie obustronnych nacieków na płucach oraz niedotlenienie – intubowana w 4. dniu, rozpoczęcie wentylacji mechanicznej; włączenie metyloprednizolonu dożylnie 0,5 mg/kg/doba 1x dziennie.</p> <p>Wysoka gorączka; ↑CRP (314 mg/l), ↑WBC ($21,79 \times 10^3 / \mu l$), limfopenia ($0,5 \times 10^3 / \mu l$), PaO2/FiO2 = 76 (ciężki ARDS). Zdjęcia RTG klatki piersiowej oraz zapotrzebowanie na tlen uległy poprawie po włączeniu steroidów i zastosowaniu ułożenia w pozycji na brzuchu (zgodnie z wytycznymi postępowania w ARDS)</p> <p>6. dzień. - pobrano osocze od ozdrowiałego mężczyzny (18 dni bez COVID-19, OD dla IgG wyniósł 0,532).</p> <p>Osocze podawano tak samo jak w przypadku pierwszego pacjenta. Nie zaobserwowano żadnych niepożądanych reakcji po podaniu osocza. Leukocytoza i limfopenia ustąpiły natychmiast po podaniu osocza.</p> <p>W 9. dniu – RTG: poprawa gęstości obustronnych nacieków, PaO2/FiO2 = 230; CRP i IL-6 - powrót do wartości referencyjnych.</p> <p>Ujemny wynik testu na SARS-CoV-2 po 20 dniach.</p> <p>Pacjentka została z powodzeniem ekstubowana i wypisana ze szpitala 24. dnia.</p>

Badanie	Duan 2020 ¹¹⁵	Schen 2020 ¹¹⁶	Zhang 2020 ¹¹⁷	Ahn 2020 ¹¹⁸
	Nie zaobserwowano poważnych działań niepożądanych.	a 2 jest w stanie stabilnym (37 dni po transfuzji).		
Ograniczenia	<ul style="list-style-type: none"> - Oprócz transfuzji osocza, pacjenci otrzymywali jednocześnie standardowe leczenie - Wszyscy uczestnicy badania stosowali leczenie przeciwwirusowe, przez co w rezultacie nie można wykluczyć możliwości, że środki przeciwwirusowe mogły przyczynić się do wyzdrowienia pacjentów lub zadziałać synergicznie z terapeutycznym działaniem CP. - Niektórzy pacjenci otrzymywali leczenie glikokortykosteroidami, co może zakłócać odpowiedź immunologiczną i opóźniać usuwanie miana wirusa z krwi. - Mediana czasu od wystąpienia objawów do przetoczenia CP wyniosła 16,5 dnia (IQR: 11,0–19,3 dnia). <p>Chociaż kinetyka wirerii podczas historii naturalnej pozostaje niejasna, związek między redukcją RNA SARS-CoV-2 a terapią CP, a także optymalnym stężeniem przeciwciał neutralizujących i harmonogramem leczenia, powinien zostać dokładniej wyjaśniony</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Opis kilku przypadków bez grupy kontrolnej. - Nie jest jasne, czy stan pacjentów uległby poprawie bez transfuzji osocza, gdyż chorzy otrzymywali także inne leczenie (w tym leczenie przeciwwirusowe). - Nie jest możliwe ustalenie czy zaobserwowana poprawa stanu zdrowia jest związana z podaniem osocza czy też z zastosowaną farmakoterapią. - Przetoczenia osocza przeprowadzano w okresie od 10 do 22 dni od przyjęcia do szpitala, aczkolwiek nie ma możliwości stwierdzenia czy czas zastosowania terapii ma wpływ na ostateczne wyniki. - Nie jest wiadome jaki wpływ na śmiertelność ma zastosowane leczenie. 	<ul style="list-style-type: none"> - Opisowy charakter badania, - Mała liczebność próby, - Zróżnicowany przebieg terapii 	<ul style="list-style-type: none"> - Liczba przeciwciał w osoczu podawanym pacjentom nie została wystandaryzowana. - Osocze podawane było wraz z lekami przeciwwirusowymi, sterydami oraz hydroksychlorochiną i antybiotykami, co może wpływać na związek między osoczem a poziomem przeciwciał u pacjenta, zaburzając wyniki.
Wnioski	Badanie pilotażowe dotyczące terapii CP wykazało potencjalny efekt terapeutyczny oraz korzystny profil bezpieczeństwa w leczeniu pacjentów w ciężkim stanie z COVID-19. Jedna dawka CP z wysokim stężeniem neutralizujących przeciwciał może	Autorzy publikacji stwierdzili, że powyższe wyniki mogą sugerować skuteczność przetoczeń krwi w leczeniu COVID-19 z ARDS, aczkolwiek ograniczona wielkość próby i projekt badania wykluczają ostateczne stwierdzenie skuteczności analizowanego leczenia, w związku z czym	Osocze może być skuteczne w leczeniu ciężkich przypadków COVID-19, ale wymaga dalszych badań.	Autorzy wskazują, że opisane przypadki mogą sugerować traktowanie osocza pobranego od pacjentów wyzdrowiałych z COVID-19, jako dodatkowej opcji leczenia, niepowodującej poważnych działań niepożądanych. Wskazują także, że w przypadku stosowania z ogólnoustrojowymi kortykosteroidami, można spodziewać się możliwości zmniejszenia nadmiernej odpowiedzi zapalnej powodowanej przez kortykosteroidy, przy równoczesnym zmniejszeniu miana wirusa przez

Badanie	Duan 2020 ¹¹⁵	Schen 2020 ¹¹⁶	Zhang 2020 ¹¹⁷	Ahn 2020 ¹¹⁸
	<p>szybko zmniejszyć miano wirusa i poprawić parametry kliniczne. Optymalna dawka osocza oraz odpowiedni moment na jej podanie (czas od wystąpienia pierwszych objawów), a także korzyści kliniczne terapii CP, wymagają dalszych badań w większych, kontrolowanych próbach.</p>	<p>wymagane jest przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych w celu pełnej oceny działania terapii.</p>		<p>osocze. Podkreślają jednak, że konieczne są dalsze dobrze zaprojektowane badania w celu wykazania skuteczności i bezpieczeństwa transfuzji osocza u pacjentów z COVID-19, bowiem wyniki obecnie dostępnych dowodów nie są reprezentatywne dla całej populacji docelowej.</p>

**Powrót do zdrowia zdefiniowano jako: temperatura ciała mieszcząca się w granicach normy od ponad 3 dni, ustąpienie objawów ze strony dróg oddechowych oraz dwa, następujące po sobie negatywne wyniki SARS-CoV-2 wykonywane z próbki płwociny w teście rRT-PCR (jednodniowy interwał próbkowania)*

2.1.1.3. Tocilizumab

Zalecenie

Wobec braku potwierdzonych danych o skuteczności, nie zaleca się rutynowego stosowania tocilizumabu, ograniczając ich użycie do badania klinicznego.

Uzasadnienie:

Lek jest przeciwciałem monoklonalnym, inhibitorem receptora interleukiny 6 (IL-6), której wysokie stężenie stwierdza się w przebiegu m.in. wielu chorób zapalnych¹¹⁹.

Obecnie wiele publikacji donosi o tzw. burzy cytokinowej, z udziałem IL 6, w przebiegu COVID-19, szczególnie u pacjentów w stanie ciężkim i krytycznym (Chen 2020 , Huang 2020). W retrospektywnym badaniu Zhou 2020 przeprowadzonym w Wuhan (Chiny) między 29.12.2019 r. a 31.01.2020 r.,

z udziałem 191 hospitalizowanych chorych na COVID-19, w grupie osób, które ostatecznie zmarły (n=54) od początku przeprowadzania badań laboratoryjnych krwi, do zgonu (tj. w dniach 4., 7., 10., 13., 16. i 19.) stwierdzano wysokie i wzrastające w czasie stężenia IL 6. Nie obserwowano tego u osób, które ostatecznie przeżyły (n=137). Różnice w stężeniu IL-6 między osobami, które zmarły a tymi, które przeżyły, były istotne statystycznie w każdym punkcie czasowym pomiaru, poza pierwszym (tj. dniem 4) (Zhou 2020).

W ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano jak dotąd ukończonych, opublikowanych badań randomizowanych dla tocilizumabu w COVID-19 a jedynie opisy serii przypadków.

Zidentyfikowano także próbę kliniczną Luo 2020¹²⁰ i badanie retrospektywne Xu 2020. W ramach badania Luo 2020 podano lek 15 chorym w tym w stanie umiarkowanym (2), ciężkim (6) i krytycznym (7).

U jednej osoby nastąpiła poprawa, u 9 stabilizacja choroby, stan 2 uległ pogorszeniu, a 3 zmarło.

Praca Xu 2020 stanowi opis serii 21 przypadków pacjentów z Chin z COVID-19, w stanie ciężkim lub krytycznym, którym podano tocilizumab jako dodatkową terapię, poza stosowaną rutynowo. W ciągu kilku dni wysokość temperatury u pacjentów wróciła do normy, a wszystkie inne objawy choroby ustąpiły. Nie zaobserwowano poważnych zdarzeń niepożądanych. Dziewiętnastu pacjentów zostało wypisanych ze szpitala średnio po 13,5 dniach (Xu 2020)¹²¹.

Środki ostrożności:

Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu leczenia tocilizumabem u pacjentów z nawracającymi infekcjami w wywiadzie lub przewlekłymi zakażeniami lub z chorobami współistniejącymi (np. zapalenie uchyłków jelita, cukrzyca i śródmiąższowa choroba płuc), które mogą predysponować do zakażeń.

U pacjentów stosujących tocilizumab obserwowano m.in. ciężkie reakcje nadwrażliwości, pozostające w związku z wlewem leku oraz zwiększenie aktywności aminotransferaz, w tym przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby wywołanego przez lek, w tym ostrą niewydolność wątroby, zapalenie wątroby i żółtaczkę.

W trakcie leczenia biologicznego chorych na RZS zgłaszano przypadki reaktywacji zakażenia wirusowego (np. WZW typu B).

Należy zachować ostrożność, rozważając rozpoczęcie leczenia tocilizumabem u pacjentów z obniżoną liczbą płytek krwi.

Lekarze powinni być szczególnie wyczuleni na objawy mogące wskazywać na nowopowstałe ośrodkowe zaburzenia demielinizacyjne (ChPL Roactemra¹²²).

Tabela 6. Opis metodyki i wyników badania Luo 2020 i Xu 2020 – tocilizumab

Badanie	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe i wyniki	Ograniczenia	Wnioski
<p>Luo 2020¹²³ – badanie retrospektywne na próbie 15 pacjentów leczonych w okresie pomiędzy 27.01.2020 r. a 05.03.2020 r. w jednym chińskim szpitalu</p>	<ul style="list-style-type: none"> 15 pacjentów w tym 12 mężczyzn i 3 kobiety ; mediana wieku 73 lata (62-80), populacja podzielona na chorych z łagodnymi objawami 2 osoby, chorych z umiarkowanymi objawami 6 osób i krytycznie chorych 7 osób. 10 osób miało co najmniej jedną chorobę współistniejącą. 	<ul style="list-style-type: none"> Jedna dawka tocilizumabu od 80-600 mg 8 pacjentów otrzymało tocilizumab w skojarzeniu z metyloprednizolonem 5 osób otrzymało 2 lub więcej dawek tocilizumabu 	<ul style="list-style-type: none"> Poziom CRP oraz IL-6 <p>WYNIKI:</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku 4 krytycznie chorych, którzy otrzymali jedną dawkę tocilizumabu, 3 zmarło a poziom CRP u pozostałego pacjenta nie powrócił do normalnego zakresu podczas tygodniowej obserwacji. U pozostałych 11 pacjentów poziomy CRP znajdowały się w normalnym zakresie lub blisko niego w czasie obserwacji. Poziomy IL-6 przed podaniem tocilizumabu wynosił od 16,4 do 627,1 pg/ml. Po rozpoczęciu leczenia poziom IL-6 w surowicy u 10 (66,7%) pacjentów miał tendencję do gwałtownego wzrostu a następnie obniżenia. Jeden pacjent wykazał utrzymujący się spadek IL-6 po podaniu tocilizumabu w połączeniu z metyloprednizolonem 	<ul style="list-style-type: none"> Oprócz TOC 8 pacjentów otrzymywało jednocześnie metyloprednizolon 5 pacjentów otrzymało więcej niż jedno podanie tocilizumabu 	<ul style="list-style-type: none"> Poziom IL-6 ma tendencję do dalszego zwiększania, a następnie obniżania u większości pacjentów po rozpoczęciu terapii tocilizumabem. Tocilizumab wydaje się być skuteczną opcją leczenia u pacjentów z COVID-19 z ryzykiem burzy cytokinowej. Krytycznie chorym pacjentom z podwyższonym poziomem IL-6 zaleca się powtarzaną dawkę TCZ.
<p>Xu 2020¹²⁴ badanie retrospektywne na próbie 21 pacjentów leczonych w okresie pomiędzy 05.02.2020 r. a 14.02.2020 r. w dwóch chińskich szpitalach</p>	<ul style="list-style-type: none"> 21 pacjentów w tym 18 mężczyzn i 3 kobiety Średni wiek 56,8 ± 16,5 lat, od 25 do 88 lat. Stan 17 pacjentów (81,0%) oceniono jako ciężki, a 4 (19,0%) jako krytyczny. Stan jako ciężki oceniono gdy spełniony został którykolwiek z następujących warunków: (1) częstość oddechów ≥30 oddechów / min; (2) SpO2 ≤93% podczas wdychania powietrza w pomieszczeniu; (3) PaO2 / FiO2 ≤300 mmHg. Stan jako krytyczny oceniony gdy Krytyczny przypadek został zdiagnozowany, jeśli spełniony został warunek (1) niewydolności oddechowej wymagającej wentylacji mechanicznej; (2) wstrząs; (3) w połączeniu z niewydolnością innych narządów, kwalifikującą do przyjęcia na OIOM. 	<ul style="list-style-type: none"> Jedna dawka tocilizumabu 3 pacjentów otrzymało tocilizumab dwukrotnie 	<p>WYNIKI</p> <ul style="list-style-type: none"> Pierwszego dnia po podaniu tocilizumabu spadek temperatury ciała do wartości fizjologicznych Złagodzenie objawów klinicznych w kolejnych dniach Jeden pacjent nie wymagał dalszej terapii tlenowej. Piątego dnia po leczeniu tylko u dwóch pacjentów (2/19, 10,5%) stwierdzono nieprawidłową wartość liczby białych krwinek średnio 5,25 ± 2,11 × 10⁹ / l. Odsetek limfocytów u 10 pacjentów (10/19, 52,6%) powrócił do normy (średnio 22,62 ± 13,48%). CRP powróciło do normy u 84,2% pacjentów (16/19, średnio 2,72 ± 3,60 mg / l) po leczeniu piątego dnia Dziewiętnastu pacjentów (90,5%) zostało wypisanych ze szpitala w tym dwóch których stano oceniono jako krytyczny w chwili włączenia do badania Średni czas hospitalizacji wynosił 13,5 ± 3,1 po leczeniu tocilizumabem. 	<ul style="list-style-type: none"> 3 pacjentów otrzymywało więcej niż jedno podanie tocilizumabu Brak grupy kontrolnej 	<ul style="list-style-type: none"> Tocilizumab skutecznie łagodzi objawy kliniczne i hamuje pogorszenie stanu pacjentów z COVID-19.

2.1.1.4. Chlorochina / hydroksychlorochina

Zalecenie

Wobec braku potwierdzonych danych o skuteczności, nie zaleca się rutynowego stosowania hydroksychlorochiny / chlorochiny, ograniczając ich użycie do badania klinicznego.

Uzasadnienie:

Zidentyfikowano jedno badanie RCT porównujące skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo chlorochiny (CQ) z lopinawirem/ritonawirem (L/R) w COVID-19 oraz jedno badanie RCT porównujące dwa schematy dawkowania chlorochiny w COVID-19 – Borba 2020 (Tabela 7).

Zidentyfikowano 2 RCT, jedno zaślepione – Chen_Z 2020¹²⁵ oraz jedno otwarte – Chen_J 2020¹²⁶), dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa hydroksychlorochiny w terapii COVID-19. Odnaleziono ponadto retrospektywne, porównawcze badanie obserwacyjne z dopasowaną grupą kontrolną Mahévas 2020¹²⁷ porównujące hydroksychlorochinę do standardowej terapii, badanie bez randomizacji Gautret 2020a¹²⁸, w którym część pacjentów biorących hydroksychlorochinę otrzymywała azytromycynę jako profilaktykę nadkażeń bakteryjnych oraz obserwacyjne badanie efektywności klinicznej hydroksychlorochiny w połączeniu z azytromycyną (Gautret 2020b¹²⁹) oraz opis serii 11 przypadków – Molina 2020¹³⁰, u których zastosowano terapię hydroksychlorochiną w skojarzeniu z azytromycyną według schematu dawkowania stosowanego w Gautret 2020a. Wyniki tych badań przedstawiono przy omawianiu azytromycyny.

Środki ostrożności:

Należy zachować ostrożność u pacjentów z wyjściowo wydłużonym odstępem QT lub/i przyjmujących inne leki wydłużające odstęp QT. Zaleca się wykonanie wyjściowego EKG lub monitorowanie telemetryczne, w celu oceny QT u pacjentów w wieku > 50 lat, z wcześniejszą lub aktualną historią chorób serca lub z innymi czynnikami, które mogą wydłużyć QT. Jeśli, zdaniem lekarza prowadzącego, korzyści z zastosowania hydroksychlorochiny przewyższają ryzyko u pacjentów z przedłużonym odstępem QT lub stosujących inne leki przedłużające odstęp QT, należy ponownie ocenić odstęp QT za pomocą EKG lub teledetrii około 3. dnia podawania hydroksychlorochiny. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, należy się skonsultować z farmakologiem klinicznym. Pacjenci niskiego ryzyka nie wymagają wyjściowego EKG lub ciągłego monitorowania, chyba że zespół lekarski postanowi inaczej. Inne ryzyka, związane ze stosowaniem tych leków obejmują między innymi: zaburzenia rytmu, uszkodzenie mięśnia sercowego, supresję szpiku kostnego i hipoglikemię, więc należy monitorować pacjentów pod kątem tych działań niepożądanych. Chlorochina może rzadko wywoływać zaburzenia neurologiczne (obniża próg drgawkowy) i psychozy, na co należy zwrócić szczególną uwagę u chorych poddawanych izolacji.^{131,132}

Tabela 7. Opis metodyki i wyników badania Huang 2020 - chlorochina

Metodyka	Populacja / punkt końcowy	Czas obserwacji	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI)	NNT / NNH (95% CI)	Istotność kliniczna
Huang 2020¹³³							
RCT, jedno-ośrodkowe, Badanie od 27.01. do 15.02. 2020	N=22 wiek: 44,0 (36,5-57,5); kobiety 40,9%); CQ: 70% vs L/R: 50%; Ciężkie przypadki, CQ: 30% vs L/R: 41,67%; Dni od zachorowania do leczenia: 5,5 (3,0-7,0); CQ: 2,5 vs L/R: 6,5 Pacjenci z potwierdzoną przez rRT-PCR infekcją SARS-CoV-2 w wieku ≥ 18 r.ż.		Ni=10 Chlorochina (CQ) 500 mg doustnie 2x dziennie, przez 10 dni	Nk=12 Lopinawir/Ritonawir (L/R) 400/100 mg doustnie 2x dziennie, przez 10 dni	Standardowa praktyka kliniczna - brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19.		
Ograniczenia: mała liczebność; różnica wieku grup; różny okres od zachorowania; brak opisu randomizacji; wyniki z <i>uncorrected manuscript</i>	Negatywny wynik rRT-PCR na COVID-19 RNA	Dzień 7	7/10 (70%)	7/12 (58,33%)	RR = 1,2 (95% CI: 0,60; 2,40)	nd	Surogat NS
		Dzień 10	9/10 (90%)	9/12 (75%)	RR = 1,20 (95% CI: 0,84; 2,00)	nd	
		Dzień 14	10/10 (100%)	11/12 (91,67%)	RR = 1,09 (95% CI: 1; 1,33)	nd	
	Poprawa w obrazie tomografii komputerowej	Dzień 10	2/10 (20%)	1/12 (8,33%)	RR = 2,4 (95% CI: 0,14; 12,32)	nd	Surogat NS
		Dzień 14	10/10 (100%)	9/12 (75%)	RR = 1,33 (95% CI: 1,00; 2,00)	nd	
	Wypisani ze szpitala	Dzień 14	10/10 (100%)	6/12 (50%)	RR = 2 (95% CI: 1,33; 4,00)	2 (1,3; 4,6)*	Surogat Nieznacznie na rzecz CQ
	Poprawa kliniczna w 10 dniu	-	8/10 (80%)	7/12 (58,33%)	RR = 1,37 (95% CI: 0,80; 2,80)	nd	Surogat NS
	Zdarzenia niepożądane ogółem	Okres leczenia: 10 dni	9/10 (90%)	10/12 (83,33%)	RR = 1,08 (95% CI: 0,78; 1,5)*	nd	NS
Analiza wskazuje na brak IS różnic w zakresie następujących zdarzeń niepożądanych: wymioty, ból brzucha nudności, biegunka, zawroty głowy, ból głowy, psychoza, wysypka lub swędzenie, kaszel, duszność (spłycenie oddechu)							
<p>Wnioski: W badaniu porównywano wyniki dwóch terapii, z których obie nie posiadały wcześniejszych dowodów na skuteczność w zakażeniu COVID-19, a więc nie zastosowano właściwej kontroli, którą w tym przypadku byłoby leczenie objawowe. Badanie nie wykazało przewagi chlorochiny nad lopinawir/ritonawirem ani odwrotnie. Nie wiadomo jednak, czy którakolwiek z tych terapii jest skuteczna, ani która terapia dla której była kontrolą. Do oceny użyto punktów końcowych o charakterze surogatów, nie mających w schorzeniu obarczonym istotnym zagrożeniem śmiertelnością istotnego klinicznego znaczenia. Z uwagi na bardzo małą liczebność badanych oraz problemy metodologiczne wynik jest bardzo niepewny.</p>							

Metodyka	Populacja / punkt końcowy	Czas obserwacji	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI)	NNT / NNH (95% CI)	Istotność kliniczna
Borba 2020¹³⁴							
RCT z podwójnie ślepią próbą, faza IIb, jednośrodkowe; Badanie rozpoczęte 23 marca 2020	N= 81 Średni wiek (SD): 54,7 (13,7) vs 51,1 (13,9) p=0,02; Kobiety (20/81, 24,7%); CQhd: 25 % (10/40) vs CQld: 24,4% (10/41); Ciężkie przypadki, CQ: 30% vs L/R: 41,67%; Terapia tlenowa w momencie przyjęcia: 72/81 (88.9%); CQhd: 36/41 (87.8%) vs CQld 36/40 (90%) Mediana dni od wystąpienia objawów do przyjęcia hospitalizacji (IQR): 7 (4,9); CQhd: 7 (5,10) vs CQld 6.5 (4,9) Potwierdzone zakażenia SARS-COV-2: 62/81 (75,3%); CQhd: 31/41 (75,6%) vs CQld 31/40 (77,5%) Kliniczno-epidemiologiczne podejrzenie SARS-CoV-2: 19/81 (23,5%); CQhd: 31/41 (24,4%) vs CQld 31/40 (22,5%)		Wysoka dawka (hd) CQ 600mg CQ (4x150mg, 2x dziennie przez 10 dni, dawka całkowita dawka 12g); Nhd=41 Nie wszyscy pacjenci ukończyli badanie do 13. dnia	Niska dawka (ld) CQ 450mg CQ (3x150mg + PLB) 2x dziennie w D0, 3x150mg + PLB, następnie 4x placebo od D1 do D4, 4x PLB 2x dziennie przez D5-D9, dawka całkowita 2,7g Nld=40 Nie wszyscy pacjenci ukończyli badanie do 13. dnia	Standardowa praktyka kliniczna - brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19.		
Ograniczenia: mała liczebność próby; wymagana wielkość próby N=440; różnica wieku pacjentów w grupach – w grupie leczonej wyższą dawką CQ włączono starszych pacjentów; różny okres od zachorowania; w ramieniu wyższej dawki CQ więcej pacjentów z chorobą serca w wywiadzie; - brak opisu	Hospitalizowani pacjenci w wieku ≥18 lat, z częstością oddechów > 24 rpm //ALBO z częstością akcji serca > 125 bpm (bez gorączki) //ALBO obwodowe SpO2 <90% //ALBO uwzględniono wstrząs (zdefiniowany jako średnie ciśnienie tętnicze niższe niż 65 mmHg, z potrzebą stosowania leków wazopresyjnych lub skąpomoczu lub niższego poziomu świadomości). Włączenie do badania przed potwierdzeniem laboratoryjnym COVID-19.		Zgodnie z protokołem wszyscy pacjenci spełniający takie same kryteria włączenia do badania - ARDS otrzymywali dożylnie ceftriakson (1g 2x przez 7 dni) z azytromycyną (500mg 1x przez 5 dni), zaczynając od dnia 0. Oseltamivir (75 mg 2x przez 5 dni) był dodatkowo w przypadkach podejrzenia zakażenia wirusem grypy				
	Zgon w ciągu 13 dni	13 dni	16/41 (39%)	6/40 (15%)	RR = 2,6 (95% CI: 1,13; 5,97)*	NNH = 5 (2,3 to 18,4)*	-
	Zmniejszenie poziomu hemoglobiny [^] , %		7/24 (19,2%)	4/18 (22,2%)	RR = 1,31 (95% CI: 0,45; 3,81)	nd	-
	Wzrost poziomu kreatyniny ^{^^} , %		9/23 (39,1%)	7/15 (46,7%)	RR = 0,84 (95% CI: 0,40; 1,76)	nd	-
	Wzrost poziomu fosfokinazy		7/14 (50,0%)	6/19 (31,6%)	RR = 1,58 (95% CI: 0,68; 3,68)	nd	-
	Wzrost poziomu CKMB		7/13 (53,8%)	3/13 (23,1%)	RR = 2,33 (95% CI: 0,77; 7,10)	nd	-
	QTcF>50ms ^{^^^} , %		7/37 (18,9%)	4/36 (11,1%)	RR = 1,7(95% CI: 0,54; 5,32)	nd	-

Metodyka	Populacja / punkt końcowy	Czas obserwacji	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI)	NNT / NNH (95% CI)	Istotność kliniczna
randomizacji; - wyniki wstępne; - typ artykułu preprint.	Częstoskurcz komorowy, %		2/37 (5,4%)	1/36 (2,7%)	RR = 1,95(95% CI: 0,18; 20,53)	nd	-

nd - dla nieistotnych statystycznie różnic w zakresie RR nie szacowano wartości parametrów bezwzględnych (NNT/NNH); NS – różnice nieistotne statystycznie; CKMB – kinaza kreatynowa izoenzym MB; * - obliczenia własne Agencji; **oszacowania pochodzą bezpośrednio z badania; ^ przedstawiono wyniki zmniejszonego poziomu hemoglobiny o więcej niż 3 g/dL lub o 30% od wartości wyjściowej; ^^wzrost o 30% lub więcej; ^^poważnymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowanym leczeniem był wydłużenie odcinka QT skorygowane o częstość akcji serca zgodnie ze wzorem Fredricia (QTcF);

Tabela 8. Opis metodyki i wyników badań w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa hydroksychlorochiny w COVID-19

Metodyka	Populacja / punkt końcowy	Czas obserwacji	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI)	NNT (95% CI)	Istotność kliniczna
Chen_Z 2020¹²⁵							
RCT, podwójnie zaślepienie, jedno-ośrodkowe; Badanie od 04.02.2020 do 28.02.2020 r.	N = 62 pacjentów Średnia wieku: 44,7 (15,3) lat Płeć: 46,8% (29/62)-mężczyźni, 53,2% (33/62)-kobiety		n=31 Hydroksychlorochina (HCQ) 200 mg 2 razy na dzień, przez 5 dni + Terapia standardowa	n=31 Placebo + Terapia standardowa (tlenoterapia, środki przeciwwirusowe, przeciwbakteryjne, immunoglobuliny, z lub bez kortykosteroidów)	Standardowa praktyka kliniczna w Polsce - brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19.		
	Hospitalizowani dorośli (≥18 r. ż.) z pozytywnym wynikiem rRT-PCR, z zapaleniem płuc w CT klatki piersiowej, z SaO ₂ /SPO ₂ >93% lub PaO ₂ /FIO ₂ >300 mmHg, wyrażający zgodę się na losowy przydział terapii i nieuczestniczący w innym badaniu	Średni czas do normalizacji temperatury ciała (SD)	5 dni	2,2 (0,4) dni	3,2 (1,3) dni	p= 0,0008	bd
Ograniczenia badania: - niska liczebność próby; - niespójne kryteria włączenia/wykluczenia między raportem a protokołem badania w zakresie porównywanych ramion i liczebności wyłączonych do nich grup, analizowanych punktach końcowych, wieku pacjentów kwalifikujących się do badania – ryzyko błędów selekcji pacjentów; - stosowanie w ramach terapii standardowej m.in. terapii p/wirusowej i p.bakteryjnych (brak informacji jaki odsetek pacjentów przyjmował jakie środki p/wirusowe); - publikacja typu preprint	Średni czas do ustąpienia kaszlu (SD)	5 dni	2,0 (0,2) dni	3,1 (1,5) dni	p=0,0016	bd	
	Progresja do ciężkiej postaci choroby	5 dni	0/31 (0%)	4/31 (12,9%)	RR = 0,11 (95% CI: 0,01; 1,98); p=0,135	NNT= 8 (4,0 – 90,7)	Tendencja do przewagi HCQ, różnica nieznamienista, mała liczba zdarzeń
	Poprawa w zapaleniu płuc w badaniu CT	6. dzień	25/31 (80,6%)	17/31 (54,8%)	RR = 1,47 (95% CI: 1,02; 2,11); p = 0,037	NNT= 4 (2,1 – 29,1)	Surogat; Znamienna przewaga HCQ
	Umiarkowana poprawa w zapaleniu płuc w badaniu CT		6/31 (19,4%)	12/31 (38,7 %)	RR = 0,5 (95% CI: 0,21; 1,16); p = 0,108	nd	Surogat; Tendencja do różnicy dwukrotnej na rzecz kontroli małą liczebność zdarzeń
	Znacząca poprawa zapalenia płuc w badaniu CT		19/31 (61,3%)	5/31 (16,1%)	RR = 3,8 (95% CI: 1,62; 8,89); p = 0,002	NNT= 3 (1,5 – 4,2)	Surogat; Znamienna przewaga HCQ
	Zdarzenia niepożądane ogółem	5 dni	2/31 (6,4 %) o łagodnym nasileniu	0/31 (0%)	RR = 5 (95% CI: 0,25; 100,08); p=0,292	nd	Różnice nieistotne
Wnioski: Próba kliniczna oceny HCQ względem placebo wykazała skrócenie czasu do normalizacji temperatury i ustąpienia kaszlu oraz większą poprawę obrazu radiologicznego w grupie leczonej							

Metodyka	Populacja / punkt końcowy	Czas obserwacji	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI)	NNT (95% CI)	Istotność kliniczna
HCQ. Badanie o małej liczebności z krótkim okresem obserwacji i brakiem istotnych klinicznie punktów końcowych.							
Chen_J 2020¹²⁶							
RCT, niezaślepienie, jednośrodkowe; Analiza danych w 0, 3, 5, 7 dniu od włączenia do badania. Badanie od 06.02.2020 do 25.02.2020 r.	N = 30 Średnia wieku: 50,5±3,8 lat w grupie HCQ i 46,7±3,6 lat w kontrolnej; Mężczyźni 60,0% w HCQ i 80,0% w kontrolnej		n=15 Hydroksychlorochina 400 mg na dzień przez 5 dni + terapia standardowa	n=15 terapia standardowa (leczenie objawowe, nebulizacja, tlenoterapia, leki przeciwwirusowe: IFN- α , lopinawir / rytonawir, ew. przeciwbakteryjne	Standardowe postępowanie kliniczne w Polsce - brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19		
	Hospitalizowani dorośli (≥ 18 r. \dot{z} .) ze zdiagnozowanym zapaleniem płuc spowodowanym 2019-nCoV	14 dni					
Ograniczenia badania - mała liczebność - stosowanie w ramach terapii standardowej środków przeciwwirusowych (wszyscy pacjenci otrzymywali IFN- α w nebulizacji, 12 (80,0%) w grupie badanej i 10 (66,7%) w grupie kontrolnej otrzymało Abidor (umifenowir); 2 (13,3%) podano lopinawir/rytonawir - publikacja w języku chińskim.	Brak obecności wirusa w wymazie z gardła, płwocinie, wydzielinie z dolnych dróg oddechowych	W 7 dniu od włączenia leczenia	13/15 (86,4%)	14/15 (93,3%)	RR = 0,93 (95% CI: 0,73; 1,18); p = 0,545)	nd	Surogat; Obie grupy w zdecydowanej większości nie wykazały obecności wirusa w 7 dobie; brak istotnej różnicy
	Odsetek śmiertelności	14 dni	bd.	bd.	-	-	Kluczowy, istotny punkt końcowy; brak danych
	Mediana czasu do ujemnego wyniku na obecność wirusa	14 dni	4 (1-9) dni	2 (1-4) dni	-	-	Dłuższy czas do ujemnego wyniku w grupie HCQ
	Mediana czasu do normalizacji temperatury	14 dni	1 (0-2) dni	1 (0-3) dni	-	-	Surogat; Brak istotnych różnic
	Radiologiczna progresja w CT	14 dni	5/15 (33,3%)	7/15 (46,7%)	RR = 0,71 (95% CI: 0,29; 1,75); p = 0,462	nd	Surogat; Brak istotnych różnic
	Odsetek pacjentów z krytycznym przebiegiem choroby w okresie 2 tygodni od randomizacji	14 dni	1/15 (6,66%)	0/15 (0%)	RR = 3 (95% CI: 0,13; 68,26); p = 0,491	nd	Brak istotnych różnic
	Działania niepożądane wg CTCAE v5.0	14 dni	4/15 (26,7%)	3/15 (20%)	RR = 1,33 (95% CI: 0,36; 4,97); p = 0,668	nd	Brak istotnych różnic
Wnioski: Badanie o małej liczebności grup, surogatowe punkty końcowe , nie wykazało istotnych różnic – badanie ujemne dla HCQ							

Metodyka	Populacja / punkt końcowy	Czas obserwacji	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI)	NNT (95% CI)	Istotność kliniczna
Mahévas 2020¹²⁷							
Wieloośrodkowe retrospektywne, porównawcze badanie obserwacyjne z dopasowaną grupą kontrolną; dane zbiorano z 4 francuskich szpitali;	N=181 (n1 = 84 vs n2 = 94) Mediana wieku: 60 lat (IQR: 52 do 68 lat) (HCQ: 59 (IQR: 48-67) vs : 62 (IQR: 53-68)); Mężczyźni: 71,1% (78,3% vs 64,9%); Mediana czasu od wystąpienia objawów do przyjęcia do szpitala: 7 dni (IQR: 5 do 10 dni), (8 dni (IQR: 6-10) vs 7 dni (IQR: 4-10); Pacjenci z zajęciem > 50% płuc, skan CT: 16,9% (21,9% vs 12,1%).	Okres hospitalizacji lub 7 dni od rozpoczęcia hospitalizacji	n=84 Hydroksychlorochina (HCQ) 600 mg/dzień + standardowa terapia rozpoczęta w ciągu 48h od hospitalizacji, autorzy nie podali informacji o długości leczenia. 17/84 (20%) otrzymało dodatkowo azytromycynę 64/84 (76%) otrzymało amoksyliny z kwasem klawulanowym	n=97 Standardowa terapia Brak danych odnośnie stosowanego leczenia 8/97 otrzymało HCQ w późniejszym czasie	Standardowe postępowanie kliniczne w Polsce - brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19		
Ograniczenia badania: - brak informacji o długości leczenia HCQ, i leczeniu stosowanym w grupie kontrolnej, - brak randomizacji (badanie obserwacyjne z dopasowaną grupą kontrolną), - wyższy odsetek mężczyzn w grupie HCQ (78,3% vs 64,9%) oraz odsetek pacjentów z zajęciem >50% płuc na podstawie skanu CT (21,9% vs 12,1%), - część pacjentów w grupie kontrolnej otrzymało HCQ (8%), >48h od hospitalizacji; - część pacjentów w grupie badanej poza HCQ stosowało azytromycynę (20%) lub amoksyliny z kwasem klawulanowym (76%), - artykuł typu pre-print	Populacja badana (kryteria włączenia do badania): Hospitalizowani pacjenci w wieku 18-80 lat z udokumentowanym zapaleniem płuc w wyniku SARS-CoV-2 potwierdzonym PCR, wymagającym podawania tlenu ≥ 2 L/min. Wykluczono m. in. pacjentów stosujących inne eksperymentalne leczenie COVID-19 (tocilizumab, lopinawir/ritonavir, remdesiwir) w okresie 48h od przyjęcia do szpitala, z ARDS w czasie przyjęcia czy wymagających natychmiastowego przeniesienia na OIT.						
	Przeniesienie na oddział intensywnej terapii lub zgon w ciągu 7 dni	7 dni	16/84 (20,5%)	21/97 (22,1%)	RR=0,93 (95% CI: 0,48–1,81)	NNT = 12 NNH do NNT	
	Zgon w ciągu 7 dni	7 dni	3/84 (2,8%)	4/97 (4,6%)	RR=0,61 (95% CI 0,13–2,90)	NNT = 187 NNH do NNT	
	ARDS w ciągu 7 dni	7 dni	24/84 (27,7%)	23/97 (24,1%)	RR=1,15 (95% CI 0,66–2,01)	NNH = 21 NNH do NNT	
	Zmiany EKG wymagające zaprzestania terapii HCQ	7 dni	8/84 (9,5%) (mediana czasu stosowania do przerwania leczenia: 4 dni).	bd			

Metodyka	Populacja / punkt końcowy	Czas obserwacji	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI)	NNT (95% CI)	Istotność kliniczna	
Gautret 2020a¹²⁸								
<p>Kontrolowana próba kliniczna z innośrodkową grupą kontrolną (grupa badana w Marsylii, dane do grupy kontrolnej z innch ośrodków we Francji); Badanie od początku marca 2020 do 16 marca 2020,</p> <p>Ograniczenia: - brak randomizacji; - utrata 6 pacjentów z grupy badanej; - protokół badania nie zakładał grupy kontrolnej, - kontrolę stanowili pacjenci z innego ośrodka oraz ci, którzy nie wyrazili zgody na udział w badaniu; - mała liczebność; - różnica wiekowa grup; - brak danych o leczeniu w grupie kontrolnej; - zmodyfikowano czas oceny względem protokołu i nie przedstawiono wyników dla dnia 7., 14. po włączeniu do badania oraz dnia wypisu ze szpitala; - artykuł typu Journal</p>	ITT: N=42, w tym: N1 = 26 vs N2 = 16 Per protocol: N=36 n1 = 20 vs n2 = 16 Średnia wieku: 45,1 lat (SD: 22,0); HCQ: 51,2 vs kontrola: 37,3 Mężczyźni: 41,7 %; vs 37,5%. Asymptomatyczni: 16,7%; vs 25%. Średni czas od objawów: 4,0 dni	14 dni	n=26 6 pacjentów utracono : 3 przeniesiono na int. terapię; 1 zmarł w dniu 3. (PCR-negat.); 1 opuścił szpital; 1 przerwał leczenie Hydroksychlorochina 200 mg 3x dziennie przez 10 dni (N=20). + leczenie objawowe i antybiotyki (profilaktyka superinfekcji bakteryjnej). (U 6/20 chorych zastosowano azytromycyne)	n=16 leczenie objawowe, brak danych odnośnie stosowanego leczenia	Standardowe postępowanie kliniczne w Polsce - brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19			
	Ujemny wynik PCR w próbkach nosowo-gardłowych (analiza PPA)		Dzień 3.	10/20 (50%)	1/16 (6,3%)	RR = 8 (95% CI: 1,14; 56,1)	NNT = 3 (1,5; 5,3)	-
			Dzień 4.	12/20 (60%)	4/16 (25%)	RR = 2,4 (95% CI: 0,96; 6,03)	NNT = 3 (1,5; 20,8)	-
			Dzień 5.	13/20 (65%)	3/16 (18,8%)	RR = 3,47 (95% CI: 1,19; 10,1)	NNT = 3 (1,3; 5,6)	-
			Dzień 6.	14/20 (70%)	2/16 (12,5%)	RR = 5,6 (95% CI: 1,48; 21,13)	NNT = 2 (1,2; 3,2)	-
	Ujemny wynik PCR w próbkach nosowo-gardłowych (analiza post hoc w podgrupach)		Dzień 3.	HCQ: 5/14 (35,7%)	1/16 (6,3%)	RR = 5,71 (95% CI: 0,76; 43,23)	NNT = 4 (1,7; 58,7)	-
			Dzień 4.	HCQ: 7/14 (50%)	4/16 (25%)	RR = 2 (95% CI: 0,74; 5,42)	NNT = 4	-
			Dzień 5.	HCQ: 7/14 (50%)	3/16 (18,8%)	RR = 2,67 (95% CI: 0,85; 8,39)	NNT = 4	-
			Dzień 6.	HCQ: 8/14 (57,1%)	2/16 (12,5%)	RR = 4,57 (95% CI: 1,16; 18,05)	NNT = 3 (1,3; 7,1)	-

Metodyka	Populacja / punkt końcowy	Czas obserwacji	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI)	NNT (95% CI)	Istotność kliniczna
Pre-Proof	Warto zauważyć, że jedna pacjentka, która była nadal PCR-pozytywna w dniu 6 po leczeniu hydroksychlorochiną, otrzymała dodatkowo azytromycynę w dniu 8 i test PCR był negatywny w dniu 9. W przeciwieństwie do tego, jeden z pacjentów leczonych hydroksychlorochiną i azytromycyną, który uzyskał wynik ujemny w dniu 6., uzyskał wynik dodatni (niskie miano) w dniu 8.						
Wnioski: Badanie bardzo małej wiarygodności – mała próba, bardzo niepewna możliwość porównywania wyników grupy eksperymentalnej i kontroli, pochodzącej w części z innych ośrodków. Wyjściowo obie grupy z dużymi różnicami co dobitnie widać w wieku – tutaj akurat fakt iż grupa eksperymentalna była starsza zdaje się przemawiać na korzyść wyników dodatnich (Covid-19 u starszych ma gorsze rokowanie). Dodatkowo wynik zaburzący duża utrata z obserwacji (6 z 26) oraz zastosowanie antybiotyku azytromycyny tylko w jednym ramieniu (u 6 z 20) a jak sugeruje analiz podgrup lek ten miał wpływ na wyniki.							
Gautret 2020b¹²⁹							
<p>Obserwacyjne badanie jednoośrodkowe Czas trwania badania od 03.03.2020 do 21.03.2020r. (włączenie pacjentów)</p>	<p>N=80 Mediana wieku 52 lata (18-88); Mężczyźni: 53,8%; Średni czas od wystąpienia symptomów 4,8 dni (zakres: 1-17 dni); Gorączka: 15% pacjentów; Pacjenci asymptomatyczni: 5%; 57,5% pacjentów miało ≥1 znany czynnik ryzyka (nadciśnienie, cukrzyca lub przewlekła choroba układu oddechowego);</p>	Minimum 6 dni	<p>Hydroksychlorochina 200 mg 3 x dziennie + Azytromycyna (500 mg w D1, potem 250 mg na dobę przez następne 4 dni). U pacjentów z zapaleniem płuc i wynikiem NEWS (The national early warning score) ≥5 dodawano ceftriakson do HCQ i azytromycyny (zastosowano u 8%). 93,7% pacjentów otrzymało pierwszą dawkę leków w ciągu 1 dnia od przyjęcia do szpitala. 79/80 pacjentów było leczonych codziennie przez cały okres badania, który trwał max. 10 dni (1 pacjent przerwał leczenie w dniu 4 z powodu potencjalnych interakcji z innymi lekami)</p>	Brak			Standardowe postępowanie kliniczne w Polsce - brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19
	<p>Populacja badana (kryteria włączenia do badania): Hospitalizowani pacjenci z udokumentowanym PCR SARS-CoV-2, w próbkach z jamy nosowo-gardłowej. Do analizy włączono wszystkich pacjentów, którzy byli leczeni hydroksychlorochiną i azytromycyną przez co najmniej trzy dni i którzy byli obserwowani przez co najmniej sześć dni (w badaniu uwzględniono 6 pacjentów stosujących hydroksychlorochinę z azytromycyną z badania Gautret 2020a).</p>						

Metodyka	Populacja / punkt końcowy	Czas obserwacji	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI)	NNT (95% CI)	Istotność kliniczna
Ograniczenia badania: brak grupy kontrolnej; brak dokładnych informacji o okresie obserwacji; artykuł typu Journal Pre-Proof	Tlenoterapia	Minimum 6 dni	n=12 (15%)		nd	nd	-
	Transfer na oddział intensywnej terapii	Minimum 6 dni	n=3 (3,8%)		nd	nd	-
	Zgon	Minimum 6 dni	n=1 (1,2%)		nd	nd	-
	Wypis ze szpitala	Minimum 6 dni	n=65 (81,2%)		nd	nd	-
	Hospitalizacja w czasie zbierania danych	Minimum 6 dni	Intensywna terapia: n=1 (1,2%) Oddział zakaźny: n=13 (16,2%)		nd	nd	-
	Przyjmowanie innych antybiotyków	Minimum 6 dni	n=18 (22,5%)		nd	nd	-
	Czas od rozpoczęcia leczenia do wypisania ze szpitala (dla 65 wypisanych pacjentów)	Minimum 6 dni	Średnia: 4,1 dnia (SD: 2,2), Zakres: 1-10 dni		nd	nd	-
	Długość pobytu na oddziale zakaźnym (dla 65 wypisanych pacjentów)	Minimum 6 dni	Średnia: 4,6 dnia (SD: 2,1), Zakres: 1-11 dni		nd	nd	-
	Ujemny wynik qPCR w próbkach z jamy nosowo-gardłowej	W dniu 7	n=brak danych (83%)		nd	nd	-
		W dniu 8	n=brak danych (93%)		nd	nd	-
	Mdłości lub wymioty	Minimum 6 dni	n=2 (2,5%)		nd	nd	-
	Biegunka	Minimum 6 dni	n=4 (5,0%)		nd	nd	-
	Rozmazany obraz po 5 dniach leczenia	5 dni leczenia	n=1 (1,2%)		nd	nd	-

Tabela 9. Opis metodyki i wyników badania Molina 2020 – hydroksychlorochina

Molina 2020 ¹³⁰							
Opis serii przypadków (Infectious Diseases Department, AP–HP–Saint-Louis Hospital, Francja).	N=11 Mediana wieku: 58.7 lat (zakres: 20–77); Mężczyźni: 63,6%; 8/11 pacjentów z istotnymi chorobami współistniejącymi związanymi z gorszymi wynikami (otyłość - 2; guzy lite - 3; nowotwory hematologiczne - 2; HIV - 1); 10/11 w momencie rozpoczęcia leczenia miało gorączkę i otrzymywało tlenoterapię donosową	Do 6 dni	Schemat dawkowania zgodny z badaniem Gautret_2020a: Hydroksychlorochina 600mg/dzień (200 mg 3x dziennie) przez 10 dni + Azytromycyna (500 mg w D1., a następnie 250 mg na dobę przez następne cztery dni).	nd	Standardowe postępowanie kliniczne w Polsce - brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19		
	Ograniczenia badania: - brak randomizacji - brak grupy kontrolnej	Hospitalizowani pacjenci z udokumentowanym PCR SARS-CoV-2, w próbkach z jamy nosowo-gardłowej.					
	Pozytywny wynik testu PCR na SARS-CoV2 RNA	5-6 dzień	n=8/10** (80%, 95% CI: 49–94)	nd	nd	nd	-
	Zgon	5 dni	n=1/11 (9%)		nd	nd	-
	Transfer na oddział intensywnej terapii	5 dni	n=2/11 (18%)	nd	nd	nd	-
	Wydłużenia odstępu QT wymagające zaprzestania terapii	5 dni	n=1/11 (9%)	nd	nd	nd	-

Tabela 10. Opis metodyki i wyników badania Magagnoli 2020 – hydroksychlorochina

Magagnoli 2020 ¹³⁵								
Metodyka	Populacja / punkt końcowy	Czas obserwacji	Interwencja		Kontrola	Parametr względny (95% CI)	NNT (95% CI)	Istotność kliniczna
Badanie retrospektywne; dane w bazie VA Hospitals za okres 9.03 2020 - 11.04.2020	N = 368 p M 100% K – mała liczebność 17/385 wyłączono z analiz. Mediana wieku 70 (60-75), 68 (59-74) i 69 (59-75) Rasa czarna 68%, 59%, 65%, biała 24%, 35%, 27%		n=97 HCQ + opieka standardowa	n=113 HCQ+AZ + opieka standardowa	n=158 opieka standardowa:	Standardowa praktyka kliniczna w Polsce - brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19.		
	Potwierdzona testem infekcja SARS-CoV-2 Kryteria włączenia –dostępne w bazie VA Hospitals informacje o 1) BMI, 2) temp. ciała, pulsie i ciśnieniu przy przyjęciu, 3) zakończeniu hospitalizacji Wyjściowo grupy pacjentów różniły się niektórymi parametrami laboratoryjnymi, przykładowo poniżej 800 limfocytów zanotowano u 24% otrzymujących HCQ, 31% którzy brali HCQ+AZA i tylko u 13% bez leczenia HCQ							
Ograniczenia - retrospektywna analiza dokumentacji - brak informacji o dawkach leków, czasie farmakoterapii - wiek pacjentów >65 lat -- info z pre-printu	zgony (n/N)	-	27/97 (27,8%)	25/113 (22,1%)	18/158 (11,4%)	<u>HCQ vs bez HCQ</u> RR=2,44 (1,42; 4,19); p=0,001 HR*=2,61 (1,10; 6,17) <u>HCQ+AZ vs bez HCQ</u> RR=1,94 (1,11; 3,39); p=0,019 HR*=1,14 (0,56; 2,32)	<u>HCQ vs bez HCQ:</u> NNH=7 (4; 17) <u>HCQ+AZ vs bez HCQ:</u> NNH=10 (6; 62)	Kluczowy wynik jakim są zgony wydaje się być w grupie nieleczzonej mniejszy. Pozostałe wyniki bez istotnego znaczenia.
	wypisani ze szpitala	-	70/97 (72,2%)	88/113 (77,9%)	140/158 (88,6)	<u>HCQ vs bez HCQ:</u> RR=0,81 (0,71; 0,93); p=0,003 <u>HCQ+AZ vs no HCQ:</u> RR=0,88 (0,78; 0,98); p=0,025	<u>HCQ vs bez HCQ:</u> NNT=7 (4; 17) <u>HCQ+AZ vs bezHCQ:</u> NNT=10 (6; 62)	
	Stosowanie mechanicznej wentylacji (n/N)	-	12/90 (13,3%)	7/101 (6,9%)	25/177 (14,1%)	<u>HCQ vs bez HCQ:</u> RR=0,94 (0,5; 1,79); <u>HCQ+AZ vs bez HCQ:</u> RR=0,49 (0,22; 1,09);	-	
	zgony u pacjentów niestosujących mechanicznej wentylacji (n/N)	-	9/90 (10%)	11/101 (10,9%)	15/177 (8,4%)	<u>HCQ vs bez HCQ:</u> RR=1,18 (0,54; 2,59); <u>HCQ+AZ vs bez HCQ:</u> RR=1,29 (0,61; 2,69);	-	
	pacjenci nie wentylowani mechanicznie wypisani ze szpitala	-	69/90 (76,7%)	83/101 (82,2%)	137/177 (77,4%)	<u>HCQ vs bez HCQ:</u> RR=0,99 (0,86; 1,14); <u>HCQ+AZ vs bez HCQ:</u> RR=1,06 (0,94; 1,2);	-	
	Ryzyko zgonu u pacjentów stosujących	-	-	-	-	<u>HCQ vs bezHCQ:</u>	-	

	mechaniczną wentylację					HR*=4,08 (0,77; 21,70) HCQ+AZ vs bez HCQ: HR*=1,20 (0,25; 5,77)		
<p>Wnioski: Retrospektywna analiza pacjentów leczonych w szpitalach weteranów w USA sugeruje wyższą (ponad dwukrotnie) śmiertelność pacjentów, którzy otrzymywali hydroksychlorochinę, w stosunku do tych którzy takiego leku nie dostawali. Autorzy pracy przeprowadzi też analizę uwzględniającą różnice wyjściowej ciężkości stanu chorych, która wypadła mniej niekorzystnie dla HQC, niemniej nie zlikwidowała całkowicie różnicy. Wyniki tego badania (bardzo niskiej wiarygodności) nie przesądzają o szkodliwości stosowania HQC w Covid-19. Rozstrzygnięcie czy HQC jest korzystna czy szkodliwa może przynieść tylko badania eksperymentalne z równoległą grupą kontrolną i randomizowanym doborem do leczonych grup. Analizowane dane skłaniają do bardzo dużej ostrożności przy podejmowaniu prób stosowania HQC i bardzo mocno potwierdzają, iż HCQ nie może być stosowana rutynowo w leczeniu pacjentów z Covid-19, a jedynie w ramach dobrze kontrolowanych badań klinicznych.</p>								

*oszacowane przez autorów publikacji z zastosowaniem modelu proporcjonalnego hazardu (metoda Coxa)

2.1.1.5. Remdesiwir

Zalecenie
Wobec braku potwierdzonych danych o skuteczności, nie zaleca się rutynowego stosowania remdesiwiru, ograniczając ich użycie do badania klinicznego.

Uzasadnienie:

Zidentyfikowano 5 doniesień naukowych, w ramach których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo remdesiwiru. Badanie – Grain 2020¹³⁶ stanowi analizę wyników pacjentów leczonych remdesiwirem w ramach *compassionate use*.

Publikacje Holshue 2020¹³⁷, Kujawski 2020¹³⁸ [preprint badania], Lescure 2020 oraz Hillaker 2020¹³⁹ są opisami pojedynczych lub serii chorych leczonych remdesiwirem. Pacjenci opisani w powyższych doniesieniach zostali włączeni i uwzględnieni w analizie, przedstawionej w publikacji Grain 2020 (tabela poniżej).

Tabela 11 Tabela 11. Opis metodyki i wyników badania Grein 2020 – remdesiwir

Grein 2020 ¹⁴⁰				
Metodyka	Populacja / punkt końcowy	Czas obserwacji	Interwencja	Istotność kliniczna
Badanie retrospektywne - program <i>compassionate use</i> . Pacjenci: USA (n=22); Włoszech (n=12), Austrii (n=1), Francji (n=4), Holandii (n=2), Hiszpanii (n=1), Kanadzie (n=1) i Japonii (n=9). Leczenie: od 25.01.2020 r. – 7.03.2020 r. Obserwacja co najmniej 28 dni od rozpoczęcia leczenia lub do wypisu bądź zgonu.	N=53 Wiek (mediana): 64 (zakres 23-82), 75% mężczyźni Kryteria włączenia: saturacja krwi $\leq 94\%$ przy oddychaniu powietrzem lub tlenem; klirens kreatyniny < 30 ml/min; ALT i AST- poniżej 5x górnej granicy normy; zgoda na nie przyjmowanie innych leków eksperymentalnych Przed rozpoczęciem terapii 34. (64%) wymagało wentylacji inwazyjnej, w tym 30. (57%) wentylacji mechanicznej a 4. (8%) ECMO Mediana czasu występowania objawów przed rozpoczęciem terapii: 12 dni.		Remdesiwir - 40 (75%) pacjentów otrzymało pełne 10-dniowe leczenie; - 10 (19%): 5 - 9 dni leczenia; - 3 (6%): < 5 dni leczenia. Cykl leczenia 10-dni: 200 mg i.v. 1. dnia, następnie 100mg /d przez 9 dni.	Aktualna praktyka kliniczna: w Polsce - brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19
Ograniczenia: - retrospektywna analiza wyników pacjentów leczonych w różnych ośrodkach - możliwe błędy w raportowaniu indywidualnych wyników; - zróżnicowana charakterystyka wyjściowa pacjentów; - brak grupy kontrolnej; - mała liczebność próby; - niejednorodny czas stosowania remdesiwiru;	Poprawa/pogorszenie w zakresie wydolności oddechowej ocenianej na podstawie suplementacji tlenu Zgony	Mediana: 18 dni (IQR: 13;23)	Poprawa: 36/53 (68%); Pogorszenie: 8/53 (12%); Poprawa u: - 12/12 (100%) oddychających powietrzem lub na tlenoterapii niskoprzepływowej; - 5/7 (71%), na wentylacji nieinwazyjnej - 17/30 (57%) ekstubowanych pacjentów wentylowanych mechanicznie - 3/4 (75%) zaprzestano ECMO. 7/53(13%) - 18% (6/34) wentylowanych inwazyjnie - 5% (1 /19) z pozostałych pacjentów	- Twardy punkt końcowy. Brak grupy kontrolnej nie pozwala na ocenę wyniku.

Grein 2020¹⁴⁰

Metodyka	Populacja / punkt końcowy	Czas obserwacji	Interwencja	Istotność kliniczna
- brak danych dla 8 pacjentów; - krótki okres obserwacji; - sponsor komercyjny firma Gilead	Wypis ze szpitala [dni od rozpoczęcia leczenia]	Do 44 dni	25/53 (47%)	Wysoka niepewność oszacowań. Zdarzenia niepożądane częste i ciężkie.
	Skumulowany odsetek poprawy klinicznej* - analiza Kaplana-Meiera [od rozpoczęcia leczenia]	Do 28 dni	84% (95%CI: 70–99)	
	Zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek typu	W ciągu co najmniej 28 dni od rozpoczęcia leczenia lub do wypisu bądź zgonu.	32/53 (60%): Najczęściej podwyższony poziom enzymów wątrobowych (12/53, 23%), biegunka (5/53, 9%), wysypka (4/53, 8%), zaburzenia czynności nerek (4/53, 8%) i niedociśnienie (4/53, 8%).	
	Ciężkie zdarzenie niepożądane		12/53 (23%): Najczęściej niewydolność wielonarządową (2/53, 4%); wstrząs septyczny (2/53, 4%); ostrą niewydolność nerek (2/53, 4%), niedociśnienie (2/53, 4%) – wszystkie u pacjentów wentylowanych inwazyjnie.	
Przerwanie leczenia remdesiwirem	4/53 (8%): jeden z powodu pogorszenia niewydolności nerek, jeden z powodu niewydolności wielonarządowej, 2. z powodu podwyższonego poziomu aminotransferaz,			

Wnioski: Wobec braku grupy kontrolnej niemożliwe jest oszacowanie czy remdesiwir przynosi jakąkolwiek korzyść otrzymującym go pacjentom. Częstość działań niepożądanych (60%), w tym ciężkich działań niepożądanych (23%) nie jest mała i nie można lekceważyć możliwości, iż remdesiwir powoduje więcej szkód niż przynosi korzyści. Wynik badania niekonkludujący.

*poprawa zdefiniowana jako redukcja wyniku o 2 punkty lub więcej w porównaniu do stanu w momencie rozpoczęcia leczenia ocenianego w 6-stopniowej skali (od 1 – wypisany ze szpitala, do 6 – zgon)

2.1.1.6. Fawipirawir

Zalecenie
Wobec braku potwierdzonych danych o skuteczności, nie zaleca się rutynowego stosowania fawipirawiru, ograniczając ich użycie do badania klinicznego.

Uzasadnienie:

Zidentyfikowano 2 badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa fawipirawiru w COVID-19:

- badanie RCT – Chen 2020, w którym porównywano fawipirawir (FAV) do arbidolu (ARB), stanowi *pre-print*, który nie przeszedł dotychczas procesu recenzji – Tabela 12;
- otwarte badanie z grupą kontrolną – Cai 2020, w którym porównano terapię fawipirawiru do skojarzonej terapii lopinawir/rytonawir (L/R), dostępne jest w postaci dokumentu *pre-proof* (artykuł przeszedł proces recenzji) – Tabela 13.

Tabela 12. Opis metodyki i wyników badania Chen 2020 (pre-print) – fawipirawir

Chen 2020 (pre-print) ¹⁴¹							
Metodyka badania	Populacja/ Punkt końcowy	Czas obserwacji	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI, wartość p)	NNT/NNH (95% CI)	Istotność kliniczna
RCT • wielośrodkowe (3 ośrodki: w rejonie Wuhan) • niezaślepienie • hipoteza: <i>superiority</i> • czas trwania badania od 20 lutego 2020 do 12 marca 2020	N= 236 Wiek: < 65 r.ż. – 87 (75%) FAV i 79 (65,8%) ARB ≥ 65 r.ż. – 29 (25%) FAV i 41 (34,2%) ARB Płeć: FAV – 57 (49,1%) kobiet, ARB – 69 (57,5%) kobiet	7-10 dni terapii	Ni=116	Nk=120	Aktualna praktyka kliniczna: w Polsce brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19.		
	• Kryteria włączenia: wiek ≥ 18 r.ż.; wystąpienie początkowych objawów w okresie 12 dni przed włączeniem do badania; zapalenie płuc COVID-19. • Kryteria wykluczenia: alergia na FAV lub ARB; 6-krotnie przekroczone normy ALT/AST; pacjenci w stanie ciężkim/krytycznym, u których prognozowana długość życia wynosi < 48h; kobiety w ciąży, zakażenie HIV.		FAV w tabl. 1: 1600 mg 2 x dz. od 2 dnia: 600 mg, 2 x dz. + standardowa terapia leczenia 7-10 dni	ARB 200 mg 3 x dz. + standardowa terapia + leczenie 7-10 dni			
Ograniczenia badania: - czas obserwacji; - różnice w zakresie charakterystyk wyjściowych: 18 (FAV) vs 9 (ARB) pacjentów w stanie krytycznym; 54/116 w grupie FAV i 46/120 ARB w dniu 0. miało dodatni test potwierdzający zakażenie	Wyzdrowienie	71/116	62/120	RR = 1,18 (0,95; 1,48)	nd	Klinicznie istotne różnice	
	Wyzdrowienie - pacjenci z umiarkowanymi objawami	70/98	62/111	RR = 1,28 (1,04; 1,57), p=0,02	7 (4; 37)*		
	Wyzdrowienie - pacjenci z w stanie ciężkim/krytycznym	1/18	0/9	RR = 1,58 (0,07; 35,32)	nd		
	Wyzdrowienie - pacjenci z cukrzycą i nadciśnieniem	23/42	18/35	RR = 1,06 (0,70; 1,63)	nd		
	Konieczność włączenia tlenoterapii lub nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej (NMV)	21/116	27/120	RR = 0,8 (0,48; 1,34)	nd		
	Zgony z dowolnej przyczyny	0/116	0/120	-	-	Brak różnic	
	Duszność po zażyciu leku	4/116	14/120	RR = 0,30 (0,10; 0,87), p=0,027	13 (7; 64)*	Duszność istotnie częstsza po ARB	
	Niewydolność oddechowa	1/116	4/120	RR = 0,25 (0,03; 2,20)	nd	Mała liczba zdarzeń nie pozwala ocenić różnic.	
	Zdarzenia niepożądane łącznie	37/116, 31,90%	28/120, 3,33%	RR = 1,37 (0,90; 2,08)	nd	-	
	Podwyższony poziom kwasu moczowego	16/116, 13,79%	3/120, 2,50%	RR = 5,52 (1,65; 18,44), p=0,006	bd	-	
Brak IS różnic w zakresie następujących zdarzeń niepożądanych: nieprawidłowe próby wątrobowe, reakcje psychiatryczne, zdarzenia niepożądane w obrębie układu pokarmowego							
Wnioski: Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją porównująca Favipirawir z Arbidolem o umiarkowanej liczebności. Wybór komparatora nieuzasadniony aktualną praktyką – brak wiarygodnych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Arbidolu w COVID-19. Nie wykazała przewagi któregoś z porównywanych leków.							

[^] dane pochodzące bezpośrednio z badania; *obliczenia własne analityków; **wyzdrowienie definiowano jako: trwająca (>72 h) poprawa ciepłoty ciała, liczby oddechów, saturacji, ustąpienie kaszlu, z ilościowymi kryteriami: ciepłota ciała ≤ 36,6°C, liczba oddechów ≤ 24/ minutę, saturacja ≥ 98%, brak wspomagania tlenem, kaszel umiarkowany lub jego brak; skróty: FAV – fawipirawir, ARB – arbidol, RR – ryzyko względne; nd-nie dotyczy; bd-brak danych

Tabela 13. Opis metodyki i wyników badania Cai 2020 (pre-proof) – fawipirawir

Cai 2020 (pre-proof) ¹⁴²							
Metodyka badania	Populacja/ Punkt końcowy	Czas obserwacji	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI, wartość p)	NNT (95% CI)	Istotność kliniczna
Otwarte, kontrolowane, nierandomizowane badanie kliniczne <ul style="list-style-type: none"> 1 ośrodek (<i>The Third People's Hospital of Shenzhen</i>) dwa ramiona: fawipirawir (FAV) lub lopinawir/rytonawir (LPV/RTV) Okres włączania pacjentów do badania: ramię FAV – od 30.01.2020 do 14.02.2020, ramię LPV/RTV – od 24 do 30.01 2020 – następnie obserwacją pacjentów przez 14 dni 	Liczba pacjentów: 80 osób: FAV = 35; LPV/RTV = 45 Wiek pacjentów – mediana (IQR): FAV – 43 (35,5 – 59); LPV/RTV – 49 (36-61) Płeć: FAV – 35 (43,8%) mężczyzn; LPV/RTV – 14 (40,0%) mężczyzn Okres leczenia: do uzyskania negatywnego wyniku testu na obecność wirusa lub do 14 dni Populacja badana <ul style="list-style-type: none"> Kryteria włączenia: wiek 16-75 lat; obecność zakażenia koronawirusem potwierdzona testem; okres od wystąpienia objawów do włączenia do badania nie dłuższy niż 7 dni; przyjmowanie antykoncepcji w czasie badania i 7 dni po jego zakończeniu; brak trudności w polykaniu tabletek Kryteria wykluczenia: ciężki stan kliniczny (spełniający 1 z kryteriów: spoczynkowa ilość oddechów na minutę >30, saturacja < 93%, wskaźnik oksygenacji <300 mmHg (1 mmHg = 133,3 Pa), niewydolność oddechowa, wstrząs i/lub obecność niewydolności innych narządów wymagająca monitorowania i leczenia w OIT); przewlekła choroba wątroby i nerek osiagająca etap schyłkowy; występowanie w przeszłości reakcji alergicznych na FAV lub LPV/RTV; kobiety w ciąży i karmiące; kobiety po poronieniu lub w okresie dwóch tyg. po porodzie; osoby biorące udział w innym badaniu klinicznym w czasie badania lub w okresie ostatnich 28 dni przed badaniem. 	N= 35	FAV w tabletkach (200 mg) <ul style="list-style-type: none"> dzień 1: 1600 mg 2 x dz. dzień 2 – 14: 600 mg 2 x dz. Dodatkowo pacjenci otrzymywali IFN-α1b 60 µg 2x dziennie w aerozolu do inhalacji	N=145 LPV/RTV (tabletki: 200mg/50 mg) <ul style="list-style-type: none"> dzień 1-14: LPV 400 mg/ RTV 100 mg – 2 x dz. Dodatkowo pacjenci otrzymywali IFN-α1b 60 µg dwa razy dziennie w aerozolu do inhalacji	Aktualna praktyka kliniczna: Brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19 w Polsce.		
Ograniczenia badania: ryzyko błędów selekcji, niemniej charakterystyka pacjentów włączonych do poszczególnych ramion badania była podobna	Mediana czasu do eliminacji wirusa**; liczba dni (IQR)	Do 14 dni lub do czasu eliminacji wirusa	4 (2,5-9)	11 (8-13)	P<0,001 IS [^]	nd	
	Zmiany w wyniku tomografii komputerowej płuc ^{^^} (poprawa)	po 14 dniach leczenia	32/35	28/45	RR=1,47 (1,15; 1,89) p=0,002	4 (3; 9)*	
	Działania niepożądane ogółem	Po 14 dniach terapii	4/35, 11,43%	25/45, 55,56%	RR = 0,21 (0,08; 0,54), p=0,001	nd	
	Brak IS różnic w zakresie zdarzeń niepożądanych: zmiany w wyniku TK płuc po 4 dniach leczenia (poprawa, pogorszenie, brak zmian), zmiany w wyniku TK płuc po 9 dniach leczenia (poprawa, pogorszenie, brak zmian), zmiany w wyniku TK płuc po 14 dniach leczenia (pogorszenie, brak zmian), biegunka, wymioty, mdłości, wysypka, uszkodzenie nerek i wątroby, inne działania niepożądane						
Wnioski: Badanie eksperymentalne stosowania fawipirawiru w stanach łagodnej postaci COVID-19 z historyczną grupą kontrolną (pacjenci wcześniej leczeni lopinawirem i rybonawirem i małą liczebnością grup) wykazało zmienną statystycznie i istotną klinicznie przewagę Favipirawiry nad Lopinawirem z Rybonawirem w zakresie szybkości eliminacji wirusa, poprawy obrazu radiologicznego płuc oraz mniejszej częstości działań niepożądanych. Punkty końcowe mające charakter surogatów. Badanie o niskiej wiarygodności.							

*obliczenia własne analityków Agencji; [^]dane pochodzące bezpośrednio z badania; ^{^^}w badaniu w celu oceny istotności statystycznej różnic w zmianach w wyniku tomografii komputerowej płuc przeprowadzono nieparametryczny test U Manna Whitney'a. W jego wyniku w dniu 4. i 9. nie uzyskano istotnych statystycznie różnic (wartość współczynnika p wyniosła odpowiednio 0,43 i 0,11), natomiast po 14 dniach od pierwszej dawki leków uzyskano istotną statystycznie różnicę na korzyść fawipirawiru (p=0,004); **eliminacja wirusa była stwierdzana w badaniu w przypadku uzyskania dwóch negatywnych wyników testu qPCR wykonanych w odstępie 24 h; nd-nie dotyczy; bd-brak danych

2.1.1.7. Lopinawir / ritonavir

Zalecenie
Wobec braku potwierdzonych danych o skuteczności, nie zaleca się rutynowego stosowania lopinawiru / ritonaviru, ograniczając ich użycie do badania klinicznego.

Uzasadnienie:

Zidentyfikowano 5 badań dotyczących lopinawiru/ritonaviru w COVID-19: badanie Deng 2020, w którym porównywano lopinawir/ritonavir do skojarzenia lopinawir/ritonavir + arbidol, badanie Zhu 2020 porównujące lopinawir/ritonavir z monoterapią arbidolem, dwa badania jednoramienne Qui 2020 i Yuan 2020, oraz badanie Liu 2020, w którym porównano efekty terapii między osobami młodszymi a starszymi (≥ 60 r.ż. vs. < 60 r.ż.) – tabela poniżej. Włączono również 3 opisy serii przypadków, z liczbą pacjentów równą lub większą niż 10: Liu 2020, Wan 2020 i Young 2020 – opis w aneksie (Załącznik nr 3).

Środki ostrożności:

Lek powinien być stosowany w porozumieniu z farmakologiem klinicznym. Postać płynna jest zarezerwowana dla pacjentów, którym leku nie można z różnych przyczyn podawać doustnie. Dla optymalnej absorpcji lek należy podawać wraz z jedzeniem. Postać płynna powinna być podawana jedynie za pośrednictwem rurek do żywienia, wykonanych z PVC, bądź silikonowych (np. rurka ustno-gardłowa o dużej średnicy lub rurka nosowo-gardłowa). Składniki alkoholowe są niekompatybilne z rurkami na bazie poliuretanu.

Rozkruszanie tabletek jest niewskazane (powoduje zmniejszenie ekspozycji o ok. 50%), ale może być rozważone, jeśli żadne inne opcje są niedostępne. Przed podaniem należy rozważyć możliwe interakcje pomiędzy lekami. Główne działanie niepożądane to nietolerancja żołądkowo-jelitowa. Należy monitorować wyniki testów czynnościowych wątroby podczas stosowania terapii.

Tabela 14. Opis metodyki i wyników badań w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa lopinawiru/ritonawiru w COVID-19

Metodyka badania	Populacja / punkt końcowy	Czas obserwacji	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI, wartość p)	NNT/NNH (95% CI)	Istotność kliniczna
Deng 2020¹⁴³							
<ul style="list-style-type: none"> Badanie obserwacyjne retrospektywne, kohortowe, dwuramiennie, jednośrodkowe (<i>The Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Chiny</i>) Czas trwania badania od 17 stycznia do 13 lutego 2020 r. 	N = 16 vs 17; Średni wiek (lata): 41,8 vs 47,25; Mężczyźni (%): 43,8 vs 58,8		n=16 Arbidol + lopinawir/ritonawir (LPV/r) Arbidol: 200 mg co 8h, p.o.; lopinawir 400 mg/ritonawir 100 mg co 12h, p.o.	n=17 lopinawir/ritonawir (LPV/r) lopinawir 400 mg/ritonawir 100 mg co 12h, p.o.	Aktualna praktyka kliniczna < Brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19 w Polsce.>		
	Kryteria włączenia: • zdiagnozowany, potwierdzony laboratoryjnie COVID-19; • wiek ≥ 18 r.ż.; • zapalenie płuc niewymagające prowadzenia inwazyjnej lub nieinwazyjnej wentylacji						
Ograniczenia badania: • badane grupy różniły się pod względem odsetka pacjentów przyjmujących kortykosteroidy (6% vs 41%, $p < 0,05$); • brak zdefiniowania punktu końcowego poprawy/progresja zapalenia płuc określana za pomocą CT; • brak wyników dla 14 dnia obserwacji w przypadku tego punktu końcowego; • wyniki dotyczące bezpieczeństwa podano łącznie dla obu badanych grup i bez wskazania okresu obserwacji; • w publikacji nie podano, czy liczba pacjentów z pozytywnym wynikiem testu SARS-Cov-2 w próbce kału była określana w całej populacji czy tylko wśród pacjentów z poprawą w zakresie zapalenia płuc (CT klatki piersiowej)	Negatywny wynik testu SARS-Cov-2 - wymaz z jamy nosowo-gardłowej	Czas leczenia 5-21 dni; ocena punktów końcowych w dniu 7 i dniu 14	Dzień 7: 12/16 (75%); Dzień 14: 15/16 (94%)	Dzień 7: 6/17 (35%); Dzień 14: 9/17 (53%)	$p < 0,05$	-	-
	Progresja lub poprawa zapalenia płuc określona za pomocą CT klatki piersiowej		Poprawa Dzień 7: 11/16 (69%); Dzień 14: bd	Poprawa Dzień 7: 5/17 (29%); Dzień 14: bd	$p < 0,05$	-	-
	Pozytywny wynik testu SARS-Cov-2 – próbka kału		Dzień 7: 3/bd	Dzień 7: 1/bd	$p > 0,05$	-	-
	Podwyższony poziom bilirubiny	Czas leczenia 5-21 dni; ocena punktów końcowych: bd	68,7%		-	-	-
	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (takie jak biegunka, nudności)		43,7%		-	-	-
	Przerwanie leczenia ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych		0%		-	-	-

Metodyka badania	Populacja / punkt końcowy	Czas obserwacji	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI, wartość p)	NNT/NNH (95% CI)	Istotność kliniczna
Zhu 2020¹⁴⁴							
<ul style="list-style-type: none"> Badanie retrospektywne, dwuśrodkowe (szpital Third People's Hospital w Changzhou i szpital Second People's Hospital w Wuhan) Czas trwania badania od 23 stycznia do 29 lutego 2020 r. 	Mediana wieku: Lopinawir/ritonawir - 40,5 lat (IQR 34,8-52,3) Arbidol – 26,5 lat (IQR 23,3-52,5) Płeć męska: Lopinawir/ritonawir - 20 (58,8%) Arbidol - 6 (37,5%)		n=34 Lopinawir/ritonawir - 400 mg / 100 mg, 2xdz.	n=16 Arbidol – 0,2g, 3xdz.,	Aktualna praktyka kliniczna < Brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19 w Polsce.>		
	Pacjenci z COVID-19						
Ograniczenia badania: <ul style="list-style-type: none"> niewielka liczebność próby 	Skuteczność: Obecność wirusa (ang. <i>viral load</i>)	14 dni	15/34	0/16	RR=15,06 (95% CI: 0,96; 236,93; p=0,054)*	NNH=3 (95%CI: 1,3;3,6)#	-
	Bezpieczeństwo: Podwyższony poziom ALT w 1. tyg hospitalizacji. (3 pacjenci w grupie lopinawir/ritonawir i 3 pacjentów w grupie arbidolu)		3/34	3/16	RR=0,47 (95%CI: 0,11; 2,08; p=0,32)*	NNT=11 (95%CI: (11,44; 31,30)#	-
Qiu 2020¹⁴⁵							
<ul style="list-style-type: none"> Badanie obserwacyjne retrospektywne, 3 szpitale w prowincji Zhejiang Bzas trwania badania od 17 stycznia 2020 do 1 marca 2020 	N=36 płeć żeńska - 13 (36%) płeć męska - 23 (64%) średnia wieku (SD; zakres) - 8,3 lat (3,5, 1–16)		n=36 IFN-α, aerozol, 2xdz., (100%) n=14 lopinawir–ritonawir, syrop, 2xdz., (39%) n=6 tlenoterapia, (17%)	Bez kontroli	Aktualna praktyka kliniczna < Brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19 w Polsce.>		
	Pacjenci pediatryczni w wieku 0-16 lat z laboratoryjnie potwierdzonym COVID-19						
Ograniczenia badania: <ul style="list-style-type: none"> niewielka liczebność próby wczesne wyniki nie przeprowadzano oceny bezpieczeństwa 	Czas do osiągnięcia wyniku ujemnego w teście PCR na SARS-CoV-2 dla populacji ogólnej, dni (SD, zakres)	Średnia długość hospitalizacji 14 dni. Dla 3 pacjentów podano czas	10 (2,7–22) 28.02.2020 wszystkich pacjentów uznano za wyleczonych	nd	nd	nd	-
	Długość hospitalizacji dla		14 (3, 10–20)	nd	nd	nd	-

Metodyka badania	Populacja / punkt końcowy	Czas obserwacji	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI, wartość p)	NNT/NNH (95% CI)	Istotność kliniczna
	populacji ogólnej, dni (SD, zakres)	leczenia lop-rit, wyniósł on od 5 do 6 dni					
	Czas trwania gorączki po przyjęciu do szpitala dla populacji ogólnej, dni (SD, zakres)		3 (2, 2–5)	nd	nd	nd	-
Yuan 2020¹⁴⁶							
<ul style="list-style-type: none"> Badanie retrospektywne, jednośrodkowe (Shenzhen Third People's Hospital) Dane pacjentów przyjętych między 11 stycznia 2020 r., a 4 lutego 2020 r. 	N = 94 łagodna postać, n = 8 umiarkowana postać, n = 75 ostra postać, n = 11 Średnia wieku 40 lat (zakres: 1-78) Płeć męska 42 (45%) Płeć żeńska 52 (55%)		IFN-α + lopinawir/ritonavir, n=46 IFN-α + lopinawir/ritonavir + ribavirin, n=21	Bez kontroli	Aktualna praktyka kliniczna < Brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19 w Polsce >		
	Pacjenci z COVID-19						
Ograniczenia badania:	Średnia długość hospitalizacji dla populacji ogólnej, dni (95%CI)	Średni czas leczenia 14,11 dni (podano dla IFN-α)	14,28 (13.61–14.95)	nd	nd	nd	-
<ul style="list-style-type: none"> uwzględniono jedynie 94 wypisanych pacjentów przeprowadzono jedynie analizę jakościową wirusowego mRNA (dalsza ilościowa analiza COVID-19 mogła by być bardziej przydatna do precyzyjnej oceny skuteczności różnych schematów terapeutycznych) nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa 	Odsetek negatywnej konwersji u hospitalizowanych pacjentów (ang. <i>PCR negative conversion rate</i>)		Dzień 0 – 41,07% Dzień 15 – 95,45%	nd	nd	nd	-

Metodyka badania	Populacja / punkt końcowy	Czas obserwacji	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI, wartość p)	NNT/NNH (95% CI)	Istotność kliniczna
Liu 2020¹⁴⁷							
<ul style="list-style-type: none"> • Badanie obserwacyjne retrospektywne, dwuramienne (porównanie dwóch grup wiekowych) • Jednośrodkowe (Hainan Provincial People's Hospital, Chiny) • Czas trwania badania od 15 stycznia do 18 lutego 2020 r. 	<p>N=56; Pacjenci ≥60 r.ż. n=18 (mediana wieku 68 lat, mężczyźni 66,7%) vs pacjenci <60 r.ż. n=38, (mediana wieku 47 lat, mężczyźni 50%)</p> <p>Pacjenci z potwierdzonym pneumokokowym zapaleniem płuc w przebiegu COVID-19</p>		Pacjenci ≥60 r.ż.: lopinawir/rytonawir p.o. 16/18 (83,33%); ponadto: inhalacje IFN, leczenie inne niż przeciwwirusowe, tradycyjna medycyna chińska, antybiotyki, immunoglobuliny, tymopentyna, ciągła terapia nerkozastępcza; tlenoterapia Dawkowanie: bd	Pacjenci <60 r.ż.: lopinawir/rytonawir p.o. 37/38 (86,84%); ponadto: inhalacje IFN, leczenie inne niż przeciwwirusowe, tradycyjna medycyna chińska, antybiotyki, immunoglobuliny, tymopentyna, ciągła terapia nerkozastępcza; tlenoterapia Dawkowanie: bd	Aktualna praktyka kliniczna < Brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19 w Polsce.>		
Ograniczenia badania: <ul style="list-style-type: none"> • w badaniu porównywano różne grupy wiekowe, a nie terapie; • nie wszyscy pacjenci przyjmowali lopinawir/rytonawir; • brak informacji o dawkowaniu leków; • brak informacji o czasie leczenia/okresie obserwacji; • dla części punktów końcowych nie podano wartości liczbowych, a jedynie informacje o kierunku różnic między grupami 	Zajęcie wielu płatów płucnych - wynik CT klatki piersiowej (% pacjentów)	Czas leczenia/okres obserwacji: bd	16/18 (88,89%)	24/38 (63,16%)	(n/o) p<0,001	n/o	-
	Zajęcie jednego płatu płuca (% pacjentów)		2/18 (11,11%)	14/38 (36,84%)	(n/o) p=0,824	n/o	-
	Wskaźnik PSI		wyższy w grupie ≥60 r.ż.:		(n/o) p<0,001	n/o	-
	Odsetek pacjentów z PSI IV lub V		wyższy w grupie ≥60 r.ż.:		(n/o) p<0,05	n/o	-
	Pacjenci wyleczeni (%)		17/18 (94,44%)	36/38 (94,74%)	n/o	n/o	-
	Zgony		1/18 (5,56%)	2/38 (5,26%)	n/o	n/o	-

bd – brak danych; CT – tomografia komputerowa; n/o – nie oceniano (analitycy odstąpili od szacowania parametrów względnych, jako że w badaniu nie porównywano terapii lopinawir/rytonawir z innymi terapiami lub brakiem leczenia - porównywano jedynie dwie grupy wiekowe pacjentów); PSI – *Pneumonia Severity Index* (zakres I-V, im większa wartość tym gorszy stan pacjenta)

*obliczenia własne analityków (ZawEkk_v1.5; metoda Mantel-Haenszel, Fixed effect); # obliczenia własne analityków

2.1.1.8. Azytromycyna

Zalecenie
Wobec braku potwierdzonych danych o skuteczności, nie zaleca się rutynowego stosowania azytromycyny, ograniczając ich użycie do badania klinicznego.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie zidentyfikowano badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii azytromycyną w COVID-19. Jedyne zidentyfikowane badania odnoszące się do stosowania azytromycyny w COVID-19 to obserwacyjne badanie oceniające hydroksychlorochinę z azytromycyną Gautret 2020b¹⁴⁸ oraz nierandomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną, w ramach którego części pacjentów leczonych hydroksychlorochiną dodano azytromycynę jako profilaktykę nadkażeń bakteryjnych (badanie Gautret 2020a¹⁴⁹) oraz opis serii 11 przypadków – Molina 2020¹⁵⁰, u których zastosowano terapię hydroksychlorochiną w skojarzeniu z azytromycyną według schematu dawkowania stosowanego w Gautret 2020a – (badanie Gautret 2020a¹⁵¹) – tabela poniżej.

Tabela 15. Opis metodyki i wyników badania Gautret 2020a i Molina 2020 – azytromycyna

Metodyka	Populacja / punkt końcowy	Czas obserwacji	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI)	NNT (95% CI)	Istotność kliniczna
Gautret 2020a¹²⁸							
Kontrolowana próba kliniczna z innośrodkową grupą kontrolną (grupa badana w Marsylii, dane do grupy kontrolnej z innych ośrodków we Francji); Badanie od początku marca 2020 do 16 marca 2020	ITT: N=42, w tym: N1 = 26 vs N2 = 16 Per protocol: N=36 n1 = 20 vs n2 = 16 Średnia wieku: 45,1 lat (SD: 22,0); HCQ: 51,2 vs kontrola: 37,3 Mężczyźni: 41,7 %; vs 37,5%. Asymptomatyczni: 16,7%; vs 25%. Średni czas od objawów: 4,0 dni	14 dni	n=26 6 pacjentów utracono : 3 przeniesiono na int. terapię; 1 zmarł w dniu 3. (PCR-negat.); 1 opuścił szpital; 1 przerwał leczenie Hydroksychlorochina 200 mg 3x dziennie przez 10 dni (N=20). + leczenie objawowe i antybiotyki (profilaktyka superinfekcji bakteryjnej). (U 6/20 chorych zastosowano azytromycynę)	n=16 leczenie objawowe, brak danych odnośnie stosowanego leczenia	Standardowe postępowanie kliniczne w Polsce - brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19		
Ograniczenia: brak randomizacji; utrata 6 pacjentów z grupy badanej; protokół badania nie zakładał grupy kontrolnej, kontrolę stanowili pacjenci z innego ośrodka oraz ci, którzy nie wyrazili zgody na udział w badaniu; mała liczebność; różnica wiekowa grup; brak danych o leczeniu w grupie kontrolnej; zmodyfikowano czas oceny względem protokołu i nie przedstawiono wyników dla dnia 7., 14. po włączeniu do badania oraz dnia wypisu ze szpitala artykuł typu Journal Pre-Proof	Hospitalizowani pacjenci z udokumentowanym w PCR SARS-CoV-2 w próbkach z jamy nosowo-gardłowej, w wieku > 12 lat. Wykluczono pacjentów z alergią na CQ lub HCQ i retinopatią, niedoborem G6PD, wydłużeniem odstępu QT. Ujemny wynik PCR w próbkach nosowo-gardłowych (analiza post hoc dla podgrupy HCQ+AZY)	Dzień 3.	HCQ+AZY: 5/6(83,3%)	1/16 (6,3%)	RR = 13,33 (95% CI: 1,93; 91,97)	NNT = 2 (0,9; 2,2)	-
		Dzień 4.	HCQ+AZY:5/6 (83,3%)	4/16 (25%)	RR = 3,33 (95% CI: 1,33; 8,37)	NNT = 2 (1,1; 4,6)	-
		Dzień 5.	HCQ+AZY: 6/6 (100%)	3/16 (18,8%)	RR = 5,33 (95% CI: 1,92; 14,79)	NNT = 2 (1,0; 1,6)	-
		Dzień 6.	HCQ+AZY: 6/6 (100%)	2/16 (12,5%)	RR = 8 (95% CI: 2,19; 29,25)	NNT = 3 (1,4; 20,4)	-
		Warto zauważyć, że jedna pacjentka, która była nadal PCR-pozytywna w dniu 6 po leczeniu hydroksychlorochiną, otrzymała dodatkowo azytromycynę w dniu 8 i test PCR był negatywny w dniu 9. W przeciwieństwie do tego, jeden z pacjentów leczonych hydroksychlorochiną i azytromycyną, który uzyskał wynik ujemny w dniu 6., uzyskał wynik dodatni (niskie miano) w dniu 8.					
Wnioski: Badanie bardzo małej wiarygodności – mała próba, bardzo niepewna możliwość porównywania wyników grupy eksperymentalnej i kontroli, pochodzącej w części z innych ośrodków. Wyjściowo obie grupy z dużymi różnicami co dobitnie widać w wieku – tutaj akurat fakt iż grupa eksperymentalna była starsza zdaje się przemawiać na korzyść wyników dodatnich (Covid-19 u starszych ma gorsze rokowanie). Dodatkowo wynik zaburzają duża utrata z obserwacji (6 z 26) oraz zastosowanie antybiotyku azytromycyna tylko w jednym ramieniu (u 6 z 20) a jak sugeruje analiz podgrup lek ten miał wpływ na wyniki.							

Metodyka	Populacja / punkt końcowy	Czas obserwacji	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI)	NNT (95% CI)	Istotność kliniczna
Gautret 2020b¹²⁹							
Obserwacyjne badanie jednośrodkowe Czas trwania badania od 03.03.2020 do 21.03.2020r. (włączanie pacjentów)	N=80 Mediana wieku 52 lata (18-88); Mężczyźni: 53,8%; Średni czas od wystąpienia symptomów 4,8 dni (zakres: 1-17 dni); Gorączka: 15% pacjentów; Pacjenci asymptomatyczni: 5%; 57,5% pacjentów miało ≥1 znany czynnik ryzyka (nadciśnienie, cukrzyca lub przewlekła choroba układu oddechowego);	Minimum 6 dni	Hydroksychlorochina 200 mg 3 x dziennie + Azytromycyna (500 mg w D1, potem 250 mg na dobę przez następne 4 dni). U pacjentów z zapaleniem płuc i wynikiem NEWS (The national early warning score) ≥5 dodawano ceftriakson do HCQ i azytromycyny (zastosowano u 8%). 93,7% pacjentów otrzymało pierwszą dawkę leków w ciągu 1 dnia od przyjęcia do szpitala. 79/80 pacjentów było leczonych codziennie przez cały okres badania, który trwał max. 10 dni (1 pacjent przerwał leczenie w dniu 4 z powodu potencjalnych interakcji z innymi lekami)		Standardowe postępowanie kliniczne w Polsce - brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19		
	Populacja badana (kryteria włączenia do badania): Hospitalizowani pacjenci z udokumentowanym PCR SARS-CoV-2, w próbkach z jamy nosowo-gardłowej. Do analizy włączono wszystkich pacjentów, którzy byli leczeni hydroksychlorochiną i azytromycyną przez co najmniej trzy dni i którzy byli obserwowani przez co najmniej sześć dni (w badaniu uwzględniono 6 pacjentów stosujących hydroksychlorochinę z azytromycyną z badania Gautret 2020a).						
Ograniczenia badania: brak grupy kontrolnej; brak dokładnych informacji o okresie obserwacji; artykuł typu Journal Pre-Proof	Tlenoterapia	Minimum 6 dni	n=12 (15%)		Nd	nd	-
	Transfer na oddział intensywnej terapii	Minimum 6 dni	n=3 (3,8%)		Nd	nd	-
	Zgon	Minimum 6 dni	n=1 (1,2%)		Nd	nd	-
	Wypis ze szpitala	Minimum 6 dni	n=65 (81,2%)		Nd	nd	-
	Hospitalizacja w czasie zbierania danych	Minimum 6 dni	Intensywna terapia: n=1 (1,2%) Oddział zakaźny: n=13 (16,2%)		Nd	nd	-
	Przyjmowanie innych antybiotyków	Minimum 6 dni	n=18 (22,5%)		Nd	nd	-
	Czas od rozpoczęcia leczenia do wypisania ze szpitala (dla 65 wypisanych pacjentów)	Minimum 6 dni	Średnia: 4,1 dnia (SD: 2,2) Zakres: 1-10 dni		Nd	nd	-

Metodyka	Populacja / punkt końcowy	Czas obserwacji	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI)	NNT (95% CI)	Istotność kliniczna
	Długość pobytu na oddziale zakaźnym (dla 65 wypisanych pacjentów)	Minimum 6 dni	Średnia: 4,6 dni (SD: 2,1) Zakres: 1-11 dni		nd	nd	-
	Ujemny wynik qPCR w próbkach z jamy nosowo-gardłowej	W dniu 7	n=brak danych (83%)		nd	nd	-
		W dniu 8	n=brak danych (93%)		nd	nd	-
	Mdłości lub wymioty	Minimum 6 dni	n=2 (2,5%)		nd	nd	-
	Biegunka	Minimum 6 dni	n=4 (5,0%)		nd	nd	-
	Rozmazany obraz po 5 dniach leczenia	5 dni leczenia	n=1 (1,2%)		nd	nd	-
Molina 2020¹⁵²							
Opis serii przypadków (Infectious Diseases Department, AP-HP-Saint-LouisHospital, Francja). Okres obserwacji: 6 dni	N=11 Mediana wieku: 58.7 lat (zakres: 20–77); Odsetek mężczyzn: 63,6%; Odsetek kobiet: 36,4%; 8/11 pacjentów z istotnymi chorobami współistniejącymi związanymi z gorszymi wynikami (otyłość: 2; guzy łe: 3; nowotwory hematologiczne:2; zakażenie HIV: 1); 10/11 w momencie rozpoczęcia leczenia miało gorączkę i otrzymywało tlenoterapię donosową.		Hydroksychlorochina 600mg/dzień (200 mg 3x dziennie) przez 10 dni +Azytromycyna (500 mg w D1., a następnie 250 mg na dobę przez następne cztery dni).	nd	Brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19 w Polsce.		
	Hospitalizowani pacjenci z udokumentowanym PCR SARS-CoV-2, w próbkach z jamy nosowo-gardłowej.						
Ograniczenia badania: - brak randomizacji, - brak grupy kontrolnej.	Pozytywny wynik testu PCR na SARS-CoV2 RNA	5-6 dzień	n=8/10** (80%, 95% CI: 49–94) **nie wykonano w przypadku zmarłego	nd	nd	nd	-
	Zgon	5 dni	n=1/11 (9%)	nd	nd	nd	-
	Transfer na oddział intensywnej terapii	5 dni	n=2/11 (18%)	nd	nd	nd	-
	Wydłużenia odstępu QT wymagające zaprzestania terapii	5 dni	n=1/11 (9%)	nd	nd	nd	-

2.1.1.9. Kortykosteroidy

Zalecenie
U wentylowanych mechanicznie dorosłych pacjentów z COVID-19 i niewydolnością oddechową ALE BEZ zespołu ostrej niewydolności oddechowej – ARDS) odradza się rutynowego stosowania systemowych kortykosteroidów.
Dla dorosłych pacjentów z COVID-19 i wstrząsem septycznym opornym na leczenie, zalecamy raczej stosowanie niż niestosowanie leczenia niskimi dawkami kortykosteroidów. Typowe dawkowanie kortykosteroidów u pacjentów z wstrząsem septycznym to 200 mg hydrokortyzonu na dobę dożylnie podane we wlewie lub w dawkach przerywanych.
U wentylowanych mechanicznie dorosłych pacjentów z COVID-19 i zespołem ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) sugeruje się stosowanie systemowo kortykosteroidów.

Uzasadnienie:

Opublikowano wiele badań obserwacyjnych, dotyczących zastosowania kortykosteroidów w leczeniu zapaleń płuc wywołanych przez wirusy (np.: wirus grypy, koronawirus i inne), jednak wnioskowanie na ich podstawie obarczone jest niepewnością, gdyż zwykle to pacjenci o cięższym przebiegu choroby leczeni są za pomocą kortykosteroidów. Do aktualizacji przeglądu Cochrane, dotyczącego zastosowania kortykosteroidów w leczeniu grypy¹⁵³, włączono 15 badań kohortowych dla grypy oraz 10 dla koronawirusów. Skorygowana wartość ilorazu szans (OR) wskazuje na związek między stosowaniem kortykosteroidów, a wzrostem ryzyka zgonu [OR = 2,76; (95%CI: 2,06–3,69)]. Wyniki analiz w grupie pacjentów z zakażeniem koronawirusem, wskazują natomiast na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie analizowanego punktu końcowego [OR = 0,83; (95%CI: 0,32–2,17)]. Należy również zwrócić uwagę na wysoką heterogeniczność uwzględnionych badań.

Zarówno przegląd systematyczny z 2018 r. 22 badań RCT (n = 7297 pacjentów), porównujący terapię kortykosteroidami w niskich dawkach z brakiem terapii kortykosteroidami u pacjentów dorosłych we wstrząsie septycznym¹⁵⁴, jak i wytyczne praktyki klinicznej¹⁵⁵, raportowały brak istotnych statystycznie różnic w śmiertelności krótkoterminowej [RR=0,96; (95%CI: 0,91–1,02)], długoterminowej [RR=0,96; (95%CI: 0,90–1,02)] oraz liczbie ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=0,98; (95%CI: 0,90–1,08)).

Nie ma badań klinicznych z grupą kontrolną, odnoszących się do stosowania kortykosteroidów u pacjentów z COVID-19 lub zakażonymi innymi koronawirusami. Opublikowany, ale nierecenzowany raport dotyczący 26 pacjentów z ciężką postacią COVID-19, wskazuje, iż zastosowanie metyloprednizolonu w dawce 1-2 mg/kg/d, przez 5-7 dni wiązało się z krótszym okresem suplementacji tlenu (8,2 dnia vs. 13,5 dnia; p < 0,001) oraz poprawą wyników radiograficznych.¹⁵⁶ Jednakże, autorzy wytycznych ocenili, iż ze względu na ryzyko błędu, te wstępne doniesienia nie stanowią wystarczającej podstawy do sformułowania rekomendacji. W związku z powyższym, zalecenia oparto na pośrednich dowodach dotyczących pozaszpitalnego zapalenia płuc, zespołu ostrej niewydolności oddechowej oraz innych infekcji wirusowych.

Istnieje kilka badań randomizowanych dotyczących stosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów u hospitalizowanych (przeważnie nie w ramach intensywnej terapii), pacjentów z pozaszpitalnym zapaleniem płuc, niektórych z sepsą lub wstrząsem septycznym. Przegląd systematyczny i meta-analiza badań RCT wykazały, iż zastosowanie kortykosteroidów może spowodować zmniejszenie konieczności stosowania mechanicznej wentylacji (5 RCT; 1 060 pacjentów; RR = 0,45, 95% CI: 0,26 – 0,79), zmniejszenie ARDS (4 RCT; 945 pacjentów; RR = 0,24, 95% CI: 0,10 – 0,56) oraz skrócić czas hospitalizacji (6 RCT; 1 499 pacjentów; MD = 1,00 dnia, 95% CI: -1,79 do -0,21), natomiast zwiększa ryzyko wystąpienia hiperglikemii wymagającej leczenia.¹⁵⁷ Badania te obejmowały różne populacje, stosowano różne leki i dawkowanie, a wpływ leczenia na śmiertelność był niepewny. Istnieją również pewne obawy, dotyczące stosowania kortykosteroidów w wirusowych zapaleniach płuc. W związku z tym, nie ma możliwości jednoznacznego odniesienia tych wyników do populacji COVID-19.

Terapia płynowa

Zalecenie

W przypadku ostrej resuscytacji (*acute resuscitation*) dorosłych pacjentów z COVID-19, we wstrząsie, sugeruje się przyjęcie konserwatywnego, zamiast liberalnego podejścia do terapii płynowej.

Uzasadnienie

Ze względu na brak dowodów dotyczących pacjentów z COVID-19 we wstrząsie, zdecydowano o pośrednim wykorzystaniu dowodów dotyczących pacjentów w stanie krytycznym z sepsą i ARDS, w celu sformułowania niniejszej rekomendacji.

Ostatni przegląd systematyczny, w ramach którego wykonano metaanalizę 9 badań RCT (n=637 pacjentów) porównujących konserwatywne i liberalne podejście do stosowanej objętości płynów w początkowej resuscytacji pacjentów z sepsą, nie wykazał istotnej statystycznie różnicy w śmiertelności (RR = 0,87, 95% CI 0,69–1,10) oraz występowaniu poważnych zdarzeń niepożądanych (RR = 0,91, 95% CI 0,78–1,05) pomiędzy badanymi grupami¹⁵⁸. Wszystkie oceniane punkty końcowe przemawiają jednak na korzyść podejścia konserwatywnego (mniejszych objętości płynów). Jakość dowodów oceniono jako bardzo niską, zaznaczając jednocześnie potrzebę przeprowadzenia większej liczby badań w tym zakresie.

Środki ostrożności: w terapii płynowej należy preferować krystaloidy nad środkami koloidowymi.

2.1.2. Postępowanie w zależności od nasilenia COVID-19

Uwaga Autorów

Sformułowane przez panel opinie bazują na analizie aktualnych, dostępnych wytycznych postępowania w zakresie postępowania terapeutycznego w COVID-19. Analiza dowodów naukowych pochodzących z badań klinicznych, przedstawiona wcześniej dla każdej z omawianych technologii lekowych, była przygotowywana równoległe z pracą panelu ekspertów. W chwili formułowania opinii panel nie znał wyników wspomnianej analizy i opierał się głównie na istniejących wytycznych.

Mając na uwadze wyniki przeprowadzonej analizy dostępnych doniesień naukowych (patrz rozdział: 2.1.1), należy podkreślić, że nie ma aktualnie dowodów potwierdzających większą korzyść kliniczną z zastosowania jednej z dostępnych opcji terapeutycznych w COVID-19.

Tabela 16. Zestawienie - zalecania wybranych leków (rzędy) przez poszczególne wytyczne (kolumny) w leczeniu COVID-19.

	Świat	Europa	Polska	USA				Chiny		Korea	Włochy	Belgia	UK	Hiszpania	Australia	Indie	Holandia	Kanada	Francja	
	WHO	SCCM & ESICM	PTEiLChZ	UPHS	MHS	MGH	ATSITF	NKZ-ChRL	CHZUSM	NUS	NIID	ITM	The BMJ	SSHJ	NSW	MH India	NIHEN	Gov Canada	MCMH	FRS
LISTA PODSTAWOWA																				
chlorochina																				
hydroksychlorochina																				
lopinawir/ritonawir																				
remdesiwir																				
tocilizumab																				
fawipirawir																				
oseltamiwir																				
azytromycyna																				
osocze ozdrowieńców																				
LISTA DODATKOWA																				
interferon α lub β																				
sterydy																				
heparyna																				
terapia			1	2	3	4		5		6	7				8	9				

- Lopinawir/ritonawir, doustnie (nie należy rozkruszać) 400/100mg co 12 godzin, 14 dni plus
- Chlorochina, doustnie (dopuszczalne rozkruszanie), przez 3 dni 500 mg co 12 godzin, a następnie przez 4-7 dni 250mg co 12 godzin (nie dłużej niż 10 dni) lub Hydroksychlorochina, doustnie (dopuszczalne rozkruszanie), dawka nasycająca 400 mg co 12 godzin, dawka podtrzymująca 200 mg co 12 godzin, 10 dni.

Komentarz:

Zastosowanie terapii skojarzonych lopinawir/ritonawir +/- chlorochina lub hydroksychlorochina (+ ewentualnie u pacjentów w cięższym stanie tocilizumab), jest rekomendowane w wytycznych włoskich NIID oraz w opartych na nich wytycznych Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych. Zgodnie z wytycznymi australijskimi NSW, w indywidualnych przypadkach można rozważyć skojarzenie: lopinawiru/ritonawiru z hydroksychlorochiną.

Wytyczne koreańskie (NUS) podkreślają, że nie ma dowodów na to, że stosowanie lopinawiru/ritonawiru z chlorochiną lub hydroksychlorochiną jest bardziej skuteczne niż monoterapia. Łączenie tych leków może powodować groźne arytmie z powodu wydłużania odstępu QT. W związku z powyższym, należy zachować daleko idącą ostrożność przy jednoczesnym podawaniu tych leków. Monoterapię sugerują również wytyczne holenderskie (*The National Institute for Health and the Environment of the Netherlands, NIHEN*), francuskie (*French Resuscitation Society, FRS*) i belgijskie (*Institute of Tropical Medicine w Antwerpii, ITM*).

Należy podkreślić, że obecnie nie ma danych klinicznych, pozwalających na wnioskowanie o przewadze terapii złożonej lopinawir/rytonawir+chlorochina lub hydroksychlorochina względem monoterapii z zastosowaniem chlorochiny lub hydroksychlorochiny.

2.1.2.3. Chorzy w stanie ciężkim z niewydolnością oddechową (pre-ARDS)

Zalecenie Komitetu Sterującego

2.1.2.3.1. W świetle braku dowodów naukowych potwierdzających efektywność kliniczną lopinawiru/ritonawiru +/- chlorochina lub hydroksychlorochina lub tocilizumab, nie zaleca się rutynowego stosowania ww. terapii, ograniczając ich użycie do badania klinicznego.

Opinia Panelu ekspertów

Ze względu na niewystarczające dane wynikające z braku kompletnych badań klinicznych wymaganych zwykle przy rejestracji leku do stosowania w określonym wskazaniu, decyzje o leczeniu podstawowym powinny być podejmowane indywidualnie przez lekarza prowadzącego terapię.

W oparciu o niepełną wiedzę i dostępność leków w terapii można rozważyć:

- Lopinawir/ritonawir, doustnie (nie należy rozkruszać), 400/100mg co 12 godzin, 28 dni plus
- Chlorochina, doustnie (dopuszczalne rozkruszanie), przez 3 dni 500 mg co 12 godzin, a następnie przez 4-7 dni 250mg co 12 godzin (nie dłużej niż 10 dni) lub Hydroksychlorochina, doustnie (dopuszczalne rozkruszanie), dawka nasycająca 400 mg co 12 godzin, dawka podtrzymująca 200 mg co 12 godzin, 10 dni plus
- Tocilizumab (u osób z podwyższonym stężeniem IL-6), dożylnie 8 mg/kg (maksymalnie 800

mg) w pojedynczej dawce (jednogodzinny wlew), przy braku poprawy druga dawka może być powtórzona po 8-12 godzinach.

Komentarz:

Należy podkreślić, że obecnie nie ma danych klinicznych, pozwalających na wnioskowanie o przewadze terapii złożonej Lopinawir/rytonawir+chlorochina lub chydroksychlorochina względem monoterapii z zastosowaniem chlorochiny lub hydroksychlorochiny.

W przypadku dużego wzrostu IL-6, istnieje patofizjologiczne uzasadnienie dla hamowania burzy cytokinowej. Tocilizumab blokuje receptor IL-6, jednak obecnie nie ma wystarczającego potwierdzenia jego skuteczności i bezpieczeństwa. (patrz 2.1.1.3) Można więc rozważyć podanie leku w ramach badania klinicznego.

Zalecenie Komitetu Sterującego

2.1.2.3.2. Zaleca się rutynowe stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych, w dawkach profilaktycznych u pacjentów z COVID-19 w stanie ciężkim, z uwagi na ryzyko wystąpienia zakrzepicy żył głębokich i zatoru płucnego. W przypadkach wystąpienia zakrzepicy, zatoru płucnego, rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego lub katastrofalnego zespołu antyfosfolipidowego – w dawkach leczniczych.

Opinia Panelu ekspertów

Zastosowanie heparyny drobnocząsteczkowej stanowi leczenie wspomagające.

Zalecenie Komitetu Sterującego

2.1.2.3.3. U wentylowanych mechanicznie dorosłych pacjentów z COVID-19 i niewydolnością oddechową ALE BEZ zespołu ostrej niewydolności oddechowej – ARDS) odradza się rutynowego stosowania systemowych kortykosteroidów.

Opinia Panelu ekspertów

Glikokortykoidy – mogą być stosowane w wyjątkowych przypadkach, zwłaszcza gdy brak jest poprawy po stosowaniu tocilizumabu.

2.1.2.4. Chorzy w stanie krytycznym z ARDS

Zalecenie Komitetu Sterującego
2.1.2.4.1. W świetle braku dowodów naukowych potwierdzających efektywność kliniczną lopinawiru/ritonawiru +/- chlorochina lub hydroksychlorochina lub tocilizumab, nie zaleca się rutynowego stosowania ww. terapii, ograniczając ich użycie do badania klinicznego.
Opinia Panelu ekspertów
<p>Ze względu na niewystarczające dane wynikające z braku kompletnych badań klinicznych wymaganych zwykle przy rejestracji leku do stosowania w określonym wskazaniu, decyzje o leczeniu podstawowym powinny być podejmowane indywidualnie przez lekarza prowadzącego terapię.</p> <p>W oparciu o niepełną wiedzę i dostępność leków w terapii można rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none">• Lopinawir/ritonawir, doustnie (nie należy rozkruszać), 400/100mg co 12 godzin, 28 dni plus• Chlorochina, doustnie (dopuszczalne rozkruszenie), przez 3 dni 500 mg co 12 godzin, a następnie przez 4-7 dni 250mg co 12 godzin (nie dłużej niż 10 dni) lub Hydroksychlorochina, doustnie (dopuszczalne rozkruszenie), dawka nasycająca 400 mg co 12 godzin, dawka podtrzymująca 200 mg co 12 godzin, 10 dni plus• Tocilizumab, dożylnie 8 mg/kg (maksymalnie 800 mg) w pojedynczej dawce (jednogodzinny wlew), przy braku poprawy druga dawka może być powtórzona po 8-12 godzinach.
Komentarz: <p>Należy podkreślić, że na chwilę obecną nie ma danych klinicznych pozwalających na wnioskowanie o przewadze terapii złożonej Lopinawir/rytonawir+chlorochina lub hydroksychlorochina względem monoterapii z zastosowaniem chlorochiny lub hydroksychlorochiny.</p> <p>W przypadku wzrostu IL-6 istnieje patofizjologiczne uzasadnienie dla hamowania nadmiernej aktywności cytokin. Lekiem o takim działaniu jest tocilizumab. Jednak z uwagi na brak (na chwilę obecną) wystarczającego potwierdzenia jego skuteczności i bezpieczeństwa (patrz 2.1.1.3) można rozważyć podanie leku w ramach badania klinicznego.</p>
Zalecenie Komitetu Sterującego
2.1.2.4.2. Zaleca się rutynowe stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych, w dawkach profilaktycznych u pacjentów z COVID-19 w ARDS, z uwagi na ryzyko wystąpienia zakrzepicy żył głębokich i zatoru płucnego. W przypadkach wystąpienia zakrzepicy, zatoru płucnego, rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego lub katastrofalnego zespołu antyfosfolipidowego – w dawkach leczniczych.
Opinia Panelu ekspertów
Zastosowanie heparyny drobnocząsteczkowej stanowi leczenie wspomagające.

Zalecenie Komitetu Sterującego

2.1.2.4.3. Dla dorosłych pacjentów z COVID-19 i wstrząsem septycznym opornym na leczenie, zalecamy raczej stosowanie niż niestosowanie leczenia niskimi dawkami kortykosteroidów. Typowe dawkowanie kortykosteroidów u pacjentów z wstrząsem septycznym to 200 mg hydrokortyzonu na dobę dożylnie podane we wlewie lub w dawkach przerywanych.

2.1.2.4.4. U wentylowanych mechanicznie dorosłych pacjentów z COVID-19 i zespołem ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) sugeruje się stosowanie systemowo kortykosteroidów.

Opinia Panelu ekspertów

Glikokortykoidy – mogą być stosowane w wyjątkowych przypadkach, zwłaszcza gdy brak jest poprawy po stosowaniu tocilizumabu.

Opinia Panelu ekspertów

Potencjalną wartość terapeutyczną w COVID-19, ale wymagającą dalszych badań posiadają:

1. Remdesiwir
2. Osocze ozdrowieńców
3. Interferon alfa lub beta

Lekami, które wbrew niektórym opiniom, nie są skuteczne w terapii COVID-19 są:

1. Azytromycyna - może być rozważana do stosowania w COVID-19 w sytuacjach uzasadnionych towarzyszącym zakażeniem bakteryjnym, na zasadach dotyczących antybiotykoterapii.

Oseltamiwir - może być rozważana do stosowania w COVID-19 w sytuacjach uzasadnionych towarzyszącą koinfekcją wirusem grypy.

2.2. Tlenoterapia

Uwagi autorów

Duszność jest stosunkowo częstym objawem COVID. Stwierdzono ją u 31,2% spośród 138 chorych hospitalizowanych z powodu choroby w jednym ze szpitali w Wuhan¹⁵⁹. W innych badaniach odsetek chorych z dusznością był jeszcze wyższy i wynosił 42 - 55%^{160,161}. Przebieg choroby jest zróżnicowany. Ocenia się, że u około 20% chorych przebiega ona ciężko i bardzo ciężko. Najważniejszym czynnikiem decydującym o ciężkim przebiegu choroby są zaburzenia wymiany gazowej, w szczególności hipoksemia.¹⁶² Dostępna literatura wskazuje, iż tlenoterapii wymaga około 70-80% pacjentów przyjętych do szpitala z powodu zapalenia płuc wywołanego SARS CoV-2.¹⁶³ Wyniki innego badania, w którym analizowano 201 chorych hospitalizowanych z powodu zapalenia płuc w przebiegu COVID-19 wskazują na skuteczność tlenoterapii biernej z zastosowaniem $FiO_2 < 0,6$ u 72% pacjentów¹⁶⁴. Pozostałe 28% chorych wymagało przyjęcia do Oddziału Intensywnej Opieki i bardziej intensywnych metod tlenoterapii. Wśród nich wysokoprzepływowa tlenoterapia donosowa (HFNO) okazała się wystarczająca u 58% chorych, podczas gdy 42% wymagało inwazyjnej wentylacji mechanicznej¹⁶⁵. Odsetek chorych leczonych w warunkach szpitalnych, u których stwierdzono ciężką niewydolność oddychania i ARDS wahał się od 19,6% do nawet 41%^{166,167}.

2.2.1. Czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu choroby, niewydolności oddychania i zgonu

Zalecenie
2.2.1.1. Zaleca się u każdego chorego przyjętego do szpitala ocenę czynników ryzyka ciężkiego przebiegu choroby i zgonu.

Uzasadnienie:

Na podstawie analizy dostępnego piśmiennictwa^{168,169}, głównie retrospektywnych obserwacji leczonych grup chorych ustalono następujące czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu:

- starszy wiek,
- choroby współistniejące,
- obecność zmian w TK klatki piersiowej wykonanej przy przyjęciu,
- leukopenia i limfocytopenia.

Na podstawie analizy dostępnego piśmiennictwa, głównie retrospektywnych obserwacji leczonych grup chorych ustalono następujące czynniki ryzyka zgonu:

- starszy wiek,
- współistnienie chorób przewlekłych,
- neutrofilia,
- wysokie stężenie LDH,
- wysokie stężenie IL-6,
- wysokie stężenie D-dimeru.

2.2.2. Tlenoterapia bierna

Zalecenie

- 2.2.2.1. Zaleca się, aby tlenoterapię bierną rozpoczynać po ocenie klinicznej pacjenta i zmierzeniu wysycenia tlenem hemoglobiny krwi tętniczej (SpO₂) przy pomocy pulsoksymetru i stwierdzeniu spadku wartości SpO₂ <90-92%. [umiarkowana siła zalecenia]
- 2.2.2.2. Rekomenduje się, aby u chorych z hipoksemiczną niewydolnością oddychania stosować tlenoterapię bierną z docelową wartością SpO₂ w granicach (92-96%). [konsensus ekspercki]

Uzasadnienie:

Brak jest badań oceniających skuteczność tlenoterapii u chorych z COVID-19. Wiadomo jednak, że hipoksemia jest silnym czynnikiem ryzyka śmiertelności, dlatego zaleca się utrzymywanie utlenowania krwi, wyrażonego pomiarem przezskórnym saturacji krwi tętniczej na poziomie $\geq 92\%$. Nie należy jednak przekraczać 96%, gdyż badania opublikowane w ciągu ostatnich kilku lat wykazały wyższą śmiertelność w grupach chorych z ostrą niewydolnością oddychania i ARDS leczonych z docelową wartością $> 96-98\%$. Na podstawie analizy danych^{170,171,172,173,174} wnioskuje się, że optymalną wartością SpO₂ u chorych z ostrą niewydolnością oddychania w przebiegu COVID-19 jest wartość $94\pm 2\%$.

Zalecenie

- 2.2.2.3. Rekomenduje się stosowanie w tlenoterapii biernej wszystkich dostępnych interfejsów począwszy od kaniuli donosowej, poprzez prostą maskę tlenową i maskę z dyszą Venturiego, aż do maski bezzwrotnej. Dobór powinien być uzależniony od zapewnienia odpowiedniego SpO₂ oraz tolerancji pacjenta.

Uzasadnienie:

Brak jest badań porównujących skuteczność poszczególnych interfejsów do tlenoterapii biernej. Rekomendacja opiera się na podstawach teoretycznych ich działania oraz doświadczeniu ekspertów.

Podstawowym interfejsem do tlenoterapii biernej są wazy tlenowe, która w zależności od przepływu tlenu od 1 do 6 l/min zapewnia od ok. 24% do ok. 40% tlenu w mieszaninie oddechowej (FiO₂). W celu ograniczenia rozpylania aerozolu można założyć pacjentowi maseczkę chirurgiczną podczas tlenoterapii przez kaniulę donosową. Maskę tlenową prostą przy przepływach 5-10 l/min zapewnia FiO₂ w granicach ok. 40-60%. Maskę z dyszą Venturiego zapewnia podaż tlenu o stałej wartości FiO₂ i w związku z uzyskiwaniem wysokich przepływów (ok. 40-50 l/min) jest wskazana u chorych z dużym napędem oddechowym. Jednocześnie wysoki przepływ gazów stwarza ryzyko odległego rozpylania cząsteczek gazów wydechowych. Maskę bezzwrotną pozwala na uzyskanie największego FiO₂ w granicach ok. 80-95%, które zależy od podaży tlenu do rezerwuaru (min 15 l/min) i szczelności dopasowania maski. Wszystkie techniki tlenoterapii biernej generują wytwarzanie aerozolu i stwarzają ryzyko zarażenia się, dlatego przy ich stosowaniu konieczna jest pełna ochrona personelu medycznego. (zalecenia poniżej)^{175,176}

2.2.3. Wysokoprzepływowa tlenoterapia donosowa i nieinwazyjna wentylacja (BiPAP, CPAP)

Zalecenie

2.2.3.1. U chorych wymagających tlenoterapii biernej o wysokim FiO_2 ($\geq 40\%$), jeśli nie istnieją wskazania do pilnej intubacji i wentylacji inwazyjnej, można podjąć próbę leczenia za pomocą tlenoterapii czynnej pod postacią wysokoprzepływowej tlenoterapii donosowej lub nieinwazyjnego wspomaganie wentylacji w trybie CPAP lub BiPAP.

Uzasadnienie:

Wysokoprzepływowa tlenoterapia donosowa (WTD) polega na podawaniu donosowo dużego przepływu powietrza (maksymalnego przepływu 60 l/min) wzbogaconego w tlen (maksymalnie FiO_2 do 1,0), które jest maksymalnie wysycone parą wodną i ogrzane do temperatury ciała. WTD może być uważana za metodę pośrednią pomiędzy tlenoterapią bierną a czynną, gdyż posiada pewne cechy tlenoterapii prowadzonej za pomocą respiratora: generuje niewielkie dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych i zmniejsza pracę oddychania. Brak jest bezpośrednich dowodów oceniających skuteczność WTD u chorych z COVID-19. Wykorzystano pośrednie dowody oceniające stosowanie tej metody w leczeniu hipoksemicznej niewydolności oddychania.^{177,178,179,180,181,182,183,184} Jedno randomizowane badanie wykazało, iż zastosowanie WTD wiąże się z redukcją ryzyka zgonu u pacjentów z ostrą hipoksemiczną niewydolnością oddechową (standardowa terapia vs WTD [WTD [HR=2,01; 95% CI 1,01;3,90]; NIV vs WTD [HR=2,50 95% CI 1,31; 4,78]).¹⁸⁵ Metaanaliza 9 badań randomizowanych (2 093 pacjentów)¹⁸⁶ wykazała, że WTD zmniejsza ryzyko intubacji oraz przyjęcia do OIOM w porównaniu z konwencjonalną tlenoterapią.

Nieinwazyjna wentylacja (NIW), rozumiana jako podawanie dodatniego ciśnienia do dróg oddechowych bez konieczności intubacji, nie jest rekomendowaną metodą leczenia ostrej, hipoksemicznej niewydolności oddychania w przebiegu zapalenia płuc lub ARDS, gdyż ryzyko niepowodzeń jest wysokie (ok. 50%).¹⁸⁷ Jednak z uwagi na to, że są pośrednie dowody¹⁸⁸ na zmniejszenie ryzyka intubacji u chorych z łagodną postacią ARDS, leczenie to może zostać podjęte pod następującymi warunkami: personel medyczny ma doświadczenie w stosowaniu NIW, istnieje możliwość stałego monitorowania parametrów życiowych pacjenta, jest zapewniony dostęp do szybkiej intubacji i wentylacji inwazyjnej w razie pogarszania stanu chorego. Opóźnienie intubacji z powodu przedłużonego stosowania NIW jest silnym czynnikiem ryzyka zgonu. Wskaźnikami skuteczności leczenia NIW jest zmniejszenie częstości oddechów, zmniejszenie uczucia duszności, poprawa wskaźnika oksygenacji ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ lub $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$).

Zalecenie

2.2.3.2. Rekomenduje się stosowanie interfejsów zakrywających usta i nos pacjenta oraz układów oddechowych, które minimalizują ryzyko zakażenia się przez personel medyczny. W opinii ekspertów ryzyko to zwiększa się w następującej kolejności: hełm, maska twarzowa niewentylowana z układem dwuramiennym, maska twarzowa niewentylowana z układem jednoramiennym, maska wentylowana.

Uzasadnienie:

W przypadku stosowania nieinwazyjnej wentylacji (NIW) u chorych z ostrą, hipoksemiczną niewydolnością oddychania nie zaleca się stosowania masek nosowych z uwagi na bardzo

prawdopodobny przeciek przez usta. Interfejsem z wyboru jest maska zakrywająca usta i nos. Dostępne trzy rodzaje masek: ustno-nosowa, pełnotwarzowa (obejmująca także oczy) oraz hełm. Biorąc pod uwagę możliwość szczelnego założenia przy dużych ciśnieniach terapeutycznych, długi czas prowadzenia terapii i zasięg rozpylenia aerozolu, optymalnym interfejsem jest hełm. Ponadto metaanaliza badań kontrolowanych¹⁸⁹ wykazała większą skuteczności stosowania hełmu w porównaniu z innymi interfejsami w zakresie śmiertelności i konieczności intubacji. W przypadku braku tego interfejsu należy zastosować maskę twarzą, ale w ten sposób skomponować układ oddechowy, aby zminimalizować ryzyko rozprzestrzeniania się aerozolu z dróg oddechowych chorego. Jak pokazują wyniki badań, aerozol podczas nieinwazyjnej wentylacji może się rozprzestrzeniać na odległość do 1 metra.^{190,191,192,193,194,195}

2.2.4. Monitorowanie

Zalecenie

2.2.4.1. Podczas prowadzenia leczenia WTC lub NIW powinna być możliwość ciągłego monitorowania funkcji życiowych oraz oceny stanu pacjenta co 1-2 godziny. Z uwagi na ryzyko wystąpienia szybkiego pogorszenia stanu i nasilenia niewydolności oddychania sugeruje się w monitorowaniu chorych posługiwać się skalą NEWS2 (Załącznik nr 5 i 6).

Uzasadnienie:

Monitorowanie chorego jest konieczne z uwagi na ryzyko szybkiego pogorszenia stanu chorego i nasilenia niewydolności oddychania, które byłyby wskazaniem do intensyfikacji leczenia (intubacja, wentylacja inwazyjna), jeśli nie podjęto wcześniej decyzji o nie podejmowaniu takich działań. Wykazano, że opóźnienie intubacji spowodowane prowadzeniem nieskutecznej NIW wiąże się z podwyższonym ryzykiem zgonu.¹⁹⁶

Skala NEWS2 jest prostą a jednocześnie o udowodnionej wiarygodności skalą oceny stanu chorego z niewydolnością oddychania. Jest rekomendowana przez NHS (Wielka Brytania).¹⁹⁷

2.2.5. Ryzyko zarażenia personelu medycznego

Zalecenie

2.2.5.1. Rekomenduje się podjęcie szczególnych środków ochrony przed zakażeniem: optymalny ubiór ochrony osobistej, ujemne ciśnienie lub odpowiednia wentylacja sal, podczas procedur, w trakcie których generowane są aerozole*.

Uzasadnienie:

Jak wykazują doświadczenia z Chin oraz Hong Kongu, w przypadku stosowania odpowiedniej ochrony, ryzyko zakażenia jest bardzo niskie.¹⁹⁸ Najbardziej ryzykowną procedurą jest intubacja, gdyż zachodzi wówczas bliski i stosunkowo długi kontakt dróg oddechowych lekarza i pacjenta.

* Procedury związane z tlenoterapią, w trakcie których generowane są aerezole (PGA) i występuje wyższe ryzyko zakażenia wirusem:

- Tlenoterapia przez maskę z dyszą Venturiego,
- Wysokoprzepływową tlenoterapię donosową (HFNO),
- CPAP,

- Nieinwazyjna wentylacja mechaniczna (NWM),
- Resuscytacja krążeniowo-oddechowa,
- Intubacja i ekstubacja tchawicy,
- Wentylacja workiem samorozprężalnym (AMBU),
- Odsysania przy użyciu otwartego systemu do odsysania z rurki intubacyjnej,
- Odsysanie górnych dróg oddechowych,
- Bronchoskopia i procedury laryngologiczne związane na górnych drogach oddechowych wymagające odsysania,
- Wentylacja oscylacyjna wysokiej częstotliwości (HFOV).¹⁹⁹

2.3. Intensywna terapia

Uwagi autorów

Niniejsze rekomendacje powstały w oparciu o dyskusję zaproszonych ekspertów nad dotychczas opublikowanymi wytycznymi i zaleceniami, dotyczącymi postępowania z chorymi z COVID-19. W związku z tym, że w przeważającej liczbie przypadków siła zaleceń jest bardzo niska, panel ekspertów zaleca ciągłe monitorowanie doniesień nt. optymalnego postępowania, w celu zwiększenia bezpieczeństwa chorych i personelu medycznego oraz poprawy wyników leczenia. Integralną częścią zaproponowanych rekomendacji jest algorytm postępowania w przypadku stwierdzenia klinicznej manifestacji niedotlenienia u pacjenta z COVID-19, który jest załącznikiem do niniejszego dokumentu (Załącznik nr 7). Rozdział dedykowany do Oddziału Intensywna Terapia.

2.3.1. Intensywna terapia oddechowa

Zalecenie

2.3.1.1. Zaleca się, aby tlenoterapię bierną rozpoczynać po ocenie klinicznej pacjenta i zmierzeniu wysycenia tlenem hemoglobiny krwi tętnicznej (SpO₂) przy pomocy pulsoksymetru i stwierdzeniu spadku wartości SpO₂ <90-92%. [umiarkowana siła zalecenia]

Uzasadnienie:

W badaniu Guan 2020 wykazano, iż 41% pacjentów z COVID-19 (w tym ponad 70% w stanie ciężkim) wymagało tlenoterapii.²⁰⁰ W badaniu LOCO2 wykazano, iż u pacjentów z ARDS, niższe docelowe wartości SpO₂ (88–92%) wiążą się z większym ryzykiem zgonu (RD 14% [95% CI 0,7; 27,2], p=b.d.) niż w grupie o wyższych docelowych wartościach SpO₂ (≥96%).²⁰¹

Zalecenie

2.3.1.2. Zaleca się, aby u pacjentów leczonych przy pomocy tlenoterapii biernej stosować ciągle pomiar SpO₂ i dążyć do utrzymania wartości SpO₂ w przedziale 92–96% [niska siła zalecenia]

Uzasadnienie:

W publikacji Chu 2018 analiza meta-regresji wykazała liniowy związek pomiędzy wyższymi wartościami SpO₂ a ryzykiem wewnątrzszpitalnego zgonu (współczynnik regresji 1,25 [95% CI 1–1,57], p=0,008) oraz wyższe ryzyko zgonu podczas 30 dniowego follow-up (współczynnik regresji 1,17 [95% CI 1,01; 1,36], p=0,0052).²⁰² W badaniu LOCO2 wykazano, iż u pacjentów z ARDS, niższe docelowe wartości SpO₂ (88–92%) wiążą się z większym ryzykiem zgonu (RD 14% [95% CI 0,7;27,2], p=b.d.) niż w grupie o wyższych docelowych wartościach SpO₂ (≥96%).²⁰³ Rozważając zagrożenia bardzo wysokich wartości docelowych SpO₂ oraz wysokie koszty oraz zwiększone ryzyko wyczerpania zapasów tlenu, w wytycznych SSC 2020, przedstawiono silne zalecenie przeciwko utrzymaniu wartości docelowych SpO₂ na poziomie wyższym niż 96%. Wskazano również, iż SpO₂ docelowe 92–96% jest optymalne.²⁰⁴

Zalecenia

Zalecenia
2.3.1.3. Zaleca się następującą eskalację tlenoterapii biernej w celu zwiększania FiO ₂ : najpierw powinny być stosowane wazy tlenowe (przepływ O ₂ do 5 l/min, co odpowiada FiO ₂ ~ 0,4), następnie maska z dyszą Venturiego (przepływ tlenu dostosowany do dyszy, maksymalne możliwe do uzyskania FiO ₂ ~ 0,6), a na koniec maska z rezerwuarem (przepływ O ₂ do 15 l/min, maksymalne możliwe do uzyskania FiO ₂ ~ 1,0) [konsensus ekspercki]
2.3.1.4. W przypadku, kiedy w celu utrzymania wartości SpO ₂ >92% pacjent wymaga stosowania urządzeń do tlenoterapii biernej, dostarczających frakcję wdychanego tlenu (FiO ₂) >0,4, zaleca się rozważenie wskazań do wentylacji mechanicznej. [konsensus ekspercki]
2.3.1.5. Zaleca się stosowanie pozycji w ułożeniu na brzuchu podczas tlenoterapii biernej jako metody poprawiającej utlenowanie. [konsensus ekspercki]
2.3.1.6. W związku z tym, że stosowanie wysokoprzepływowej tlenoterapii donosowej (HFNO) oraz wentylacji nieinwazyjnej (NIV) może być związane ze zwiększonym ryzykiem zakażenia personelu rekomenduje się, aby ta forma terapii była prowadzona przez personel medyczny posiadający doświadczenie w jej stosowaniu oraz dysponujący optymalnym oprzyrządowaniem (interface). [konsensus ekspercki]
2.3.1.7. U pacjentów z hipokseją, pod postacią stwierdzenia tachypnoe >35 oddechów na minutę, obniżenia wartości SpO ₂ <90%, pogorszenia kontaktu z pacjentem, utrzymującą się pomimo tlenoterapii biernej, zaleca się rozważenie intubacji tchawicy i podłączenie respiratora [konsensus ekspertów]
2.3.1.8. HFNO oraz NIV mogą być rozważone u pacjentów, u których występują objawy niewydolności oddychania, pomimo adekwatnej tlenoterapii biernej i istnieje możliwość czasowego odroczenia intubacji tchawicy i podłączenia do respiratora. [konsensus ekspercki]
2.3.1.9. Zaleca się, aby HFNO oraz NIV była prowadzona w sytuacji dostępności dedykowanych urządzeń poza oddziałami anestezjologii i intensywnej terapii (OAIT), możliwości ciągłego monitorowania funkcji życiowych oraz oceny stanu pacjenta co 1–2 godziny [konsensus ekspercki]
2.3.1.10. Zaleca się, aby w celu minimalizacji transmisji drogą powietrzną podczas terapii HFNO oraz NIV była ona prowadzona w izolatkach z ujemnym bądź neutralnym ciśnieniem, a personel medyczny, sprawujący opiekę nad pacjentami używał masek w standardzie FFP2 lub N95. [konsensus ekspercki]
2.3.1.11. Zaleca się, aby w razie pogorszenia stanu pacjenta w trakcie HFNO lub NIV, pod postacią stwierdzenia tachypnoe >35 oddechów na minutę, obniżenia wartości SpO ₂ <90%, pogorszenia kontaktu z pacjentem, rozważyć wczesną intubację tchawicy i podłączenie respiratora. [konsensus ekspertów]

Uzasadnienie:

W chwili obecnej dostępnych jest zbyt mało informacji na temat COVID-19, przez co konieczne stało się uwzględnienie doświadczenia i wiedzy eksperckiej specjalistów i ekspertów klinicznych. Zalecenia sformułowane zostało w oparciu o krytyczną ocenę zgromadzonych dowodów naukowych w połączeniu z konsensusem multidyscyplinarnego panelu ekspertów.

Zalecenie

2.3.1.12. Zaleca się, aby u pacjentów wentylowanych mechanicznie, stosować protekcyjną wentylację płuc z objętościami 4–8 ml/kg należnej masy ciała i nieprzekraczanie ciśnienia plateau 30 cmH₂O. [wysoka siła zalecenia]

Uzasadnienie:

Aktualnie nie ma badań nad strategiami wentylacji mechanicznej u pacjentów z COVID-19 oraz wpływu ograniczenia ciśnienia plateau w ARDS wywołanym przez COVID-19.

Ekspertcy są zdania, że powinien on być podobny do stosowanego w przypadku innych pacjentów z ciężką niewydolnością oddechową leczonych na OAIT. Analiza sześciu badań z randomizacją (1 181 pacjentów) wykazała zmniejszenie śmiertelności przy zastosowaniu wentylacji płuc z niskimi objętościami (RR 0,73, 95% CI 0,63; 0,85).^{205,206,207,208,209,210} W oparciu o dostępne dowody, światowe wytyczne zalecają zastosowanie niskiego V_t (4–8 mL/kg należnej masy ciała) u pacjentów z ARDS).^{211,212,213}

Istnieje wiele dowodów pośrednich dotyczących pacjentów z zespołem ostrej niewydolności oddechowej. Przegląd systematyczny i metaanaliza badań RCT wskazały, że wykorzystanie strategii ochrony płuc z zastosowaniem niskiej objętości i ciśnienia plateau <30 cmH₂O (9 badań i 1 629 pacjentów) zmniejszały ryzyko zgonu (RR 0,80, 95% CI 0,66–0,98).²¹⁴ Metaanaliza porównująca strategię wentylacji z zastosowaniem niskiego i wysokiego P_{plat} u pacjentów z ARDS (15 badań RCT) wykazała, że śmiertelność krótkoterminowa była wyższa u pacjentów, u których zastosowano ciśnienie plateau >32 cmH₂O w czasie pierwszego tygodnia pobytu na OAIT (dzień 1: RR 0,77 [95% CI 0,66–0,89]; dzień 3: RR 0,76 [95% CI 0,64–0,90]; dzień 7: RR 0,78 [95% CI 0,65–0,93]).²¹⁵

Zalecenie

2.3.1.13. Nie zaleca się stosowania manewrów rekrutacyjnych, prowadzących po powstania nadmiernych ciśnień w klatce piersiowej pacjenta, które mogą uszkodzić płuca (westchnięcia, czasowe zwiększanie ciśnień inflacyjnych, itp.). [niska siła zalecenia]

Uzasadnienie:

Przegląd systematyczny i metaanaliza 6 badań z randomizacją (1423 pacjentów) wykazały, że manewry rekrutacyjne zmniejszały śmiertelność i ilość interwencji ratunkowych oraz poprawiały saturację nie zwiększając ryzyka barotraumy.²¹⁶ Osiem badań RCT (2544) nie łączyło manewrów rekrutacyjnych ze zmniejszoną śmiertelnością (RR 0,90, 95%CI 0,78–1,04), ale analiza podgrup sugerowała, że tradycyjne manewry rekrutacyjne znacznie zmniejszały śmiertelność (RR 0,85, 95% CI 0,75–0,97), podczas gdy manewry rekrutacyjne związane ze stopniowym miareczkowaniem PEEP zwiększały śmiertelność (RR 1,06, 95% CI 0,97–1,17).²¹⁷

Zalecenia

2.3.1.14. Hiperkapnia jest dopuszczalna w trakcie wentylacji mechanicznej w celu ograniczenia uszkodzenia płuc, pod warunkiem utrzymywania wartości pH krwi tętniczej >7,2. [konsensus ekspercki]

2.3.1.15. Nie zaleca się dożylnego podażu wodorowęglanu sodu w celu korygowania ciężkiej kwasicy oddechowej z powodu ryzyka narastania hiperkapnii. [konsensus ekspercki]

Uzasadnienie:

W chwili obecnej dostępnych jest zbyt mało informacji na temat COVID-19, przez co konieczne stało się uwzględnienie doświadczenia i wiedzy eksperckiej specjalistów i ekspertów klinicznych. Zalecenie sformułowane zostało w oparciu o krytyczną ocenę zgromadzonych dowodów naukowych w połączeniu z konsensusem multidyscyplinarnego panelu ekspertów.

Zalecenie

2.3.1.16. Zaleca się ustawienie wartości dodatniego ciśnienia końcowo-wydechowego (PEEP) w oparciu o tabelę ARDS-NET (Załącznik nr 8), w celu ograniczenia ryzyka niedodmy oraz hiperinflacji płuc. [konsensus ekspertów]

Uzasadnienie:

Po zwiększeniu wartości PEEP, lekarze powinni monitorować stan pacjentów w celu stwierdzenia barotraumy. Co ważne, wyższa wartość dodatniego ciśnienia końcowo-wydechowego może prowadzić do wyższego Pplat, które, gdy ma wartość >30 cmH₂O, związane jest z pewnym ryzykiem, jak i korzyściami. Lekarze mogą korzystać z protokołu ARDS-NET w celu określenia optymalnej wysokości PEEP.²¹⁸

Zalecenie

2.3.1.17. W przypadku głębokiej hipoksemii, definiowanej jako utrzymujący się stosunek PaO₂/FiO₂ <150 mmHg zaleca się stosowanie *prone positioning* (optymalnie - kilkanaście godzin w ciągu doby i powtarzanie sesji przez kolejne dni w razie poprawy oksigenacji). [wysoka siła zalecenia]

Uzasadnienie:

Jak wskazuje Cornejo 2013, pozycja na brzuchu teoretycznie zwiększa jednorodność wentylacji poprzez zmniejszenie deformacji płuc.²¹⁹ Może to redukować różnice ciśnienia śródplucnego pomiędzy częścią grzbietową i brzusznią, dodatkowo wyrównując kompresję płuc²²⁰ i poprawiając perfuzję²²¹.

Zalecenie

2.3.1.18. W przypadku stwierdzenia dyssynchronii z respiratorem pomimo sedacji, uniemożliwiającej skuteczne osiągnięcie ograniczenia objętości oddechowej lub oporna hipoksemii i/lub hiperkapnii zalecane jest stosowanie leków zmiotczających mięśnie szkieletowe w bolusach lub w infuzji ciągłej. [niska siła zalecenia]

Uzasadnienie:

W przypadku pacjentów z ARDS (umiarkowanym do ciężkiego) większość wytycznych zaleca wlew środków zmiotczających mięśnie obwodowe (NMBA). Zalecenia te opierały się głównie na zbiorczych oszacowaniach z 3 badań RCT (431 pacjentów) wykazujących zmniejszenie śmiertelności w ciągu 90 dni po zastosowaniu infuzji NMBA w porównaniu z jej brakiem²²². Jednak wyniki badania ROSE podważyły wyniki uzyskane poprzednich badaniach. W badaniu dokonano randomizacji 1006 pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim ARDS, którzy otrzymywali infuzję NMBA przez 48 godzin lub

przerywane bolusy NMBA w zależności od potrzeb²²³. Badanie wykazało, że ciągły wlew bezylanu cisatrakuriowego nie poprawił istotnych wyników u żadnego pacjenta.

Wytyczne Surviving Sepsis Campaign wskazują, że ciągły wlew NMBA powinien być zarezerwowany wyłącznie dla pacjentów z ryzykiem wystąpienia trwałego paralizu, w którym przerywane dawkowanie może nie być wystarczające, takich jak pacjenci z uporczywą dyssynchronią respiratora i pacjenci wymagający ciągłej wentylacji w głębokiej sedacji lub pacjenci z utrzymującym się wysokim ciśnieniem plateau. Wpływ NMBA na wyniki długoterminowe jest niejasny²²⁴.

Zalecenie

2.3.1.19. Nie zaleca się rozłączania układu respiratora z powodu ryzyka kontaminacji, niedodmy i hipoksemii. W razie konieczności rozłączenia układu sugerujemy zaklepowanie rurki intubacyjnej oraz wstrzymanie wentylacji na respiratorze PRZED rozłączeniem. [konsensus ekspercki]

Uzasadnienie:

W chwili obecnej dostępnych jest zbyt mało informacji na temat COVID-19, przez co konieczne stało się uwzględnienie doświadczenia i wiedzy eksperckiej specjalistów i ekspertów klinicznych. Zalecenie sformułowane zostało w oparciu o krytyczną ocenę zgromadzonych dowodów naukowych w połączeniu z konsensusem multidyscyplinarnego panelu ekspertów.

Zalecenie

2.3.1.20. Nie zaleca się rutynowego używania leków rozszerzających naczynia płucne [wysoka siła zalecenia]

Uzasadnienie:

Przegląd Cochrane obejmujący 13 badań z randomizacją (1243 pacjentów), w których stosowano tlenek azotu w leczeniu ARDS, jednak takie postępowanie nie wykazało istotnego wpływu na śmiertelność (RR 1,04 [95% CI 0,9–1,19]) i wiązało się ze zwiększonym ryzykiem ostrego uszkodzenia nerek (RR 1,59 [95% CI 1,17–2,16]). Inhalacje tlenu azotu niosą krótkotrwałą poprawę saturacji. Podgrupa badań opisujących wartości PaO₂/FiO₂ (mmHg) w ciągu 24 godzin po interwencji wykazały istotną statystycznie różnicę na korzyść tlenu azotu, jednak różnica ta nie była już widoczna po upływie 24 godzin. Żadne badanie nie oceniało inhalacji tlenu azotu jako terapii ratunkowej²²⁵. Ze względu na możliwe szkody ze stosowania tlenu azotu i brak jednoznacznych korzyści w odniesieniu do śmiertelności, panel SSCM zdecydował o niezaleceniu rutynowego stosowania tlenu azotu u pacjentów z ARDS²²⁶.

2.3.2. ECMO

Zalecenie

2.3.2.1. Jeśli pomimo optymalnej terapii konwencjonalnej – sztucznej wentylacji respiratorem (opisanej w rekomendacjach panelu Intensywna Terapia), utrzymuje się hipoksemia z wskaźnikiem PaO₂/FiO₂ <150 mmHg lub kwasica oddechowa pH <7,25 i PaCO₂ >60 mmHg należy rozważyć wdrożenie ECMO lub skontaktować się z ośrodkiem ECMO w celu przekazania pacjenta.

2.3.2.2. Zaleca się przekazywanie pacjentów wymagających VV-ECMO do ośrodków wymienionych w Tabeli 17, po wcześniejszym uzgodnieniu miejsca. [konsensus ekspercki]

Tabela 17. Ośrodki ECMO do leczenia niewydolności oddechowej

Adres	Szpital	Koordynator	Kontakt
GDAŃSK ul. Smoluchowskiego 18	Pomorskie Centrum Chorób Zakaźnych i Gruźlicy	Romuald Lango Wojciech Karolak	58-584 4209
KRAKÓW ul. Jakubowskiego 2	Centrum Terapii Pozaustrojowych Szpital Uniwersytecki w Krakowie	Konstanty Szuldrzyński	12-400 1887
LUBLIN ul. Staszica 16	Oddział A. Intensywnej Terapii Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1	Mirosław Czuczwar Michał Borys	81-534 9795
WARSZAWA ul. Wołoska 137	Centrum Terapii Pozaustrojowych Centralny Szpital Kliniczny MSWiA	Dominik Drobiński	22-508 1704 22-508 1702 22-508 1262
WROCLAW ul. Kamieńskiego 73A	Dolnośląskie Centrum Chorób Serca	Marcin Rak	71-320 9437 71-320 9438
Dla zapewnienia dobrego dostępu dla pacjentów z całej Polski konieczne jest wskazanie jeszcze jednego centrum ECMO, w Szczecinie lub Poznaniu.			

Uzasadnienie:

Brak jest badań klinicznych dotyczących stosowania ECMO u pacjentów z COVID-19. Raport Yang 2020 sugeruje, że 11,5% przypadków pacjentów z COVID-19 przyjętych na OIOM otrzymało leczenie ECMO²²⁷, ale przebieg kliniczny i wyniki tych pacjentów nie zostały jeszcze opublikowane.

Ministerstwo Zdrowia w Arabii Saudyjskiej wprowadziło program ECMO podczas epidemii MERS-CoV. W retrospektywnym badaniu kohortowym, grupa 35 pacjentów z MERS-CoV i oporną na leczenie hipokseміą, którzy otrzymali VV ECMO, miała niższą śmiertelność wewnątrzszpitalną (65 vs 100%, p=0,02)²²⁸. Jednak w tym badaniu istnieje wysokie ryzyko błędnej selekcji, biorąc pod uwagę jego retrospektywny charakter.

Tylko dwa badania RCT oceniały ECMO w porównaniu z konwencjonalną wentylacją mechaniczną w ciężkim ARDS. Wytyczne opublikowane w 2017 nie dostarczają szczegółowych wskazówek dotyczących stosowania ECMO i zalecają przeprowadzenie dalszych badań²²⁹. Chociaż, najnowsze badanie z randomizacją (EOLIA) zostało wcześniej zakończone ze względu na uporczywość leczenia²³⁰, to ponowna analiza z zastosowaniem podejścia bayesowskiego dała możliwość lepszej interpretacji wyników, sugerując niższą śmiertelność w ciężkim ARDS przy zastosowaniu ECMO²³¹. Niedawny przegląd systematyczny obejmujący dwa badania RCT (429 pacjentów) wykazał zmniejszenie śmiertelności w ciągu 60 dni w przypadku zastosowania ECMO (RR 0,73, 95% CI 0,58–0,92), jednak ryzyko wystąpienia krwotoku było większe²³².

Zalecenia

2.3.2.3. Zaleca się, aby w zakresie szczegółów postępowania podczas kwalifikacji i leczenia VV-ECMO korzystać z ogólnych zasad postępowania dotyczących terapii opisanych

w „Zaktualizowanym protokole postępowania u chorych wymagających zastosowania pozaustrojowej oksygenacji krwi (ECMO) w leczeniu ostrej niewydolności oddechowej dorosłych” (dokument opublikowany w czasopiśmie *Anestezjologia i Intensywna Terapia*, 2017; 2: 92-104) [konsensus ekspertów]

Uzasadnienie:

W chwili obecnej dostępnych jest zbyt mało informacji na temat COVID-19, przez co konieczne stało się uwzględnienie doświadczenia i wiedzy eksperckiej specjalistów i ekspertów klinicznych. Zalecenia sformułowane zostało w oparciu o krytyczną ocenę zgromadzonych dowodów naukowych w połączeniu z konsensusem multidyscyplinarnego panelu ekspertów.

2.3.3. Podsumowanie postępowania u pacjenta z ARDS

Podsumowanie zaleceń dotyczących postępowania z pacjentami z COVID-19 oraz ARDS przedstawia poniższy rysunek. Zalecenia zostały sformułowane przez międzynarodowy panel ekspertów wybranych przez subkomitet Surviving Sepsis Campaign ds. COVID-19¹⁶³.

COVID-19 z łagodnym ARDS	COVID-19 z umiarkowanym lub ciężkim ARDS	Leczenie rezerwowe / wspomagające
Zalecane Vt 4-8 ml/kg oraz P _{plat} <30 cm H ₂ O	Do rozważenia Wyższe PEEP	Rekomendacja niepewna Leki przeciwwirusowe, chlorochina, anty-IL6
Zalecane Badania pod kątem infekcji bakteryjnej	Do rozważenia Bolusy NMBA w celu ułatwienia wentylacji	Do rozważenia (przy wentylacji w pozycji leżącej a brzuchu, wysokim P _{plat} , asynchroniczności) Infuzja NMBA przez 24h
Zalecane Cel SpO ₂ 92-96%	Do rozważenia (jeżeli pacjent reaguje na zwiększenie PEEP) Tradycyjne manewry rekrutacyjne	Do rozważenia Wentylacja w pozycji leżącej na brzuchu 12-16h
Do rozważenia Restrykcyjna strategia podaży płynów	Do rozważenia Wentylacja w pozycji leżącej na brzuchu 12-16h	Do rozważenia (zaprzestać przy braku szybkiej odpowiedzi) Próba zastosowania wziewnie tlenu azotu
Do rozważenia Antybiotykoterapia empiryczna	Do rozważenia (przy wentylacji w pozycji na brzuchu, wysokim P _{plat} , asynchroniczności) Infuzja NMBA przez 24h	Do rozważenia (należy postępować zgodnie z lokalnymi kryteriami ECMO) V-V ECMO lub odesłanie do centrum ECMO
Rekomendacja niepewna Kortykosteroidy ogólnoustrojowe	Niezalecane Manewry rekrutacyjne z narastającymi ciśnieniami w drogach oddechowych	<p>ARDS – Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. <i>acute respiratory distress syndrome</i>)</p> <p>ECMO - Pozaustrojowe utlenowanie krwi (ang. <i>ExtraCorporeal Membrane Oxygenation</i>)</p> <p>NMBA - Leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe (ang. <i>neuromuscular blocking agents</i>)</p> <p>PEEP - Dodatnie ciśnienie końcowywydechowe (ang. <i>positive end-expiratory pressure</i>)</p>
	Do rozważenia Krótka terapia kortykosteroidami ogólnoustrojowymi	
		<p>anty-IL6</p> <p>dal</p>

Rysunek 3. Podsumowanie zaleceń dotyczących postępowania z pacjentami z COVID-19 oraz ARDS, opracowane na podstawie *Surviving Sepsis Campaign, 2020*

CZĘŚĆ II

OCHRONA PERSONELU MEDYCZNEGO I ORGANIZACJA PRACY

3. Edukacja personelu medycznego

Zalecenia
3.1. Szpital powinien zorganizować system szkolenia personelu w zakresie wykorzystania indywidualnych środków ochrony, z weryfikacją umiejętności.
3.2. Szkolenie nie powinno obejmować wszystkich dostępnych metod środków ochrony indywidualnej (ŚOI), ale przede wszystkim tych, które przydatne będą na stanowisku pracy danego pracownika.

Komentarz:

Materiały instruktażowe można znaleźć w internecie, poniżej przykładowe źródła:

- Filmy instruktażowe Krakowskiego Pogotowia Ratunkowego dotyczący prawidłowego stosowania kombinezonu Indywidualnego Pakietu Ochrony Biologicznej:
 - <https://www.youtube.com/watch?v=eluftjc8hSU>
 - <https://www.youtube.com/watch?v=UQbiSnry4t4>
- Filmy instruktażowe NHS przedstawiające zasady postępowania ze środkami ochrony osobistej oraz prawidłową kolejność ich zakładania oraz zdejmowania:
 - <https://www.youtube.com/watch?v=oUo5O1JmLH>
 - https://www.youtube.com/watch?v=kKz_vNGsNhc
 - https://www.youtube.com/watch?v=-GncQ_ed-9w

4. Wykorzystanie środków ochrony indywidualnej (ŚOI)²³³

Zalecenia
4.1. Środki ochrony indywidualnej powinny być stosowane w zależności od drogi transmisji.

Uzasadnienie:

Wytyczne WHO, CDC oraz NHS są zgodne co do tego, że ochrona personelu za pomocą ŚOI powinna być dostosowana do drogi transmisji, na którą jest narażony personel: kontaktową, kropelkową i przez aerozol.

Zalecenia
4.2. Rekomenduje się zidentyfikować procedury generujące aerozol na każdym oddziale z pacjentami COVID, na planie oddziału zaznaczyć strefy, zapoznać z nimi personel oraz umieścić plan w miejscu widocznym dla personelu.
4.3. W oddziałach należy wydzielić 3 strefy: <ul style="list-style-type: none">• czerwoną - przeznaczoną dla pacjentów z podejrzeniem/potwierdzeniem zakażenia SARS-CoV-2; personel porusza się zawsze w zabezpieczeniu środkami ochrony osobistej (strefa ta dzieli się na obszar ryzyka transmisji kropelkowej i obszar wytwarzania aerozoli),

- | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none">• pomarańczową - służącą wkładaniu/zdejmowaniu środków ochrony osobistej niezbędnych w strefie czerwonej,• zieloną - służącą pacjentom bez zakażenia/podejrzenia choroby COVID-19. |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Komentarz:

Procedury generujący aerozol (PGA):

- a) Intubacja i ekstubacja tchawicy,
- b) Wentylacja workiem samorozprężalnym (AMBU),
- c) Odsysanie przy użyciu otwartego systemu do odsysania z rurki intubacyjnej,
- d) Odsysanie górnych dróg oddechowych,
- e) Bronchoskopia i wymagające odsysania procedury laryngologiczne na górnych drogach oddechowych,
- f) Endoskopia,
- g) Operacje z użyciem urządzeń wysokoobrotowych i generujących pył,
- h) Niektóre procedury stomatologiczne (wierćła wysokoobrotowe),
- i) Wentylacja nieinwazyjna,
- j) Wentylacja oscylacyjna wysokiej częstotliwości (HFOV),
- k) Tlenoterapia przez maskę z dyszą Venturiego,
- l) Prowokowanie kaszlu i plwociny,
- m) Wysokoprzepływową tlenoterapią donosową (HFNO),
- n) CPAP,
- o) Resuscytacja krążeniowo-oddechowa,
- p) Pobieranie wymazu z nosogardła,
- q) Nebulizacja, terapia aerozolowa.

Miejsca zwiększonej częstości procedur generujących aerozol (PGA):

- a) Oddziały intensywnej terapii,
- b) Oddziały pooperacyjne, które prowadzą wentylację mechaniczną i NIV,
- c) Szpitalne oddziały ratunkowe,
- d) Oddziały, na których prowadzona jest wentylacja nieinwazyjna,
- e) Gabinety stomatologiczne,
- f) Pracownie bronchoskopowe i endoskopowe.

Zalecenia
4.4. Środki ochrony indywidualnej powinny być dostosowane do drogi transmisji.

Komentarz:

Obowiązywać powinna zasada „nic poniżej łokcia”, mężczyźni powinni być ogoleni lub wygoleni w sposób pozwalający na dopasowanie półmasek filtrujących w klasie FFP2-3, dobieranych na

podstawie testu dopasowania. Ochrona przed zakażeniem drogą kropelkową zabezpiecza również przed zakażeniem drogą kontaktową, ochrona przed aerozolem zabezpiecza przed drogą kropelkową i kontaktową. Dla ochrony przed drogą kropelkową fartuch plastikowy i rękawiczki powinny być zmieniane pomiędzy pacjentami. Dla uzyskania dodatkowej ochrony przed płynami (np. wydzieliny) na wodoodporny fartuch z długimi rękawami należy dodatkowo założyć fartuch plastikowy lub dodatkowy fartuch barierowy. Fartuch plastikowy powinien być zmieniany wraz z rękawiczkami po każdorazowym kontakcie z pacjentem.

Tabela 18. ŚOI w zależności od drogi transmisji

ŚOI dostosowane do drogi transmisji	Przy pacjentach traktowanych jako COVID+	Pojedynczy przypadek	Praca ciągła
Ochrona kontaktowa	> 2 m odległości od pacjenta	Rękawiczki Fartuch plastikowy Maska chirurgiczna*	Rękawiczki Fartuch plastikowy Maska chirurgiczna*
Ochrona kropelkowa	< 2 m odległości od pacjenta	Rękawiczki Fartuch plastikowy Maska chirurgiczna* + przyłbica lub gogle	Rękawiczki (świeże do każdego pacjenta) Fartuch plastikowy (świeży do każdego pacjenta) Maska chirurgiczna* + przyłbica lub gogle – przez cały czas
Ochrona przed aerozolem	Miejsca aktywne i procedury generujące aerozol	Rękawiczki Wodoodporny fartuch z długimi rękawami, Gogle, maska filtrująca FFP3*** lub podobne, przyłbica	Rękawiczki (świeże do każdego pacjenta) Fartuch plastikowy (świeży do każdego pacjenta) Pod fartuchem plastikowym wodoodporny fartuch z długimi rękawami, + gogle, maska filtrująca FFP3** lub podobne, przyłbica – przez cały czas

* Konieczna jest maska chirurgiczna odporna na przesiąkanie typ IIR, zgodna z normą Europejską 14683 – maska ta nie jest alternatywą dla półmaski filtrującej o klasie FFP3.

* Fartuch plastikowy- fartuch polietylenowy bez rękawów.

Wodoodporny fartuch z długimi rękawami - w tym celu może być wykorzystany plastikowy fartuch z długimi rękawami, fartuch chirurgiczny lub kombinezon.

*** Maski filtrujące FFP3 nazywane półmaskami - zgodne z normą Europejską EN149 oraz zgodna z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego Unii Europejskiej 2016/425 lub tożsame.

Ochrona oczu - przyłbica lub gogle. Okulary korekcyjne nie są wystarczającym zabezpieczeniem. Należy rozważyć zastosowanie ochrony twarzy w postaci gogli lub przyłbicy jeśli wykonywana aktywność wiąże się z możliwością zachłapania krwią lub innymi płynami ustrojowymi.

Tabela 19. Przykładowe wykorzystanie ŚOI w zależności od miejsca lub procedury

Droga	Przykładowe miejsca lub procedury	Rękawiczki (do każdego pacjenta)	Fartuch plastikowy (do każdego pacjenta)	Fartuch wodoodporny z długimi rękawami	Maska chirurgiczna	Maska FFP3	Gogle lub przyłbica
Aerozol (praca ciągła)	Miejsca aktywne w PGA: OIT, SOR, Oddziały z NIV i inne*	+	+	+	-	+	+
Aerozol (pojedynczy)	PGA poza miejscem aktywnym*	+	-	+	-	+	+
	Resuscytacja	+	-	+	-	+	+
Kropelkowa	Badanie lekarskie < 2 m	+	+	+	+/-**	+/-**	+
	Pobieranie wymazów	+	+	+	+	+	+
	Pobieranie krwi (praca ciągła)	+	+	+	+/-***	+/-***	+
Pozostałe	Poza miejscami aktywnymi, bez fizycznego kontaktu > 2m np. wywiad lekarski	-	-	-	+	-	-

* Należy grupować procedury.

** Do decyzji w zależności od ryzyka generacji aerozoli, w przypadku pacjentów skąpo objawowych maska chirurgiczna;

*** Jeżeli pobieranie krwi odbywa się z wykorzystaniem płyty oddzielającej pobierającego od pacjenta można stosować maskę chirurgiczną.

Zalecenia

4.5. Szczegółowe zasady ochrony personelu, w zależności od wykonywanych procedur i specjalności lekarskich, należy poszukiwać w opublikowanych wytycznych.

Komentarz:⁵

Poniżej przedstawiono przykładowe źródła dla wytycznych opracowanych przez chirurgów, kardiologów w zakresie echokardiografii i gastroenterologów.

- Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Konsultanta krajowego w dziedzinie gastroenterologii, dotyczące wykonywania endoskopii przewodu pokarmowego w związku z epidemią COVID-19 (z dnia 16.03.2020)²³⁴;
- Wytyczne postępowania w oddziałach zabiegowych szpitali niejednoimiennych podczas pandemii COVID-19, Mitura K., Myśliwiec P., Rogula W., Solecki W., Jarosław Piotr Furtak J., Kazanowski M., Kłęk S., Nowako M. (z dnia 11.04.2020);
- Expert opinion of the Working Group on Echocardiography of the Polish Cardiac Society on performing echocardiographic examinations during COVID-19 pandemic - Kardiologia Polska²³⁵.

Zalecenia

4.6. W miejscach gdzie narażenie na procedury generujące aerozol jest stałe ŚOI powinny używane przez cały czas pracy.

Komentarz:

Długość czasu pracy w ŚOI w trybie ciągłym zależy jest od warunków pracy i trwałości poszczególnych elementów ŚOI. Czas użytkowania ciągłego półmaski filtrującej powinien być zgodny ze wskazaniami producenta. Typowo maski FFP3 lub podobne nie powinny być użytkowane bez przerwy dłużej niż 4-6 godzin. Jednocześnie należy dbać o redukcję ekspozycji personelu na aerozol stosując rozwiązania barierowe, oczyszczacze i wymienniki powietrza. W przypadku braku masek FFP3 lub podobnych należy rozważyć możliwość zastosowania masek filtrujących o niższych właściwościach filtrujących FFP2 lub tożsamy.

5. Modyfikacja funkcjonowania personelu²³⁶

Zalecenie

5.1. Ryzyko epidemiologiczne każdego pracownika powinno być ocenione przez jego bezpośrednich przełożonych, w porozumieniu z tą osobą i z zachowaniem prywatności i mieć wpływ na zakres jego obowiązków oraz miejsce pracy.

5.2. Zaleca się dokonanie zmian w organizacji pracy mających na celu ograniczenie ryzyka zakażenia.

⁵ Zachęcamy czytelników zaleceń do przekazywania autorom wytycznych informacji o innych użytecznych wytycznych odnoszących się do poszczególnych dyscyplin medycznych. Informacje te zostaną umieszczone w kolejnych wersjach Zaleceń.

Uzasadnienie:

Transformacja szpitala do Szpitala Jednoimiennego jest okresem zwiększonego ryzyka pojawienia się ogniska infekcji. Koncentracja uwagi na nowych celach powodować może zmniejszenie czujności w obszarze dotychczasowej działalności leczniczej. Pojawienie się pierwszych pacjentów bez rozwiązania wszystkich zagadnień związanych z ochroną epidemiologiczną może powodować rozprzestrzenienie się infekcji na cały szpital. Opracowując zasady wewnątrzszpitalnej ochrony przed infekcjami trzeba pamiętać, że ważnym zagrożeniem jest aktywność pracowników poza miejscem pracy. Ryzyko przenoszenia infekcji do szpitala związane jest między innymi z:

- a) dojazdami do pracy i z pracy środkami komunikacji miejskiej²³⁷;
- b) pracą w innej jednostce ochrony zdrowia;
- c) mieszkaniem w jednym gospodarstwie domowym z pracownikiem służby zdrowia z innej placówki²³⁸;
- d) opieką nad członkiem rodziny, z którym się na co dzień nie mieszka;
- e) wynikającym ze struktury osobowości lub problemów emocjonalnych lekceważeniem zasad epidemiologicznych.

Czynnikami zwiększającym ostrożność ograniczającą ryzyko zakażenia jest wysokie poczucie odpowiedzialności za siebie i innych, starszy wiek, własny zły stan zdrowia.

Zmiany w organizacji pracy mające na celu ograniczenie ryzyka zakażenia powinny obejmować między innymi:

1. Stosowanie zasady odległości 2 metrów między pracownikami w kontaktach interpersonalnych;
2. Weryfikację rozlokowania pracowników; wprowadzenia barier między blisko siedzącymi osobami;
3. Wprowadzenie zasady otwartych okien (przez cały czas lub jak najczęściej – co najmniej co godzinę);
4. Wyznaczenie stref, w których trzyma się rzeczy osobiste, np. klucze, telefony komórkowe;
5. Wdrożenie bezdotykowej obsługi telefonów lub użycie funkcji głośnomówiącej;
6. Przecieranie wszelkich powierzchni dotykowych co najmniej raz na 2 godziny, nie tylko przez personel sprząający ale też przez pracowników;
7. Zobowiązanie do przecierania klawiatury i myszki komputera po zakończeniu pracy. Regularne czyszczenie, a następnie dezynfekcja przez personel sprząający szpitalnymi środkami dezynfekującymi o działaniu przeciwwirusowym (w przypadku niedoborów szpitalnych środków dezynfekujących odkażanie można przeprowadzić za pomocą 0,1% podchlorynu sodu (rozcieńczenie 1:50, jeśli stosuje się wybielacz domowy o początkowym stężeniu 5%)²³⁹;
8. Należy wprowadzić rozwiązania umożliwiające ograniczenie konieczności używania klamek (również w przypadku toalet);
9. Rezygnację z posiłków dzielonych;
10. Rezygnację ze wzajemnego przygotowywania posiłków czy napojów (zasada ta powinna dotyczyć też sekretarek kadry zarządczej);
11. Wyznaczenie linii określających odległość 2 metrów od stanowisk pracowników;
12. Likwidację zbiorczych list obecności na rzecz list w małych zespołach lub jeśli to możliwe zdalnego podpisywania list obecności;
13. Używanie osobistych długopisów;

14. Ograniczenie do minimum obiegu dokumentów papierowych;
15. Oddzielenie wejść do budynku dla poszczególnych grup personelu i pacjentów.

Zalecenia
5.3. W przypadku osób sprzeciwiających się zasadom bezpieczeństwa, rozważony powinien zostać sens ich dalszego udziału w pracach zespołu.

6. Praca zmianowa

Zalecenia
6.1. Zaleca się opracowanie systemu pracy zmianowej na Oddziałach.

Komentarz:

Można rozważyć zmiany w zapisach umów cywilnoprawnych pracowników kontraktowych, uwzględniające wynagrodzenie za "postojowe" rozumiane jako czas cyklicznego powstrzymywania się od pracy, i jednocześnie pozostawanie w gotowości do jej natychmiastowego podjęcia, oraz czasu kwarantanny związanej z kontaktem w zakładzie opieki leczniczej / rehabilitacyjnej.

W ramach systemu pracy zmianowej można rozważyć pracę w okresach tygodniowych (tydzień pracy/tydzień przerwy). Taka sama organizacja pracy może dotyczyć też personelu pielęgniarskiego i pomocniczego. W tygodniu przerwy personel nie powinien dyżurować. Zmiana cyklu powinna być w miarę możliwości zaplanowana na środek tygodnia. Przed powrotem do pracy po przerwie można rozważyć wykonywanie testów na obecność wirusa SARS-CoV-2.

Zalecenia
6.2. Testy powinny być wykonywane w przypadku każdego pracownika, u którego wystąpią jakiegokolwiek objawy chorobowe sugerujące tło infekcyjne o niejasnej etiologii. Stwierdzenie cech takiej infekcji powinno skutkować natychmiastowym odsunięciem od pracy. Testy powinny być wykonywane w innej lokalizacji niż testy chorych.

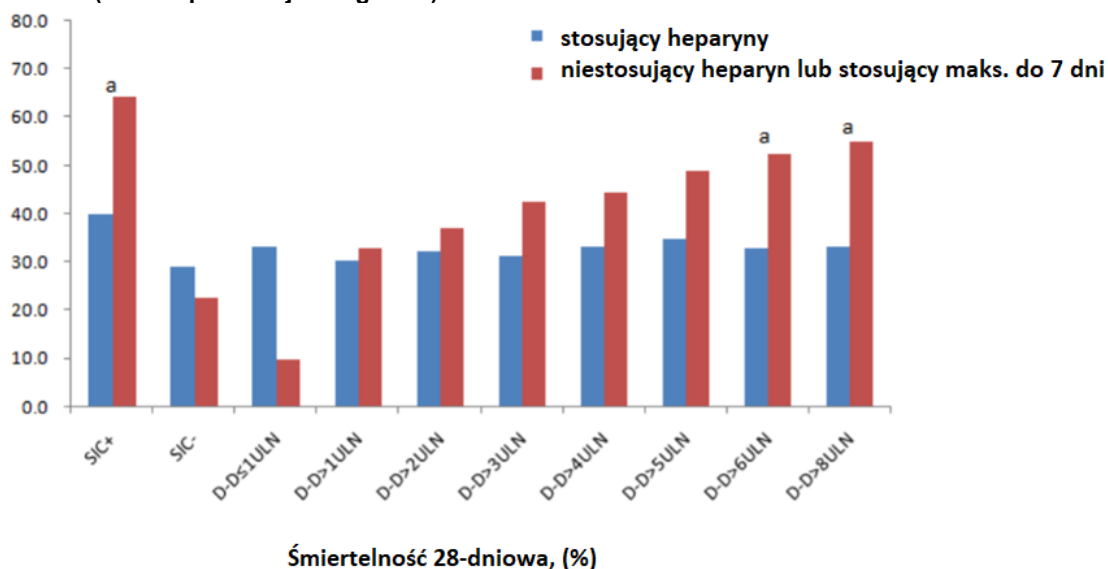
Załączniki

Załącznik 1 (do „Farmakoterapia”)

Lista podstawowa	Lista dodatkowa
chlorochina hydroxychlorochina lopinawir/ritonawir remdesiwir tocilizumab favipirawir oseltamivir azithromycin convalescents plasma	azvudine baloxavir marboxil danoprevir darunawir triazawirin umifenowir ribawirin carriomycin dihydroartemisinin interferon corticosteroids fingolimod leflunomide thalidomide opaganib ruxolitinib verdinexor adalimumab camrelizumab eculizumab mepolizumab siltuximab secukinumab tranilast novaferon jakotinib pirfenidone bevacizumab ACE-2 (recombinant human angiotensin-converting enzyme 2)

Załącznik 2 (do „Farmakoterapia”)

Wykres: Odsetki 28-dniowej śmiertelności u pacjentów stratyfikowanych pod względem SIC oraz poziomu D-dimeru (źródło: publikacja Tang 2020)



Załącznik 3 (do „Farmakoterapia”)

Poniżej zaprezentowane zostały serie przypadków z liczbą chorych powyżej 10 osób, u których zastosowano lopinawir/ritonavir w przebiegu COVID-19.

Liu 2020²⁴⁰ (*Journal Pre-proof*)

Między 22 stycznia a 11 lutego 2020 r. 10 pacjentów, u których potwierdzono pozytywnym testem SARS-CoV-2 chorobę, sprawdzono pod kątem kwalifikowalności do badania. Pacjenci ci zostali przyjęci przez poradnię w szpitalu Xixi (szpital wyznaczony dla COVID-19, Hangzhou) lub zostały przeniesione karetką pogotowia z innych szpitali w Hangzhou i odizolowane w oddziale na salach z podciśnieniem.

Wyniki

Mediana wieku 10 pacjentów (6 kobiet) wynosiła 42 lata (IQR, 34–50). Z wyjątkiem przypadków wymienionych poniżej, historia chorób pacjentów była bez zastrzeżeń. Pacjent 3 miał nadciśnienie i chorobą układu krążenia, przyjmował metoprolol i nifedypinę. Pacjent 7 cierpiał na przewlekłą chorobę wątroby i przyjmował tenofowir. Dziewięciu pacjentów nie paliło. Pacjent 7 był obecnie palaczem, wypalał 20 papierosów na dzień od 20 lat.

Objawy

Większość pacjentów wykazywała kaszel i gorączkę (głównie niską gorączkę, zakres temperatur od 37,3 do 38,0). Czterech pacjentów miało objawy produktywnego kaszlu (biała flegma) i bólu gardła. Trzech pacjentów zgłosiło ból głowy i nudności. U jednego pacjenta stwierdzono ucisk w klatce piersiowej (pacjent 7). Żaden z pacjentów nie miał nieżyty nosa, sztywności, biegunki czy duszności. Leukopenię i limfopenię zaobserwowano odpowiednio u dwóch pacjentów. Wśród tych pacjentów u pięciu pacjentów (pacjenci 1, 2, 3, 6 i 8) rozwinęła się poważna choroba (spoczynkowe nasycenie tlenem mniejsze niż 93% lub tętnicze cząstkowe ciśnienie tlenu <60 mm Hg lub częstość oddechów więcej niż 30 razy na minutę), trzech (pacjenci 1, 2 i 3) z nich przeniesiono do szpitala uniwersyteckiego w Zhejiang w celu dalszego leczenia. Siedmiu pacjentów (pacjenci 4, 5, 6, 7, 8, 9 i 10) wyleczono i wypisano ze szpitala odpowiednio 6, 8, 11, 2, 3, 2 i 7 lutego. Dwa ciężkie przypadki przed przyjęciem (pacjenci 1 i 2) były połączone z wieloma objawami (kaszel, biały flegma, ból głowy, nudności i gorączka). Spośród wypisanych pacjentów, pacjent 7 miał tylko jeden objaw (ucisk w klatce piersiowej), a po przyjęciu do szpitala rozwinął się u niego lęk. Pięciu pacjentów nie było leczonych przed wystąpieniem objawów. Wyniki badań sercowo-naczyniowych, brzusznych i neurologicznych u wszystkich pacjentów było prawidłowe, uwzględniając ich wcześniejsze choroby.

Leczenie i wyniki

Mediana czasu między wystąpieniem objawów a rozpoczęciem leczenia wynosiła pięć dni (IQR, 3–6). Wszyscy pacjenci byli leczeni skojarzoną terapią (lopinawir, LPV, 400 mg co dwanaście godzin) i inhalacją interferonu $\alpha 2b$ (5 mln U dwa razy dziennie) lub monoterapią LPV (tylko pacjent 7). Przed rozpoczęciem leczenia pacjenci 1, 2, 4, 6 i 8 otrzymywali antybiotyki przez okres trzech dni (mediana, IQR: 2–4). Ale nie złągodził on objawów gorączki i kaszel.

Mediana czasu obserwacji wynosiła 13 dni (IQR, 4–17). Wszyscy pacjenci otrzymali inhalację tlenową przez rurkę nosową z wyjątkiem pacjenta 7.

Pacjenci 1 i 2 mieli poważne zaburzenia trawienne (biegunka i wymioty) i hipokaliemię w ciągu czterech dni leczenia (LPV + interferon $\alpha 2b$). Skojarzona terapia została zmieniona na inhalację interferonem $\alpha 2b$ (5 mln U dwa razy dziennie), chlorowodurek arbidolu (AHG, 0,2 g, trzy razy dziennie), ludzką immunoglobulinę (IVIG, 20 g dziennie dożylnie) i metyloprednizolon (40 mg, co dwanaście godzin). Ale objawy kliniczne i radiografia nadal wykazywały pogorszenie. U pacjenta 3 stwierdzono złożone choroby podstawowe w połączeniu z mykoplazmowym zapaleniem płuc. W

związku z pogorszeniem stanu zdrowia, pacjenci 1, 2 i 3 zostali przeniesieni do Szpitala Uniwersyteckiego w Zhejiang w ciągu cztery dni.

Wśród wypisanych przypadków u pacjenta 7 występowały nietypowe cechy radiograficzne od momentu przyjęcia. Zmętnienia na obrazach CT pacjentów 4, 5, 9 i 10 utrzymywały się trwale odpowiednio po ośmiu, siedmiu, sześciu i siedmiu dniach leczenia skojarzonego z LPV.

U kolejnego wypisanego przypadku (pacjent 8), stwierdzono ciężką biegunkę, hipokaliemię, niewydolność oddechową w 4. dniu i hipoproteinemię w 5. dniu przyjmowania LPV i interferonu $\alpha 2b$.

W związku, do pierwotnego schematu leczenia (bez wstrzymywania LPV), dodano somac (pantoprazol, 1 tabletkę dziennie), roztwór albuminy ludzkiej (HAS, 10 g dziennie), AHG (0,2 g, trzy razy codziennie), IVIG (20 g dziennie) i metyloprednizolon (40 mg, co dwanaście godzin). Reakcja niepożądane, powikłania i zmętnienia w obrazie CT u pacjenta 8 uległy znacznej poprawie w ciągu dwóch dni.

Pacjent 6 zaprzestał stosowania LPV po czterech dniach leczenia z powodu działań niepożądanych ze strony układu trawiennego.

Okres poprawy zmian radiograficznych wyniósł 14 dni, dłużej niż u innych pacjentów (8 dni).

Ponieważ wyniki testu RNA SARS-CoV-2 wypadły słabo pozytywnie, pacjent pozostał w szpitalu, podczas gdy pozostałych sześciu wypisano.

Wynik SARS-CoV-2-RNA pacjenta 6 był ujemny w 18. dniu od przyjęcia, później niż u innych pacjentów.

Podstawą do wypisu ze szpitala była poprawa wyników badań radiograficznych, nieobecność wirusa w respiracji i obniżenie gorączki przez co najmniej 3 dni.

Ograniczenia badania

Do ograniczeń należą: retrospektywna obserwacja w jednym ośrodku, niewielka liczebność próby i krótkoterminowe obserwacja.

Wan 2020²⁴¹

Projekt badania i uczestnicy

Wszyscy pacjenci zostali przyjęci do szpitala Chongqing University Three Gorges w okresie od 23 stycznia do 8 lutego 2020 r. Do badania włączono ogółem 135 pacjentów z potwierdzeniem COVID-19. Wyniki kliniczne monitorowano od 8 lutego 2020 r. do ostatecznego terminu obserwacji. Pacjentów podzielono na grupy z łagodną postacią choroby (w tym postaci normalne i łagodne) i ciężką (w tym postaci ciężkie i krytyczne).

Spośród 135 hospitalizowanych pacjentów. 40 (29,6%) przypadków włączono do grupy ciężkich, a 95 (70,4%) do łagodnych. Mediana wieku wszystkich pacjentów wynosiła 47 lat (IQR, 36–55), a 72 (53,3%) przypadków to mężczyźni. Najczęstszymi objawami na początku choroby były gorączka (120 [88,9%], głównie łagodna do umiarkowanej, 37,3 ° C - 38,9 ° C: 70 [51,9%], 38,1 ° C - 39 ° C: 37 [27,4 %]), kaszel (102 [76,5%]), ból mięśni lub zmęczenie (44 [32,5%]) i ból głowy (24 [17,7%]). Rzadziej występowały ból gardła (34 [25,2%]), duszność (18 [13,3%]), biegunka (18 [13,3%]), ucisk w klatce piersiowej i duszność (12 [8,8%]), lęk przed zimnem (14 [10,3%]) i produkcja plwociny (12 [8,8%]).

Mediana czasu od pierwszego przyjęcia do przeniesienia wyniosła 5 dni (IQR, 5–13). Ponieważ prawie wszyscy pacjenci z COVID-19 mieli kaszel jako główny wczesny objaw, u wszystkich podejrzanych wykonano tomografię komputerową klatki piersiowej. Typowymi zmianami płucnymi w wynikach były śródmiąższowe zapalenie płuc z głównie obustronnym zajęciem oraz wielokrotny niejednorodny, kłaczkowaty lub pasiasty cień o charakterze matowej szyby.

Zaburzenia narządów i podstawowe interwencje

Częste powikłania 135 pacjentów obejmowały ARDS (21 [15,6%]), ostre uszkodzenie serca (10 [7,4%]), ostre uszkodzenie nerek (5 [3,7%]), wtórne zakażenie (7 [5,1%]) i wstrząs (1 [0,7%]). Wszyscy pacjenci otrzymali leczenie przeciwwirusowe, tj. Kaletra (ropinawir+rytonawir) i interferon (135 [100%]), a wielu pacjentów otrzymało leczenie przeciwbakteryjne (59 [43,7%]) i kortykosteroidy (36 [26,7%]). Dwudziestu siedmiu (67,5%) pacjentów z ciężką postacią poddano nieinwazyjnej wentylacji. Jednego pacjenta (2,5%) w grupie ciężkiej postaci poddano inwazyjnej wentylacji mechanicznej. Ponadto u większości pacjentów (124 [91,8%]) zastosowano leczenie tradycyjną medycyną chińską (TCM). Według stanu na dzień 8 lutego 2020 r, wypisano 15 pacjentów (11,1%), a jeden pacjent zmarł. 28-dniowa śmiertelność wyniosła 2,5%. Większość pacjentów była leczona połączeniem medycyny zachodniej i TCM.

Ograniczenia

Do ograniczeń należą: wielkość próby była względna niewielki w porównaniu do Wuhan, z którego pochodzi choroba, co może mieć pewien wpływ na wyniki statystyczne. Większość ze 135 pacjentów była nadal hospitalizowana w momencie zakończenia badania.

Young 2020²⁴²

Opis serii przypadków obejmujących pierwszych 18 singapurskich pacjentów z COVID-19 zdiagnozowanym między 23 stycznia a 3 lutego 2020 r. W publikacji uwzględniono pacjentów z potwierdzonym molekularnie (rRT-PCR) zakażeniem SARS-Cov-2, dane pochodzą z 4 szpitali w Singapurze. Próbkę (krew, kał, mocz, wymaz z jamy nosowo-gardłowej) pobierane były od pacjentów wielokrotnie w przeciągu 2 tygodni od włączenia do badania, w celu wykonania testów rRT-PCR w kierunku zakażenia SARS-Cov-2. Mediana wieku wszystkich pacjentów wyniosła 47 lat (zakres 31-73), mężczyźni stanowili 50%.

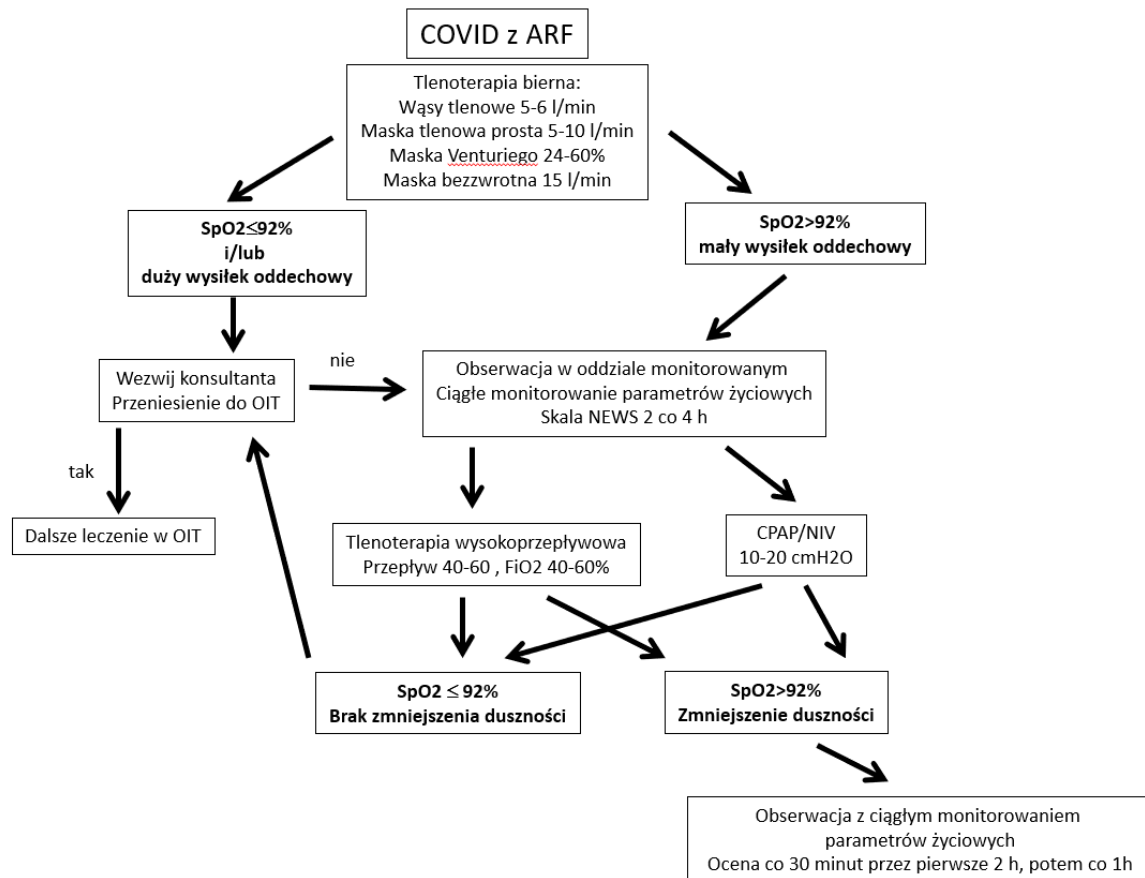
Wszyscy pacjenci otrzymali leczenie wspomagające, w tym tlenoterapię w przypadku spadku saturacji poniżej 92%. Pacjentom z objawami klinicznymi wskazującymi na możliwe pozaszpitalne zapalenie płuc podawano szerokie spektrum antybiotyków i doustnie (p.o.) olsetamiwir. Spośród 6 pacjentów, u których niezbędne było podanie tlenu, u 5 pacjentów zastosowano leczenie skojarzone lopinawir (20 mg)/rytinawir (100 mg), p.o., 2 razy dziennie, okres leczenia do 14 dni. Próbkę pochodzące z dróg oddechowych sprawdzane były codziennie za pomocą testu PCR pod kątem obecności SARS-Cov-2, aż do momentu uzyskania dwóch negatywnych wyników uzyskanych w odstępie powyżej 24 godzin.

Spośród 5 pacjentów przyjmujących lopinawir/rytinawir, u 3 pacjentów (60%) w ciągu 3 dni od podjęcia leczenia zaobserwowano zmniejszenie zapotrzebowania na tlen, a u 2 pacjentów (40%) w ciągu 2 dni spadek liczby kopii wirusa SARS-Cov-2 w wymazie z nosogardzieli. U 2 spośród 5 pacjentów przyjmujących lopinawir/rytinawir wystąpiło pogorszenie się stanu zdrowia i postępująca niewydolność oddechowa, z czego u 1 pacjenta konieczne było zastosowanie inwazyjnej wentylacji mechanicznej. U tych dwóch pacjentów w wymazie w dalszym ciągu wykrywano obecność wirusa SARS-Cov-2.

Spośród 5 pacjentów przyjmujących lopinawir/rytinawir u 4 pacjentów odnotowano nudności, wymioty i biegunkę, a u 3 pacjentów odnotowano nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych. Ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych, planowany 14-dniowy cykl leczenia ukończył tylko 1 pacjent.

Załącznik 4 (do „Tlenoterapia”)

Schemat postępowania na oddziale zachowawczym z możliwością prowadzenia NIV, HFNC i innych rodzajów wentylacji.



Załącznik 5 (do „Tlenoterapia”)

Skala NEWS 2 – wersja polska

System Wczesnego Ostrzegania

National Early Warning Score 2 (NEWS2) © Royal College of Physicians 2017 - adaptacja polska

Parametry fizjologiczne	Punkty 3	Punkty 2	Punkty 1	Punkty 0	Punkty 1	Punkty 2	Punkty 3
Liczba oddechów (na minutę)	≤ 8		9–11	12–20		21–24	≥ 25
SpO ₂ % Skala 1	≤ 91	92–93	94–95	≥ 96			
SpO ₂ % Skala2* dla pacjenta z ryzykiem hiperkapnii	≤ 83	84–85	86–87	88–92 ≥ 93 na powietrzu	93–94 na tlenie	95–96 na tlenie	≥ 97 na tlenie
Powietrze czy tlen?		oddycha tlenem		oddycha powietrzem			
Ciśnienie krwi skurczowe (mmHg)	≤ 90	91–100	101–110	111–219			≥ 220
Tętno (na minutę)	≤ 40		41–50	51–90	91–110	111–130	≥ 131
Stan świadomości				przytomny			zaburzenia świadomości
Temperatura ciała (°C)	≤ 35.0		35.1–36.0	36.1–38.0	38.1–39.0	≥ 39.1	

* Skala nr 2 stosowana jest wyłącznie na polecenie lekarza

Poziomy koniecznego działania zależne od punktacji

NEWS 2	Szacowane ryzyko powikłań	Zalecane działanie
Łączna punktacja 0 - 4	MAŁE	bez interwencji
3 punkty w obrębie pojedynczego parametru	MAŁE - ŚREDNIE	Pilna interwencja lekarza oddziałowego
Łączna punktacja 5 - 6	ŚREDNIE	Natychmiastowa interwencja lekarza oddziałowego
Łączna punktacja 7 - i więcej	DUŻE	Natychmiastowa reakcja lekarza oddziałowego i zespołu anestezjologicznego

Odstępy czasu pomiędzy kolejnymi ocenami stanu pacjenta, zalecane reakcje

NSWO liczba punktów	PONOWNA OCENA STANU PACJENTA CO CONAJMNIEJ:	REAKCJA ZESPOŁU MEDYCZNEGO
0	12 GODZIN	Powtórz po 12 godzinach rutynową ocenę stanu pacjenta
łącznie 1-4	4 - 6 GODZIN	Poinformuj pielęgniarkę która musi ocenić stan pacjenta. Pielęgniarka może zdecydować o konieczności częstszej oceny stanu pacjenta
3 w pojedynczym parametrze	1 GODZINĘ	Pielęgniarka wzywa lekarza oddziałowego który zdecyduje o ewentualnych zmianach w postępowaniu leczniczym
łącznie 5 i więcej	1 GODZINĘ	Pielęgniarka natychmiast wzywa zespół lekarski oraz powiadamia zespół interwencyjny z anestezjologii o konieczności oceny stanu pacjenta. Pacjent może wymagać monitorowania
łącznie 7 i więcej	ŚCISŁE CIĄGŁE MONITOROWANIE PARAMETRÓW ŻYCIOWYCH	Pielęgniarka natychmiast wzywa zespół lekarski - konieczna jest obecność lekarza specjalisty. Natychmiast wzywa również zespół interwencyjny z anestezjologii. Pacjent wymaga monitorowania, pacjent może wymagać intensywnej terapii

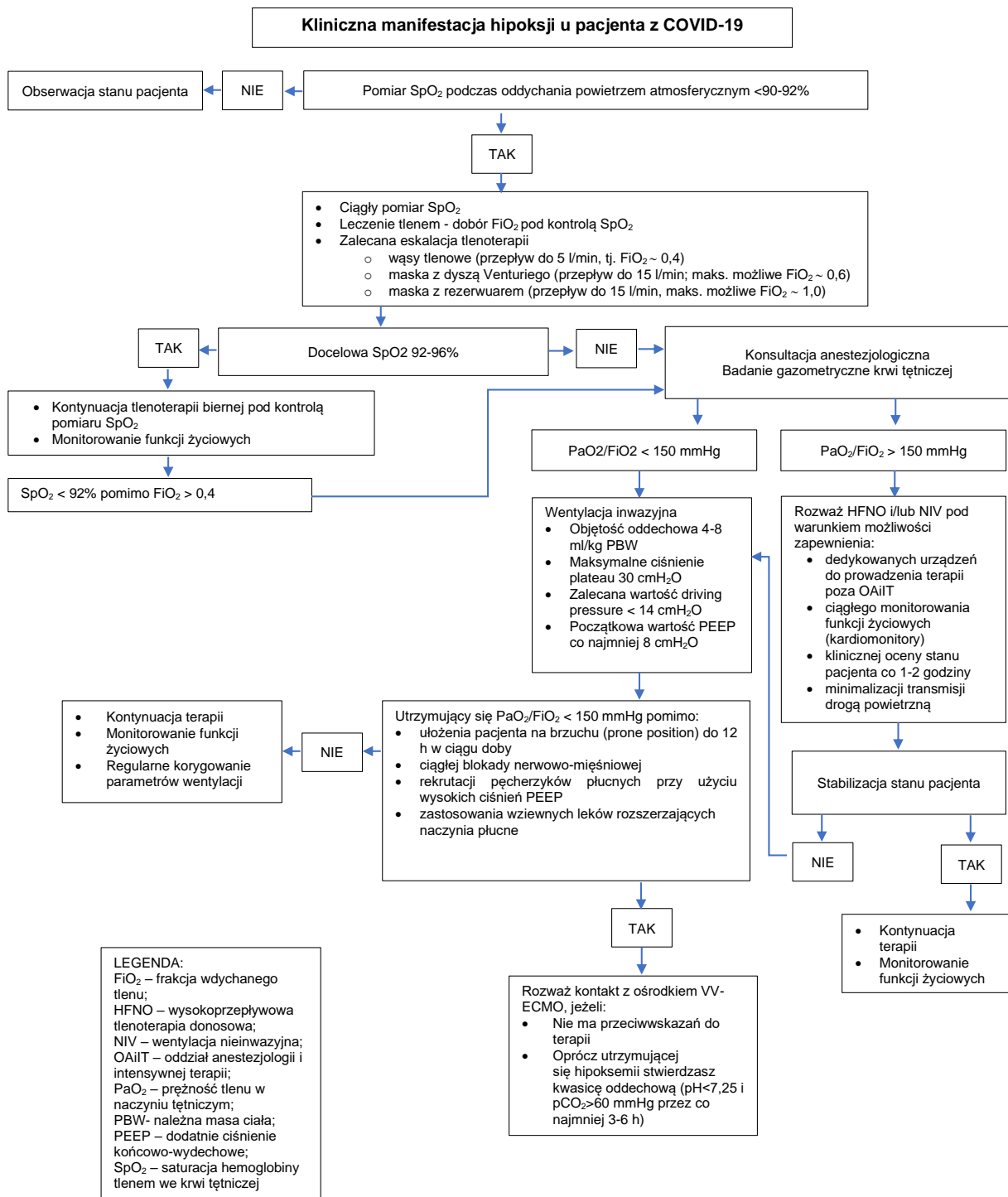
Załącznik 6 (do „Tlenoterapia”) Skala NEWS 2 – wersja polska – karta monitorowania

PUNKTY 0 1 2 3	Imię i nazwisko	PESEL						
	Oddział	Historia choroby						
	Data		Data					
	Godzina		Godzina					
A+B Liczba oddechów (na minutę)	≥25		3		≥25		3	
	21-24		2		21-24		2	
	18-20				18-20			
	15-17				15-17			
	12-14				12-14			
	9-11		1		9-11		1	
≤8		3		≤8		3		
A+B SpO ₂ % Skala 1	≥96				≥96			
	94-95		1		94-95		1	
	92-93		2		92-93		2	
	≤91		3		≤91		3	
SpO₂ % Skala 2 Saturacja (%) Użyj Skali 2, jeśli docelowy zakres wynosi 88-92%, np. w hiperkapnicznej niewydolności oddychania. * Skala nr 2 stosowana jest wyłącznie na polecenie lekarza	≥97 na O ₂		3		≥97 na O ₂		3	
	95-96 na O ₂		2		95-96 na O ₂		2	
	93-94 na O ₂		1		93-94 na O ₂		1	
	≥93 na powietrzu				na powietrzu			
	88-92				88-92			
	86-87		1		86-87		1	
84-85		2		84-85		2		
≤83%		3		≤83%		3		
Powietrze czy tlen?	P=Powietrze				P=Powietrze			
	O ₂ L/min		2		O ₂ L/min		2	
	Urządzenie				Urządzenie			
C Ciśnienie krwi skurczowe (mmHg)	≥220		3		≥220		3	
	201-219				201-219			
	181-200				181-200			
	161-180				161-180			
	141-160				141-160			
	121-140				121-140			
	111-120				111-120			
	101-110				101-110			
	91-100		2		91-100		2	
	81-90				81-90			
	71-80				71-80			
	61-70		3		61-70		3	
	51-60				51-60			
≤50				≤50				
C Tętno (na minutę)	≥131		3		≥131		3	
	121-130		2		121-130		2	
	111-120				111-120			
	101-110		1		101-110		1	
	91-100				91-100			
	81-90				81-90			
	71-80				71-80			
	61-70				61-70			
	51-60				51-60			
	41-50		1		41-50		1	
	31-40				31-40			
	≤30		3		≤30		3	
	D Stan świadomości*	Alarm				Alarm		
Stan świadomości					Stan świadomości			
V			3		V		3	
P					P			
U					U			
E Temperatura ciała (°C)	≥39,1°		2		≥39,1°		2	
	38,1-39,0°		1		38,1-39,0°		1	
	37,1-38,0°				37,1-38,0°			
	36,1-37,0°				36,1-37,0°			
	35,1-36,0°		1		35,1-36,0°		1	
	≤35,0°		3		≤35,0°		3	
NEWS OCENA ŁĄCZNA					ŁĄCZNIK			
Częstotliwość monitorowania					Monitoring			
Eskalacja opieki T / N					Eskalacja			
Inicjaty					Inicjaty			

National Early Warning Score 2 (NEWS2) © Royal College of Physicians July 2017 - wersja polska

* Oceń, gdy doszło do zmiany stanu świadomości (nie oceniamy, gdy zaburzenia mają charakter przewlekły)
V-verbal, odpowiada na słowa; P-pain, odpowiada na ból; U-unresponsive - nie odpowiada

Załącznik 7 (do „Intensywna terapia”)



Załącznik 8 Tabela ARDSnet (do „Intensywna terapia”)

FiO ₂	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12

FiO ₂	0,7	0,8	0,9	0,9	0,9	1,0
PEEP	14	14	14	16	18	18-24

FiO ₂	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12

FiO ₂	0,7	0,8	0,9	0,9	0,9	1,0
PEEP	14	14	14	16	18	18-24

- ¹ WHO. Global surveillance for COVID-19 caused by human infection with COVID-19 virus Interim guidance 20 March 2020. Pozyskano z [https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(2019-ncov)), dostęp 10.04.2020.
- ² ECDC. Case definition and European surveillance for COVID-19, as of 2 March 2020. Pozyskano z <https://www.ecdc.europa.eu/en/case-definition-and-european-surveillance-human-infection-novel-coronavirus-2019-ncov>, dostęp 10.04.2020.
- ³ CDC. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). 3 April 2020. Pozyskano z: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>, dostęp: 7.04.2020.
- ⁴ Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England journal of medicine*. 2020.
- ⁵ Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10223):507-513.
- ⁶ Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10223):497-506
- ⁷ Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020.
- ⁸ Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory medicine*. 2020.
- ⁹ Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*. 2020.
- ¹⁰ Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England journal of medicine*. 2020.
- ¹¹ Pan L, Mu M, Ren HG, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2020;[Epub ahead of print].
- ¹² <https://www.sciencemag.org/news/2020/04/how-does-coronavirus-kill-clinicians-trace-ferocious-rampage-through-body-brain-toes#>
- ¹³ Jory Raud. Coronavirus news: skin rashes emerge as symptoms. <https://abc7news.com>
- ¹⁴ <https://hamodia.com/2020/04/20/skin-rashes-reported-symptom-covid-19/>
- ¹⁵ Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clinical Infectious Diseases*. 2020.
- ¹⁶ ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2526-33
- ¹⁷ Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England journal of medicine*. 2020.
- ¹⁸ Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10223):497-506.
- ¹⁹ Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020.
- ²⁰ Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020.
- ²¹ Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*. 2020.
- ²² Zasady pobierania i transportu materiału do badań metodami molekularnymi RT PCR w kierunku SARS-CoV-2. Zalecenia opracowane przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej oraz Konsultantów wojewódzkich w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej. 9.04.2020
- ²³ CDC (2020). Fact sheet for healthcare providers. CDC-2019-nCoV Real-Time RT-PCR Diagnostic Panel. Updated: 13.03.2020. Pozyskano z: <https://www.fda.gov/media/134922/download>, dostęp z 09.04.2020
- ²⁴ CDC (2020). Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Pozyskano z: https://www.cdc.gov/csels/dls/locs/2020/updated_interim_pui_guidelines_for_covid-19.html, dostęp z 09.04.2020
- ²⁵ CDC (2020). Fact sheet for healthcare providers. CDC-2019-nCoV Real-Time RT-PCR Diagnostic Panel. Updated: 13.03.2020. Pozyskano z: <https://www.fda.gov/media/134922/download>, dostęp z 09.04.2020
- ²⁶ Rapid communication on the role of the GeneXpert® platform for rapid molecular testing for SARS-CoV-2 in the WHO European Region. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- ²⁷ European Centre for Disease Prevention and Control. An overview of the rapid test situation for COVID-19 diagnosis in the EU/EEA. 1 April 2020. Stockholm: ECDC; 2020
- ²⁸ Zou, L., Ruan, F., Huang, M., Liang, L., Huang, H., Hong, Z., ... & Guo, Q. (2020). SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *New England Journal of Medicine*, 382(12), 1177-1179.
- ²⁹ Wang, W., Xu, Y., Gao, R., Lu, R., Han, K., Wu, G., & Tan, W. (2020). Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *Jama*.
- ³⁰ Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One*. 2012;7(4):e35797-e.

- ³¹ Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance. World Health Organization, 19 March 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331329>
- ³² PZH-NIZP: Wymagania dotyczące pobrania i transportu materiału do badań metodą RT-PCR w kierunku zakażeń układu oddechowego spowodowanych przez koronawirusy (SARS; MERS; SARS-CoV-2 – COVID-19).
- ³³ CDC Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)
- ³⁴ WHO: Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases Interim guidance 19 March 2020
- ³⁵ CDC Novel coronavirus (SARS-CoV-2) Discharge criteria for confirmed COVID-19 cases. When is it safe to discharge COVID-19 cases from the hospital or end home isolation? <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-Discharge-criteria.pdf><https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-Discharge-criteria.pdf>
- ³⁶ ECDC. An overview of the rapid test situation for COVID-19 diagnosis in the EU/EEA. (2020). Pozyskano z: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Overview-rapid-test-situation-for-COVID-19-diagnosis-EU-EEA.pdf>, dostęp 8.04.2020.
- ³⁷ EFLM – COLABIOCLI (2020). Wspólne zalecenia EFLM-COLABIOCLI dotyczące pobierania krwi żyłnej. *Diagn.Lab.* 2018; 54(4): 291-312
- ³⁸ Lippi, G., Simundic, A. M., & Plebani, M. (2020). Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 1 (ahead-of-print).
- ³⁹ Guo, L., Ren, L., Yang, S., Xiao, M., Chang, D., Yang, F., ... & Zhang, L. (2020). Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases*
- ⁴⁰ Li, Z., Yi, Y., Luo, X., Xiong, N., Liu, Y., Li, S., ... & Zhang, Y. (2020). Development and Clinical Application of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS-CoV-2 Infection Diagnosis. *Journal of medical virology.*
- ⁴¹ WHO (2020). Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases Interim guidance. 19.03.2020
- ⁴² Flisiak, R. et al. (2020). Zalecenia postępowania w zakażeniach SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych. Wersja 31-03-2020
- ⁴³ Liu, W., Liu, L., Kou, G., Zheng, Y., Ding, Y., Ni, W., ... & Xiong, Z. (2020). Evaluation of Nucleocapsid and Spike Protein-based ELISAs for detecting antibodies against SARS-CoV-2. *Journal of Clinical Microbiology.*
- ⁴⁴ Zhao, J., Yuan, Q., Wang, H., Liu, W., Liao, X., Su, Y., ... & Qian, S. (2020). Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019.
- ⁴⁵ Flisiak, R. et al. (2020). Zalecenia postępowania w zakażeniach SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych. Wersja 31-03-2020
- ⁴⁶ WHO (2020). Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases Interim guidance. 19.03.2020
- ⁴⁷ Guo, L., Ren, L., Yang, S., Xiao, M., Chang, D., Yang, F., ... & Zhang, L. (2020). Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases*
- ⁴⁸ Guo, L., Ren, L., Yang, S., Xiao, M., Chang, D., Yang, F., ... & Zhang, L. (2020). Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases*
- ⁴⁹ Jin, Y., Wang, M., Zuo, Z., Fan, C., Ye, F., Cai, Z., ... & Xu, A. (2020). Diagnostic value and dynamic variance of serum antibody in coronavirus disease 2019. *International Journal of Infectious Diseases.*
- ⁵⁰ Zhou F., T. Mu et al., Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study, *Lancet* 2020; 395: 1054–62, DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- ⁵¹ Yuan J., R. Zou et al. The correlation between viral clearance and biochemical outcomes of 94 COVID-19 infected discharged patients. *Inflamm. Res.* (2020). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01342-0>
- ⁵² Gao Y., T. Li et al., Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19, *J Med Virol.* 2, DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25770>
- ⁵³ ACR recommendations for the use of chest radiography and computed tomography (CT) for suspected COVID-19 infection|American College of Radiology. [https:// www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19- Infection](https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19- Infection)
- ⁵⁴ Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketaj LH. Essentials for radiologists on COVID-19: An update- scientific expert panel. *Radiology.* 2020;200527.
- ⁵⁵ Bernheim A, Mei X, Huang M, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology.* 2020;200463.
- ⁵⁶ Zu ZY Jiang MD, Xu PP, et al. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. Radiology.* 2020;200490.
- ⁵⁷ Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology.* 2020; (published online Feb 26.)
- ⁵⁸ Inui S, Fukikawa A, Jitsu M et al. Chest CT findings in cases from the cruise ship “Diamond Princess” with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiology: Cardiothoracic Imaging.* 2020; (published online March 17.)
- ⁵⁹ Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet Infectious diseases.* 2020.
- ⁶⁰ Buda, N., Kosiak, W., Radzikowska, E., Olszewski, R., Jassem, E., Grabczak, E. M., ... & Skoczyński, S. (2018). Polish recommendations for lung ultrasound in internal medicine (POLLUS-IM). *Journal of ultrasonography*, 18(74), 198.
- ⁶¹ Lichtenstein, D. A. (2015). BLUE-protocol and FALLS-protocol: two applications of lung ultrasound in the critically ill. *Chest*, 147(6), 1659-1670.
- ⁶² Peng QY, Wang XT, Zhang LN (2020). Chinese Critical Care Ultrasound Study Group (CCUSG). Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019-2020 epidemic. *Intensive Care Med.* 2020 Mar 12. doi: 10.1007/s00134-020-05996-6. [Epub ahead of print]
- ⁶³ Poggiali, E., Dacrema, A., Bastoni, D., Tinelli, V., Demichele, E., Mateo Ramos, P., & Magnacavallo, A. (2020). Can Lung US Help Critical Care Clinicians in the Early Diagnosis of Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia?. *Radiology*, 200847.

- ⁶⁴ Soldati, G., Smargiassi, A., Inchingolo, R., Buonsenso, D., Perrone, T., Briganti, D. F., ... & Tursi, F. (2020). Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic?. *Journal of ultrasound in medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*.
- ⁶⁵ Vetrugno, L., Bove, T., Orso, D., Barbariol, F., Bassi, F., Boero, E., ... & Lichtenstein, D. A. (2020). Our Italian Experience Using Lung Ultrasound for Identification, Grading and Serial Follow-up of Severity of Lung Involvement for Management of Patients with COVID-19. *Echocardiography*.
- ⁶⁶ Renee I. Matos, Kevin K Chung et al. (2020). DoD COVID-19 PRACTICE MANAGEMENT GUIDE. Clinical management of COVID 19. 3.23.2020
- ⁶⁷ Sorbello, M., El-Boghdadly, K., Di Giacinto, I., Cataldo, R., Esposito, C., Falcetta, S., ... & Pintaudi, S. (2020). The Italian coronavirus disease 2019 outbreak: recommendations from clinical practice. *Anaesthesia*.
- ⁶⁸ Peng QY, Wang XT, Zhang LN (2020). Chinese Critical Care Ultrasound Study Group (CCUSG). Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019-2020 epidemic. *Intensive Care Med*. 2020 Mar 12. doi: 10.1007/s00134-020-05996-6. [Epub ahead of print]
- ⁶⁹ Soldati, G., Smargiassi, A., Inchingolo, R., Buonsenso, D., Perrone, T., Briganti, D. F., ... & Tursi, F. (2020). Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic? *Journal of ultrasound in medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*.
- ⁷⁰ Renee I. Matos, Kevin K Chung et al. (2020). DoD COVID-19 PRACTICE MANAGEMENT GUIDE. Clinical management of COVID 19. 3.23.2020
- ⁷¹ Buda, N., Kosiak, W., Radzikowska, E., Olszewski, R., Jassem, E., Grabczak, E. M., ... & Skoczyński, S. (2018). Polish recommendations for lung ultrasound in internal medicine (POLLUS-IM). *Journal of ultrasonography*, 18(74), 198.
- ⁷² Peng QY, Wang XT, Zhang LN (2020). Chinese Critical Care Ultrasound Study Group (CCUSG). Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019-2020 epidemic. *Intensive Care Med*. 2020 Mar 12. doi: 10.1007/s00134-020-05996-6. [Epub ahead of print]
- ⁷³ Vetrugno, L., Bove, T., Orso, D., Barbariol, F., Bassi, F., Boero, E., ... & Lichtenstein, D. A. (2020). Our Italian Experience Using Lung Ultrasound for Identification, Grading and Serial Follow-up of Severity of Lung Involvement for Management of Patients with COVID-19. *Echocardiography*.
- ⁷⁴ Sorbello, M., El-Boghdadly, K., Di Giacinto, I., Cataldo, R., Esposito, C., Falcetta, S., ... & Pintaudi, S. (2020). The Italian coronavirus disease 2019 outbreak: recommendations from clinical practice. *Anaesthesia*.
- ⁷⁵ Sorbello, M., El-Boghdadly, K., Di Giacinto, I., Cataldo, R., Esposito, C., Falcetta, S., ... & Pintaudi, S. (2020). The Italian coronavirus disease 2019 outbreak: recommendations from clinical practice. *Anaesthesia*.
- ⁷⁶ Renee I. Matos, Kevin K Chung et al. (2020). DoD COVID-19 PRACTICE MANAGEMENT GUIDE. Clinical management of COVID 19. 3.23.2020
- ⁷⁷ Buda, N., Kosiak, W., Radzikowska, E., Olszewski, R., Jassem, E., Grabczak, E. M., ... & Skoczyński, S. (2018). Polish recommendations for lung ultrasound in internal medicine (POLLUS-IM). *Journal of ultrasonography*, 18(74), 198.
- ⁷⁸ Peng QY, Wang XT, Zhang LN (2020). Chinese Critical Care Ultrasound Study Group (CCUSG). Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019-2020 epidemic. *Intensive Care Med*. 2020 Mar 12. doi: 10.1007/s00134-020-05996-6. [Epub ahead of print]
- ⁷⁹ d Rodriguez-Morales, A. J., Cardona-Ospina, J. A., Gutiérrez-Ocampo, E., Villamizar-Pena, R., Holguin-Rivera, Y., Escalera-Antezana, J. P., ... & Paniz-Mondolfi, A. (2020). Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). Electronic address: <https://www.lancovid.org>. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *T ravel Med Infect Dis*.
- ⁸⁰ Pesenti, A., Musch, G., Lichtenstein, D., Mojoli, F., Amato, M. B., Cinnella, G., ... & Quintel, M. (2016). Imaging in acute respiratory distress syndrome. *Intensive care medicine*, 42(5), 686-698.
- ⁸¹ Peng QY, Wang XT, Zhang LN (2020). Chinese Critical Care Ultrasound Study Group (CCUSG). Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019-2020 epidemic. *Intensive Care Med*. 2020 Mar 12. doi: 10.1007/s00134-020-05996-6. [Epub ahead of print]
- ⁸² Poggiali, E., Dacrema, A., Bastoni, D., Tinelli, V., Demichele, E., Mateo Ramos, P., ... & Magnacavallo, A. (2020). Can Lung US Help Critical Care Clinicians in the Early Diagnosis of Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia?. *Radiology*, 200847.
- ⁸³ Soldati, G., Smargiassi, A., Inchingolo, R., Buonsenso, D., Perrone, T., Briganti, D. F., ... & Tursi, F. (2020). Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic?. *Journal of ultrasound in medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*.
- ⁸⁴ Sorbello, M., El-Boghdadly, K., Di Giacinto, I., Cataldo, R., Esposito, C., Falcetta, S., ... & Pintaudi, S. (2020). The Italian coronavirus disease 2019 outbreak: recommendations from clinical practice. *Anaesthesia*.
- ⁸⁵ Sorbello, M., El-Boghdadly, K., Di Giacinto, I., Cataldo, R., Esposito, C., Falcetta, S., ... & Pintaudi, S. (2020). The Italian coronavirus disease 2019 outbreak: recommendations from clinical practice. *Anaesthesia*.
- ⁸⁶ Bouhemad, B., Brisson, H., Le-Guen, M., Arbelot, C., Lu, Q., & Rouby, J. J. (2011). Bedside ultrasound assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung recruitment. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 183(3), 341-347.
- ⁸⁷ Lichtenstein, D. A. (2015). BLUE-protocol and FALLS-protocol: two applications of lung ultrasound in the critically ill. *Chest*, 147(6), 1659-1670.
- ⁸⁸ Volpicelli, G., Caramello, V., Cardinale, L., Mussa, A., Bar, F., & Frascisco, M. F. (2008). Bedside ultrasound of the lung for the monitoring of acute decompensated heart failure. *The American journal of emergency medicine*, 26(5), 585-591.
- ⁸⁹ Peng QY, Wang XT, Zhang LN (2020). Chinese Critical Care Ultrasound Study Group (CCUSG). Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019-2020 epidemic. *Intensive Care Med*. 2020 Mar 12. doi: 10.1007/s00134-020-05996-6. [Epub ahead of print]

- ⁹⁰ Soldati, G., Smargiassi, A., Inchingolo, R., Buonsenso, D., Perrone, T., Briganti, D. F., ... & Tursi, F. (2020). Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic?. *Journal of ultrasound in medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*.
- ⁹¹ Vetrugno, L., Bove, T., Orso, D., Barbariol, F., Bassi, F., Boero, E., ... & Lichtenstein, D. A. (2020). Our Italian Experience Using Lung Ultrasound for Identification, Grading and Serial Follow-up of Severity of Lung Involvement for Management of Patients with COVID-19. *Echocardiography*.
- ⁹² Peng QY, Wang XT, Zhang LN (2020). Chinese Critical Care Ultrasound Study Group (CCUSG). Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019-2020 epidemic. *Intensive Care Med*. 2020 Mar 12. doi: 10.1007/s00134-020-05996-6. [Epub ahead of print]
- ⁹³ Soldati, G., Smargiassi, A., Inchingolo, R., Buonsenso, D., Perrone, T., Briganti, D. F., ... & Tursi, F. (2020). Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic?. *Journal of ultrasound in medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*.
- ⁹⁴ Soldati, G., Smargiassi, A., Inchingolo, R., Buonsenso, D., Perrone, T., Briganti, D. F., ... & Tursi, F. (2020). Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic?. *Journal of ultrasound in medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*.
- ⁹⁵ Soldati, G., Smargiassi, A., Inchingolo, R., Buonsenso, D., Perrone, T., Briganti, D. F., ... & Tursi, F. (2020). Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic?. *Journal of ultrasound in medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*.
- ⁹⁶ Vetrugno, L., Bove, T., Orso, D., Barbariol, F., Bassi, F., Boero, E., ... & Lichtenstein, D. A. (2020). Our Italian Experience Using Lung Ultrasound for Identification, Grading and Serial Follow-up of Severity of Lung Involvement for Management of Patients with COVID-19. *Echocardiography*.
- ⁹⁷ Soldati, G., Smargiassi, A., Inchingolo, R., Buonsenso, D., Perrone, T., Briganti, D. F., ... & Tursi, F. (2020). Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic?. *Journal of ultrasound in medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*.
- ⁹⁸ Song, G., Bae, S. C., & Lee, Y. H. (2016). Diagnostic accuracy of lung ultrasound for interstitial lung disease in patients with connective tissue diseases: a meta-analysis.
- ⁹⁹ Testa, A., Soldati, G., Copetti, R., Giannuzzi, R., Portale, G., & Gentiloni-Silveri, N. (2012). Early recognition of the 2009 pandemic influenza A (H1N1) pneumonia by chest ultrasound. *Critical Care*, 16(1), R30.
- ¹⁰⁰ Volpicelli, G., Caramello, V., Cardinale, L., Mussa, A., Bar, F., & Frascisco, M. F. (2008). Bedside ultrasound of the lung for the monitoring of acute decompensated heart failure. *The American journal of emergency medicine*, 26(5), 585-591.
- ¹⁰¹ Reissig, A., Copetti, R., Mathis, G., Mempel, C., Schuler, A., Zechner, P., ... & Hoyer, H. (2012). Lung ultrasound in the diagnosis and follow-up of community-acquired pneumonia: a prospective, multicenter, diagnostic accuracy study. *Chest*, 142(4), 965-972.
- ¹⁰² Dietrich, C. F., Mathis, G., Cui, X. W., Ignee, A., Hocke, M., & Hirche, T. O. (2015). Ultrasound of the pleurae and lungs. *Ultrasound in medicine & biology*, 41(2), 351-365.
- ¹⁰³ Wahidi, M. M., Lamb, C., Murgu, S., Musani, A., Shojaee, S., Sachdeva, A., ... & Sung, A. (2020). American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (AABIP) Statement on the use of bronchoscopy and respiratory specimen collection in patients with suspected or confirmed COVID-19 infection. St. Paul, MN.
- ¹⁰⁴ Wahidi, M. M., Lamb, C., Murgu, S., Musani, A., Shojaee, S., Sachdeva, A., ... & Sung, A. (2020). American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (AABIP) Statement on the use of bronchoscopy and respiratory specimen collection in patients with suspected or confirmed COVID-19 infection. St. Paul, MN.
- ¹⁰⁵ Sorbello, M., El-Boghdady, K., Di Giacinto, I., Cataldo, R., Esposito, C., Falcetta, S., ... & Pintaudi, S. (2020). The Italian coronavirus disease 2019 outbreak: recommendations from clinical practice. *Anaesthesia*.
- ¹⁰⁶ Wahidi, M. M., Lamb, C., Murgu, S., Musani, A., Shojaee, S., Sachdeva, A., ... & Sung, A. (2020). American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (AABIP) Statement on the use of bronchoscopy and respiratory specimen collection in patients with suspected or confirmed COVID-19 infection. St. Paul, MN.
- ¹⁰⁷ Muscarella, L. F. (2004). Recommendations for the prevention of transmission of SARS during GI endoscopy. *Gastrointestinal endoscopy*, 60(5), 792-795.
- ¹⁰⁸ Tran, K., Cimon, K., Severn, M., Pessoa-Silva, C. L., & Conly, J. (2012). Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS one*, 7(4).
- ¹⁰⁹ Matos RI, Chung KK. (2020). DoD COVID-19 practice management guide. 3-23-2020
- ¹¹⁰ Wahidi, M. M., Lamb, C., Murgu, S., Musani, A., Shojaee, S., Sachdeva, A., ... & Sung, A. (2020). American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (AABIP) Statement on the use of bronchoscopy and respiratory specimen collection in patients with suspected or confirmed COVID-19 infection. St. Paul, MN.
- ¹¹¹ Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M: ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* published:25 March 2020, <https://doi.org/10.1111/jth.14810>, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jth.14810>
- ¹¹² Hunt B, Retter A, McClintock C.: Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. *ISTH Academy*. & Claire McClintock B. 03/25/20; 290533, <https://thrombosisuk.org/downloads/T&H%20and%20COVID.pdf>
- ¹¹³ Tanf N et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. First published:27 March 2020, <https://doi.org/10.1111/jth.14817>, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jth.14817>
- ¹¹⁴ Shi Ch. et al. Clinical observations of low molecular weight heparin in relieving inflammation in COVID-19 patients: A retrospective cohort study. version posted April 1, 2020, medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.28.20046144>, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.28.20046144v1.full.pdf>
- ¹¹⁵ <https://www.pnas.org/content/early/2020/04/02/2004168117>

- ¹¹⁶ <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2763983>
- ¹¹⁷ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369220305717>
- ¹¹⁸ <https://jkms.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2020.35.e149>
- ¹¹⁹ Charakterystyka Produktu Leczniczego Roactemra: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930183-5>
- ¹²⁰ Pan Luo, Yi Liu, Lin Qiu, Xiulan Liu, Dong Liu*, Juan LiTocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience
- ¹²¹ Xu X, Han M, Li t, Sun W, Wang D, Fu B et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. ChinaXiv: 202003.00026v1, <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2020/03/TCZ-and-COVID-19.pdf>
- ¹²² Charakterystyka Produktu Leczniczego (dz.cyt.)
- ¹²³ Pan Luo, Yi Liu, Lin Qiu, Xiulan Liu, Dong Liu*, Juan LiTocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience
- ¹²⁴ Xiaoling Xu, Mingfeng Han, Tiantian Li, Wei Sun, Dongsheng Wang, Binqing Fu, Yonggang Zhou, Xiaohu Zheng, Yun Yang, Xiyong Li, Xiaohua Zhang, Aijun Pan, Haiming Wei; Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2020/03/TCZ-and-COVID-19.pdf>
- ¹²⁵ Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, Zhuang R, Hu B, Zhang Z. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv 2020.03.22.20040758; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3>
- ¹²⁶ Chen Jun,Liu Danping,Liu Li,Liu Ping,Xu Qingnian,Xia Lu,Ling Yun,Huang Dan,Song Shuli,Zhang Dandan,Qian Zhiping,Li Tao,Shen Yinzhong,Lu Hongzhou. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19).; J Zhejiang Univ (Med Sci), 2020, 49(1): 0-0. [Chinese]; NCT04261517; <http://www.zjujournals.com/med/CN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>
- ¹²⁷ Mahevas M, Tran VT, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, Gallien S, Lepeule R, Szwebel TA, Lescure X, Schlemmer F, Matignon M, Khellaf M, Crickx E, Terrier B, Morbieu C, Legendre P, Dang J, Schoindre Y, Pawlotski JM, Michel M, Perrodeau E, Carlier N, Roche N, De Lastours V, Mouthon L, Audureau E, Ravaud P, Godeau B, Costedoat N. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection and requiring oxygen: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. medRxiv 2020 <https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060699>
- ¹²⁸ Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D.; Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996#fig0002>
- ¹²⁹ Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, Mailhe M, Doudier B, Aubry C, Amrane S, Seng P, Hocquart M, Eldin C, Finance J, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Stein A, Million M, Colson P, La Scola B, Veit V, Jacquier A, Deharo JC, Drancourt M, Fournier PE, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. Travel Med Infect Dis. 2020 Apr 11:101663. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101663. [Epub ahead of print]
- ¹³⁰ Molina JM, Delaugerre C, Goff JL, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, de Castro N. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. Med Mal Infect. 2020 Mar 30. pii: S0399-077X(20)30085-8. doi:10.1016/j.medmal.2020.03.006. [Epub ahead of print] French. PubMed PMID: 32240719. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X20300858?via%3Dihub>
- ¹³¹ Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, Oczkowski S, Levy MM, Derde L, Dziera A, Du B, Aboodi M, Wunsch H, Cecconi M, Koh Y, Chertow DS, Maitland K, Alshamsi F, Belley-Cote E, Greco M, Laundry M, Morgan JS, Kesecioglu J, McGeer A, Mermel L, Mammen MJ, Alexander PE, Arrington A, Centofanti JE, Citerio G, Baw B, Memish ZA, Hammond N, Hayden FG, Evans L, Rhodes A. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Intensive Care Med. 2020 Mar 28. doi: 10.1007/s00134-020-06022-5. [Epub ahead of print] https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/onlinefirst/Surviving_Sepsis_Campaign_Guidelines_on_the.95707.aspx
- ¹³² Bitta M, Kariuki S, Gwer S., Newton C., Antimalarial drugs and the prevalence of mental and neurological manifestations: A systematic review and meta-analysis, Wellcome Open Res., 2017, 2: 13. oi: 10.12688/wellcomeopenres.10658.2, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5473418/>
- ¹³³ Huang T, Tang T, Pang P, Li M. Treating COVID-19 with Chloroquine. Journal of Molecular Cell Biology, mjaa014, <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjaa014>.<https://doi.org/10.1093/jmcb/mjaa014>, published 1.04.2020, <https://academic.oup.com/jmcb/advance-article/doi/10.1093/jmcb/mjaa014/5814655>
- ¹³⁴ Silva Borba M.G. et al. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study); medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20056424>.version posted April 11, 2020, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.20056424v2.full.pdf+html>
- ¹³⁵ Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings T, Hardin J, Sutton S.S, Ambati J. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20065920>.version posted April 21, 2020, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20065920v1>
- ¹³⁶ Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G1, et al., Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe COVID-19., N Engl J Med. 2020 Apr 10. doi: 10.1056/NEJMoa2007016.
- ¹³⁷ Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. N Engl J Med. 2020 Mar 5;382(10):929-936. doi: 10.1056/NEJMoa2001191.
- ¹³⁸ Kujawski SA, Wong KK, Collins JP, et al. First 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. medRxiv, March 12, 2020, <https://doi.org/10.1101/2020.03.09.20032896>

- ¹³⁹ Hillaker E, Belfer JJ, Bondici A, Murad H, Dumkow LE, Delayed Initiation of Remdesivir in a COVID-19 Positive Patient. *Pharmacotherapy*. 2020 Apr 13. doi: 10.1002/phar.2403.
- ¹⁴⁰ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007016>
- ¹⁴¹ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037432v3.full.pdf>
- ¹⁴² <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095809920300631>
- ¹⁴³ [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(20\)30113-4/pdf](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30113-4/pdf)
- ¹⁴⁴ <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.060>
- ¹⁴⁵ <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1473-3099%2820%2930198-5>
- ¹⁴⁶ <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00011-020-01342-0>
- ¹⁴⁷ [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(20\)30116-X/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30116-X/fulltext)
- ¹⁴⁸ Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, Mailhe M, Doudier B, Aubry C, Amrane S, Seng P, Hocquart M, Eldin C, Finance J, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Stein A, Million M, Colson P, La Scola B, Veit V, Jacquier A, Deharo JC, Drancourt M, Fournier PE, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Apr 11:101663. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101663. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32289548. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1477893920301319?via%3Dihub>
- ¹⁴⁹ Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D.; Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996#fig0002>
- ¹⁵⁰ Molina JM, Delaugerre C, Goff JL, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, de Castro N. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. *Med Mal Infect*. 2020 Mar 30. pii: S0399-077X(20)30085-8. doi:10.1016/j.medmal.2020.03.006. [Epub ahead of print] French. PubMed PMID: 32240719. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X20300858?via%3Dihub>
- ¹⁵¹ Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D.; Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996#fig0002>
- ¹⁵² Molina JM, Delaugerre C, Goff JL, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, de Castro N. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. *Med Mal Infect*. 2020 Mar 30. pii: S0399-077X(20)30085-8. doi:10.1016/j.medmal.2020.03.006. [Epub ahead of print] French. PubMed PMID: 32240719. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X20300858?via%3Dihub>
- ¹⁵³ Lansbury L, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS (2019) Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD010406
- ¹⁵⁴ Rygaard SL, Butler E, Granholm A, Moller MH, Cohen J, Finfer S, Perner A, Myburgh J, Venkatesh B, Delaney A, (2018) Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 44: 1003–1016
- ¹⁵⁵ Lamontagne F, Rochweg B, Lytvyn L, Guyatt GH, Moller MH, Annane D, Kho ME, Adhikari NKJ, Machado F, Vandvik PO, Dodek P, Leboeuf R, Briel M, Hashmi M, Camsooksai J, Shankar-Hari M, Baraki MK, Fugate K, Chua S, Marti C, Cohen D, Botton E, Agoritsas T, Siemieniuk RAC, (2018) Corticosteroid therapy for sepsis: a clinical practice guideline. *BMJ* 362: k3284
- ¹⁵⁶ Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Wang B, Zhou P, Dong N, Tong Q, (2020) Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. medRxiv: 2020.2003.2006.20032342
- ¹⁵⁷ Siemieniuk RA, Meade MO, Alonso-Coello P, Briel M, Evaniew N, Prasad M, Alexander PE, Fei Y, Vandvik PO, Loeb M, Guyatt GH (2015) Corticosteroid therapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 163:519–528
- ¹⁵⁸ Meyhoff TS, Moller MH, Hjortrup PB, Cronhjort M, Perner A, Wetterslev J, (2020) Lower versus higher fluid volumes during initial management of sepsis: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Chest*;doi: 10.1016/j.chest.2019.11.050
- ¹⁵⁹ Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z . Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323(11):1061-1069.
- ¹⁶⁰ Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, Fan Y, Zheng C. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):425.
- ¹⁶¹ Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497.
- ¹⁶² Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020; Mar 13[Online ahead of print].
- ¹⁶³ Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E; ... & Rhodes A (2020) Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med*. doi: 10.1097/CCM.0000000000004363
- ¹⁶⁴ Yang X , Yu Y, Xu J, et al. Clinical Course and Outcomes of Critically Ill Patients With SARS-CoV-2 Pneumonia in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective, Observational Study . *Lancet Respir Med*. 2020 Feb 24. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.

- ¹⁶⁵ ibidem
- ¹⁶⁶ Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323(11):1061-1069.
- ¹⁶⁷ Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020; Mar 13[Online ahead of print].
- ¹⁶⁸ Guan i wsp.: *NEJM* DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
- ¹⁶⁹ *JAMA Intern Med*. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
- ¹⁷⁰ van den Boom W, Hoy M, Sankaran J, Liu M, Chahed H, Feng M, See KC, (2020) The Search for Optimal Oxygen Saturation Targets in Critically Ill Patients: Observational Data From Large ICUDatabases. *Chest* 157: 566-573
- ¹⁷¹ Chu DK, Kim LH, Young PJ, Zamiri N, Almenawer SA, Jaeschke R, Szczeklik W, Schunemann HJ, Neary JD, Alhazzani W, (2018) Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 391: 1693-1705
- ¹⁷² Siemieniuk RAC, Chu DK, Kim LH, Guell-Rous MR, Alhazzani W, Soccia PM, Karanickolas PJ, Farhoumand PD, Siemieniuk JLK, Satia I, Irusen EM, Refaat MM, Mikita JS, Smith M, Cohen DN, Vandvik PO, Agoritsas T, Lytvyn L, Guyatt GH, (2018) Oxygen therapy for acutely ill medical patients: a clinical practice guideline. *BMJ* 363: k4169
- ¹⁷³ Investigators I-R, the A, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials G, Mackle D, Bellomo R, Bailey M, Beasley R, Deane A, Eastwood G, Finfer S, Freebairn R, King V, Linke N, Litton E, McArthur C, McGuinness S, Panwar R, Young P, (2019) Conservative Oxygen Therapy during Mechanical Ventilation in the ICU. *N Engl J Med*.
- ¹⁷⁴ Barrot L, Asfar P, Mauny F, Winiszewski H, Montini F, Badie J, Quenot JP, Pili-Floury S, Bouhemad B, Louis G, Souweine B, Collange O, Pottecher J, Levy B, Puyraveau M, Vettoretti L, Constantin JM, Capellier G, Investigators L, Network RR, Investigators L, Network RR, (2020) Liberal or Conservative Oxygen Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 382: 999
- ¹⁷⁵ Hui DS, Chow BK, Lo T, et al. Exhaled air dispersion during noninvasive ventilation via helmets and a total facemask. *Chest*. 2015;147(5):1336-1343. doi:10.1378/chest.14-1934.
- ¹⁷⁶ Hui DS, Chan MT, Chow B. Aerosol dispersion during various respiratory therapies: a risk assessment model of nosocomial infection to health care workers. *Hong Kong*
- ¹⁷⁷ Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, Prat G, Boulain T, Morawiec E, Cottareau A, Devaquet J, Nseir S, Razazi K, Mira JP, Argaud L, Chakarian JC, Ricard JD, Wittebole X, Chevalier S, Herblant A, Fartoukh M, Constantin JM, Tonnelier JM, Pierrot M, Mathonnet A, Beduneau G, Deletage-Metreau C, Richard JC, Brochard L, Robert R, Group FS, Network R, (2015) High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 372: 2185-2196
- ¹⁷⁸ Ni YN, Luo J, Yu H, Liu D, Liang BM, Liang ZA, (2018) The effect of high-flow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical ventilation compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation. A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* 36: 226-233
- ¹⁷⁹ Ou X, Hua Y, Liu J, Gong C, Zhao W, (2017) Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 189: E260-E267Rochweg B, Brochard L, Elliott MW. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2017; 50: 1602426
- ¹⁸⁰ Zhan Q, Sun B, Liang L, et al. Early use of noninvasive positive pressure ventilation for acute lung injury: a multicenter randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2012; 40: 455-460
- ¹⁸¹ Antonelli M, Conti G, Moro ML, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1718-1728 ;
- ¹⁸² Antonelli M, Conti G, Esquinas A et al. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2007 Jan;35(1):18-25
- ¹⁸³ Cheung TM, Yam LY, So LK, et al. Effectiveness of noninvasive positive pressure ventilation in the treatment of acute respiratory failure in severe acute respiratory syndrome. *Chest* 2004; 126: 845-850
- ¹⁸⁴ Estenssoro E, Rios FG, Apezteguia C, et al. Pandemic 2009 influenza A in Argentina: a study of 337 patients on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 41-48
- ¹⁸⁵ Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, Prat G, Boulain T, Morawiec E, Cottareau A, Devaquet J, Nseir S, Razazi K, Mira JP, Argaud L, Chakarian JC, Ricard JD, Wittebole X, Chevalier S, Herblant A, Fartoukh M, Constantin JM, Tonnelier JM, Pierrot M, Mathonnet A, Beduneau G, Deletage-Metreau C, Richard JC, Brochard L, Robert R, Group FS, Network R, (2015) High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 372: 2185-2196
- ¹⁸⁶ Rochweg B1,2,3, Granton D4, Wang DX, et. al. High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. , *Intensive Care Med*. 2019 May;45(5):563-572. doi: 10.1007/s00134-019-05590-5. Epub 2019 Mar 19.
- ¹⁸⁷ Antonelli M, Conti G, Moro ML, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1718-1728 ;
- ¹⁸⁸ Antonelli M, Conti G, Esquinas A et al. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2007 Jan;35(1):18-25
- ¹⁸⁹ Liu Q, Gao Y, Chen R, Cheng Z. Noninvasive ventilation with helmet versus control strategy in patients with acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Critical Care* (2016) 20:265
- ¹⁹⁰ Brower RG, Matthay MA, Morris A et al. Ventilation With Lower Tidal Volumes As Compared With Traditional Tidal Volumes For Acute Lung Injury And The Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1301-8

- ¹⁹¹ Crimi C, Noto A, Princi P, Esquinas A, Nava S. A European survey of noninvasive ventilation practices. *Eur Respir J*. 2010 Aug;36(2):362-9
- ¹⁹² Liu Q, Gao Y, Chen R, Cheng Z. Noninvasive ventilation with helmet versus control strategy in patients with acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Critical Care* (2016) 20:265
- ¹⁹³ David S. Hui, MD, FCCP; Stephen D. Hall, PhD; Matthew T.V. Chan, MD. Exhaled Air Dispersion During Oxygen Delivery Via a Simple Oxygen Mask. *CHEST* 2007; 132:540–546
- ¹⁹⁴ Hui DS, Chow BK, Lo T, Ng SS, Ko FW, Gin T, Chan MTV, (2015) Exhaled air dispersion during noninvasive ventilation via helmets and a total facemask. *Chest* 147: 1336-1343
- ¹⁹⁵ Tao Wang, Hongzhen Yin, Qiancheng Xu, Xiaogan Jiang and Tao Yu. Use of a helmet for oxygen therapy in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of International Medical Research* 2020, 48(2) 1–14
- ¹⁹⁶ Echevarria C, Steer J, Bourke SC. *Thorax* 2019;74:941–946.
- ¹⁹⁷ <https://www.mdcalc.com/national-early-warning-score-news-2>
- ¹⁹⁸ Vincent C. C. Cheng, Shuk-Ching Wong, Jonathan H. K. Chen, Cyril C. Y. Yip, et. al., Escalating infection control response to the rapidly evolving epidemiology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2 in Hong Kong, <https://doi.org/10.1017/ice.2020.58> Published online by Cambridge University Press: 05 March 2020
- ¹⁹⁹ Tran K, Cimon K, Severn M, et al. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One*. 2012;7(4): e35797.
- ²⁰⁰ Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19, (2020) Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*; doi:10.1056/NEJMoa2002032.
- ²⁰¹ Barrot L, Asfar P, Mauny F, Winiszewski H, Montini F, ... & Network RR, (2020) Liberal or Conservative Oxygen Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 382(11):999-1008. doi: 10.1056/NEJMoa1916431
- ²⁰² Chu DK, Kim LH, Young PJ, Zamiri N, Almenawer SA, ... & Alhazzani W, (2018) Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and metaanalysis. *Lancet* 391: 1693–1705. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30479-3.
- ²⁰³ Barrot L, Asfar P, Mauny F, Winiszewski H, Montini F, ... & Network RR, (2020) Liberal or Conservative Oxygen Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 382(11):999-1008. doi: 10.1056/NEJMoa1916431
- ²⁰⁴ Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E; ... & Rhodes A (2020) Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Critical Care Medicine*. doi: 10.1097/CCM.0000000000004363
- ²⁰⁵ Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, ... & Carvalho CR, (1998) Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338: 347–354
- ²⁰⁶ Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez L, Aguirre-Jaime A, (2006) A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 34: 1311–1318
- ²⁰⁷ Acute Respiratory Distress Syndrome N, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A, (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342: 1301–1308
- ²⁰⁸ Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, Shade DM, White P, Jr., ... & Piantadosi S, (1999) Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 27: 1492–1498
- ²⁰⁹ Orme J, Jr., Romney JS, Hopkins RO, Pope D, Chan KJ, Thomsen G, Crapo RO, Weaver LK, (2003) Pulmonary function and health-related quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 167: 690–694
- ²¹⁰ Wu G, Lu B, (1998) The application of low tidal volume pressure-controlled ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome). *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 23: 57–58
- ²¹¹ Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E; ... & Rhodes A (2020) Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med*. doi: 10.1097/CCM.0000000000004363
- ²¹² Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, ... & American Thoracic Society ESolCM, Society of Critical Care M, (2017) An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 195: 1253–1263
- ²¹³ Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al, (2017) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 43: 304–377
- ²¹⁴ Walkey AJ, Goligher EC, Del Sorbo L, Hodgson CL, Adhikari NKJ, ... & Fan E, (2017) Low Tidal Volume versus Non-Volume-Limited Strategies for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc* 14: S271–S279
- ²¹⁵ Yasuda H, Nishimura T, Kamo T, Sanui M, Nango E, ... & Hashimoto S, (2017) Optimal plateau pressure for patients with acute respiratory distress syndrome: a protocol for a systematic review and meta-analysis with meta-regression. *BMJ Open* 7: e015091
- ²¹⁶ Goligher EC, Hodgson CL, Adhikari NKJ, Meade MO, Wunsch H, ... & Fan E, (2017) Lung Recruitment Maneuvers for Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta- Analysis. *Ann Am Thorac Soc* 14: S304–S311
- ²¹⁷ Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E; ... & Rhodes A (2020) Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med*. doi: 10.1097/CCM.0000000000004363
- ²¹⁸ ibidem

- ²¹⁹ Cornejo RA, Diaz JC, Tobar EA, Bruhn AR, Ramos CA, Gonzalez RA, Repetto CA, Romero CM, Galvez LR, Llanos O, Arellano DH, Neira WR, Diaz GA, Zamorano AJ, Pereira GL, (2013) Effects of prone positioning on lung protection in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 188: 440–448
- ²²⁰ Albert RK, Hubmayr RD, (2000) The prone position eliminates compression of the lungs by the heart. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1660–1665
- ²²¹ Nyren S, Radell P, Lindahl SG, Mure M, Petersson J, Larsson SA, Jacobsson H, Sanchez-Crespo A, (2010) Lung ventilation and perfusion in prone and supine postures with reference to anesthetized and mechanically ventilated healthy volunteers. *Anesthesiology* 112:682–687
- ²²² Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, Forel JM, Papazian L, Sevransky J, Meade MO, (2013) Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 17: R43
- ²²³ National Heart L, Blood Institute PCTN, Moss M, Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, Ginde AA, Gong MN, Grissom CK, Gundel S, Hayden D, Hite RD, Hou PC, Hough CL, Iwashyna TJ, Khan A, Liu KD, Talmor D, Thompson BT, Ulyse CA, Yealy DM, Angus DC, (2019) Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 380: 1997–2008
- ²²⁴ Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E; ... & Rhodes A (2020) Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med*. doi: 10.1097/CCM.0000000000004363
- ²²⁵ Gebistorf F, Karam O, Wetterslev J, Afshari A, (2016) Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*: CD002787
- ²²⁶ Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E; ... & Rhodes A (2020) Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med*. doi: 10.1097/CCM.0000000000004363
- ²²⁷ Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y, (2020) Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*;doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
- ²²⁸ Alshahrani MS, Sindi A, Alshamsi F, Al-Omari A, El Tahan M, Alahmadi B, Zein A, Khatani N, Al-Hameed F, Alamri S, Abdelzaker M, Alghamdi A, Alfousan F, Tash A, Tashkandi W, Alraddadi R, Lewis K, Badawee M, Arabi YM, Fan E, Alhazzani W, (2018) Extracorporeal membrane oxygenation for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Intensive Care* 8: 3
- ²²⁹ Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, ... & Society of Critical Care M, (2017) An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 195: 1253–1263
- ²³⁰ Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule S, Lavoue S, ... & Ecmonet, (2018) Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 378: 1965–1975
- ²³¹ Goligher EC, Tomlinson G, Hajage D, Wijeyesundera DN, Fan E, Juni P, Brodie D, Slutsky AS, Combes A, (2018) Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and Posterior Probability of Mortality Benefit in a Post Hoc Bayesian Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA* 320:2251–2259
- ²³² Munshi L, Walkey A, Goligher E, Pham T, Uleryk EM, Fan E, (2019) Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 7: 163–172
- ²³³ Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease (COVID-19) and considerations during severe shortages Interim guidance 6 April 2020 https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331695/WHO-2019-nCov-IPC_PPE_use-2020.3-eng.pdf
- Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Suspected or Confirmed Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Healthcare Settings <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control-recommendations.html#adhere>
- COVID-19 personal protective equipment (PPE) Updated 6 April 2020 <https://www.gov.uk/government/publications/wuhan-novel-coronavirus-infection-prevention-and-control/covid-19-personal-protective-equipment-ppe#section-10>
- <https://www.hse.gov.uk/news/assets/docs/face-mask-equivalence-aprons-gown-eye-protection.pdf>
- ²³⁴ <https://www.mp.pl/gastrologia/wytyczne/229900,wytyczne-polskiego-towarzystwa-gastroenterologii-i-konsultanta-krajowego-w-dziedzinie-gastroenterologii-dotyczace-wykonywania-endoskopii-przewodu-pokarmowego-w-zwiazku-z-epidemia-covid-19>
- ²³⁵ <https://www.mp.pl/kardiologiapolska/issue/article/15265>
- ²³⁶ Willan J, Kong AJ, Jeffery K, Bienz N. Challenges for NHS hospitals during covid-19 epidemic. *BMJ*.2020.
- ²³⁷ Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Recommendations after Travel-Associated COVID-19 Exposure.2020
- ²³⁸ Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, Xing F, Liu J, Yip CC, Poon RW, Tsoi HW, Lo SK, Chan KH, Poon VK, Chan WM, Ip JD, Cai JP, Cheng VC, Chen H, Hui CK, Yuen KY. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514.
- ²³⁹ European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Interim guidance for environmental cleaning in non-healthcare facilities exposed to SARS-CoV-2, <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/coronavirus-SARS-CoV-2-guidance-environmental-cleaning-non-healthcare-facilities.pdf>