



Israel Medical association

ההסתדרות הרפואית בישראל

Israel Society of Critical Care Medicine

האיגוד הישראלי לטיפול רפואי נמרץ

נייר עמדה: הטיפול הנמרץ בחולים עם COVID-19

תאריך עדכון 16.4.20

התובנה שלנו את המחלה המתפתחת כתוצאה מהדבקות בווירוס COVID-19 משתנה ככל שנצבר ניסיון עולמי ומקומי בטיפול בחולים קשים אילה. ממצב בו חשבנו שמדובר בדלקת ריאות ויראלית קשה הגורמת לתסמונת ARDS הפוקסמית (שהטיפול בה מוכר לנו מן השגרה), התפתחה הבנת המחלה מול עינינו תוך מס' שבועות קצרים, למחלה עם נזק ישיר לרקמת הריאה, עם מרכיב לבבי והמודינאמי קשה, עם סערת ציטוקינים וקרישיות יתר הגורמת לתופעות טרומבואמבוליות ריאתיות וסיסטמיות. בהתאם גם משתנות הגישות הטיפוליות ביחס לשיטות ההנשמה, ניטור המודינאמי, ותרופות עולות ויורדות מהבמה בקצב מסחרר. במקביל מתפרסמים בכל יום מאמרים ע"י מובילי דיעה עולמיים וסדרות של חולים עם המלצות שונות ומשתנות, ולעיתים אף סותרות. בתנאים אילה נייר עמדה על הטיפול הרפואי התומך והתרופתי בחולים אילה לא יכול לכלול אלגוריתם מדויק המתווה מדיניות טיפול מומלצת ומפורטת. כל שניתן לעשות הוא לתאר את "תמונת המערכה" כפי שהיא מובנת לנו נכון להיום, ולצרף את האצמעים הטיפוליים הנמצאים בשימוש הקלינאים עכשיו. השיקול הרפואי במה להשתמש בחולה נתון ומתי, נשאר בידי המטפל המנוסה אשר צריך להתאים לחולה את הטיפול הטוב ביותר, על פי הבנת הפתופיסיולוגיה הספציפית באותו בחולה, באותו זמן.

לכן נייר זה משקף את מהלך המחלה כפי שהוא מובן לנו היום ואת הטיפול האפשרי והזמין עכשיו, מתוך הבנה שהתכנים ישתנו ויעודכנו בשבועות ובחודשים הקרובים.

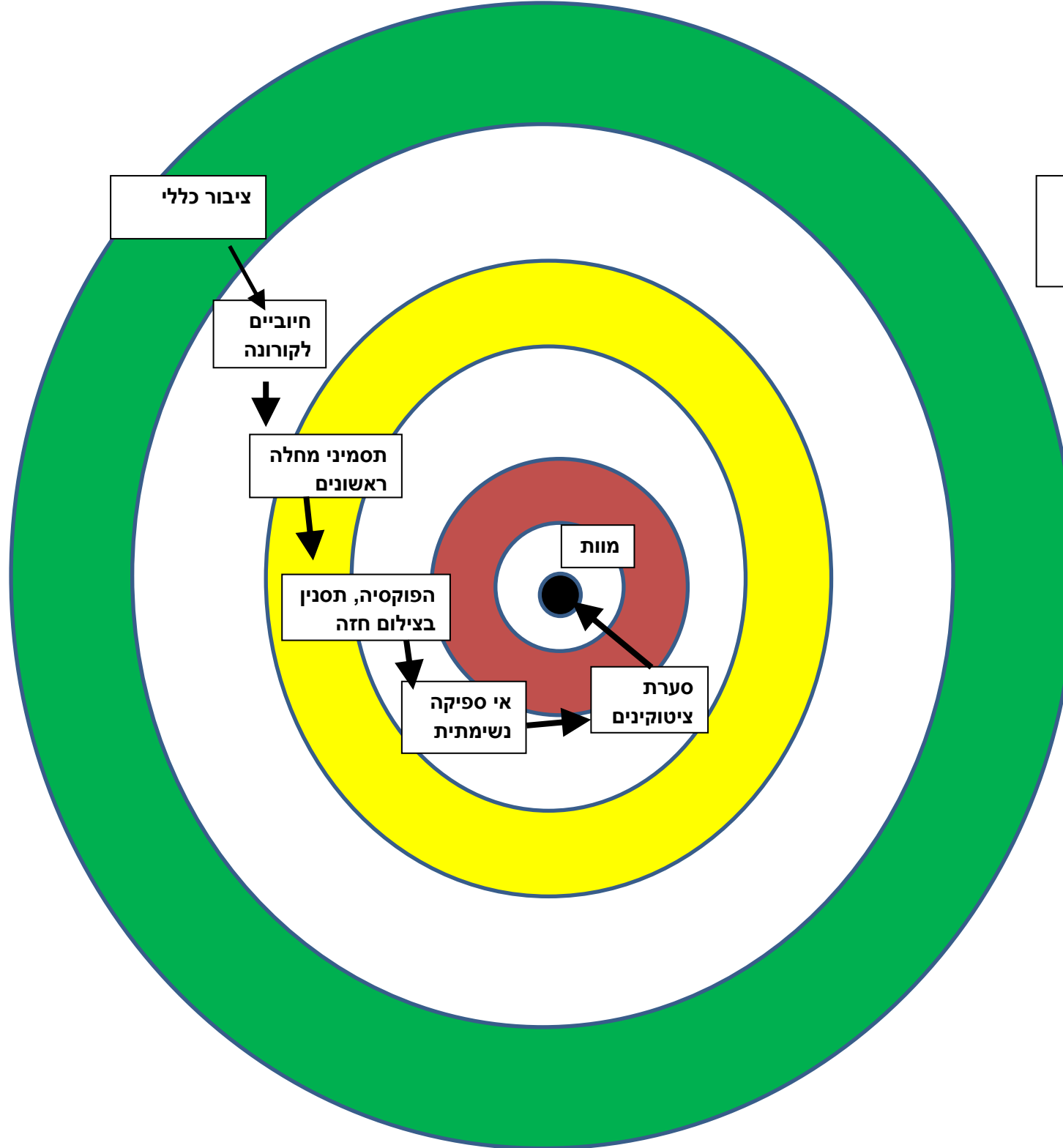
חובה עלינו להיות מובילים בלימוד הפתופיזיולוגיה, ההתייצגות הקלינית והטיפול במחלה החדשה והקשה הזו, ולחלוק את ניסיונו המצטבר לטובת חולינו.

ד"ר ירון בר-לביא

יו"ר האיגוד הישראלי לטיפול רפואי נמרץ.

7 שלבי ההתדרדרות של חולי נגיף קורונה

1. הציבור הכללי
2. "חיובי לקורונה"
3. תסמיני מחלה ראשונים
4. קוצר נשימה, היפוקסיה קלה
תסנין בצלום חזה
5. אי ספיקה נשימתית
6. סערת ציטוקינים, שוק
7. מוות



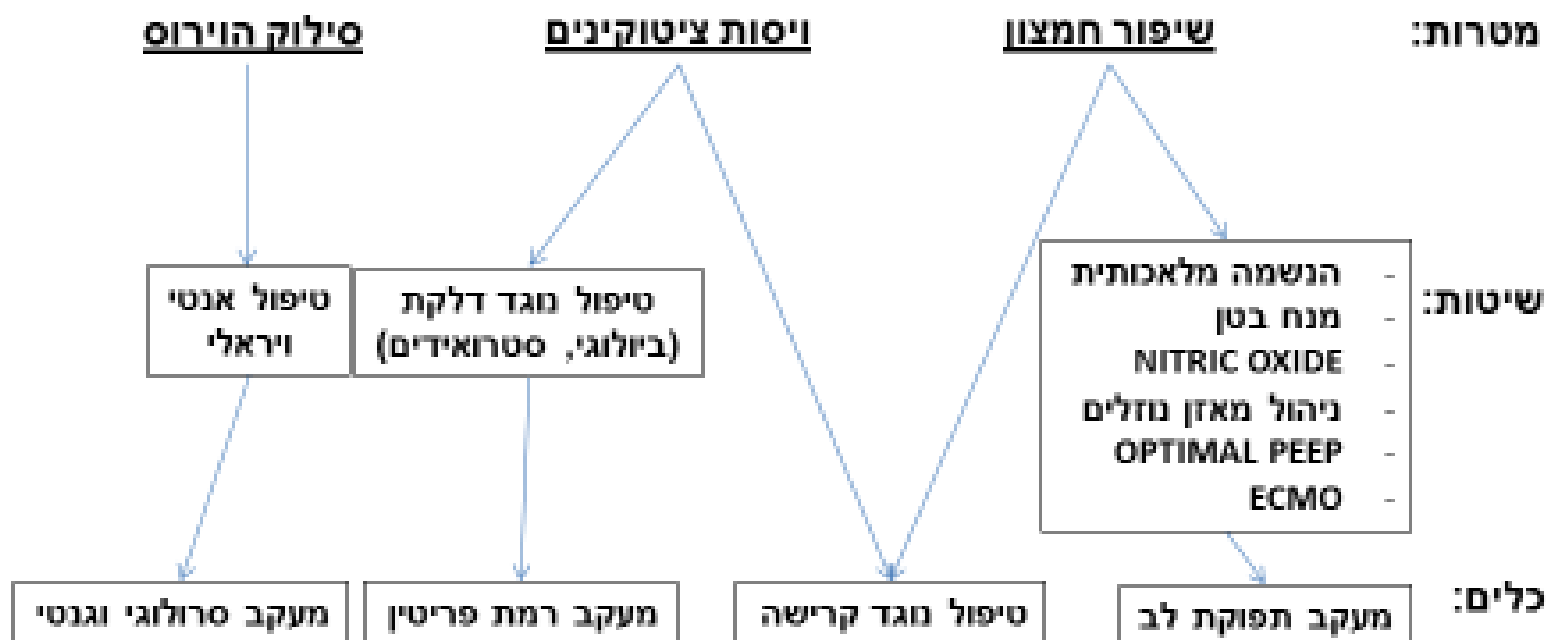
אסטרטגיית טיפול תומך וטיפול תרופתי לפי השלבים 16.4.20

שלב מחלה	טיפול תומך	טיפול תרופתי
1. ציבור כללי	מסכות, בידוד, בדיקות סיקור	
2. חיוביים בבדיקת קורונה	בידוד ביתי, חיטוי פה ואף	
3. תסמיני מחלה ראשונים	אשפוז במחלקת קורונה	טיפול סמפטומאטי
4. קוצר נשימה, הפוקסיה או תסנין בצלום חזה	מתן חמצן בלחץ חיובי, Hfnc. Cpap/Bipap	הדרוקסי-כלורוקוין, אזניל, אבץ, אספירין
5. אי ספיקה נשימתית	הנשמה מלאכותית, שיתוק שרירים, prone, nitric oxide ECMO	Lopinavir/ ritonavir, Full Heparinization, Tocilizumab, Remdesivir
6. סערת ציטוקינים, שוק	סינון הדם מציטוקינים, CRRT, המופילטרציה	Steroids - high dose, Hyperimmune globulin

הערות:

1. יש להשקיע את המאמץ העיקרי בשלבי המחלה הראשונים כדי למנוע התדרדרות הלאה
2. הטיפולים הם מצטברים ולא מבטלים זה את זה
3. יתכן שיש לשנות סדר או לתת מס טיפולים יחד - בהתאם להתפתחות הידע והניסיון בעולם
4. ברגע שהחולה מתחיל להיות הפוקסי תחת 93-95% חמצן, הוא כבר בסיכון להנשמה ויש **לשקול לתת לו את החמצן בשיטה לא פולשנית ובלחץ חיובי**
5. אם הנשמה לא פולשנית לא מראה סימני שיפור – רצוי להנשים מוקדם
6. טיפולים תרופתיים ניסיוניים רצוי לבצע במסגרת **מחקרים תצפיתיים או מבוקרים**
7. מתן טיפול חמלה – בהתאם למדיניות כל מוסד רפואי

מטרות טיפוליות בחולי COVID



Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019

(COVID-19)

James M. Sanders et al. **JAMA**, April 13, 2020

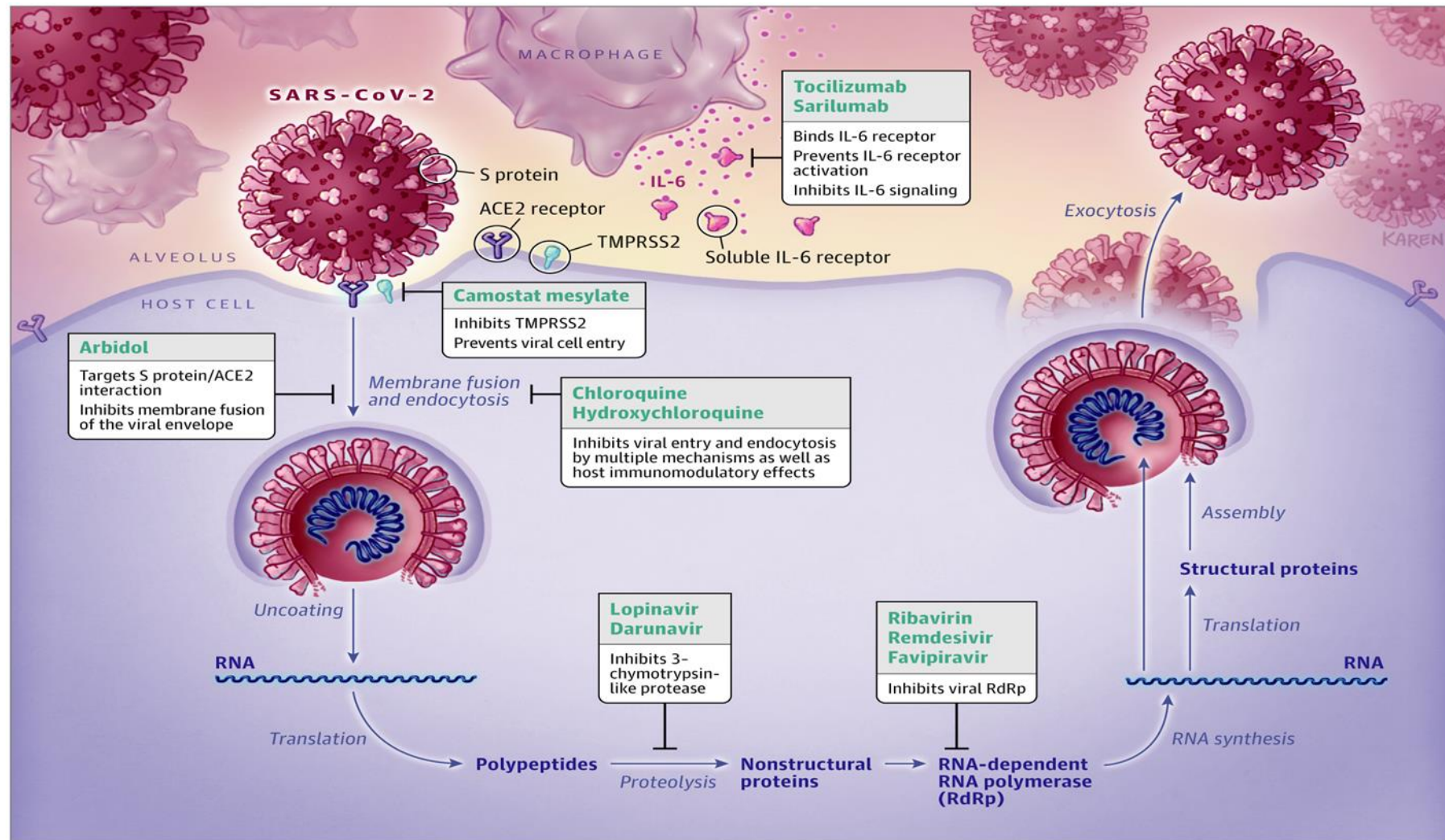


Table 1. Summary of Pharmacology for Select Proposed COVID-19 Treatments

Agent	Target	Adult dose/administration	Contraindications	Toxicities	Major drug-drug interactions	Special populations
Repurposed agents						
Chloroquine phosphate (Aralen/generic) ⁹⁻¹⁴	Blockade of viral entry by inhibiting glycosylation of host receptors, proteolytic processing, and endosomal acidification. Additional immunomodulatory effects through inhibition of cytokine production, autophagy, and lysosomal activity in host cells	500 mg by mouth every 12-24 h × 5-10 d. Available as: 250-mg tablets (salt); 500-mg tablets (salt); 500-mg tablets of chloroquine phosphate (salt) = 300-mg chloroquine base. Dose adjustments: Kidney: creatinine clearance <10 mL/min administer 50% of dose. Hepatic: No dose adjustments in hepatic impairment recommended; use with caution. Administration: Preferable to avoid crushing. If needed, may be crushed and mixed with jam, pasteurized yogurt or similar foods	Hypersensitivity to chloroquine, 4-aminoquinoline compounds, or any component of formulation. Presence of retinal or visual field changes of any etiology (unless benefit outweighs risk)	Common: Abdominal cramps, anorexia, diarrhea, nausea, vomiting. Major: Cardiovascular effects (including QTc prolongation), hematologic effects (including hemolysis with G6PD deficiency, use if benefit outweighs risks), hypoglycemia, retinal toxicity, neuropsychiatric and central nervous system effects, idiosyncratic adverse drug reactions	CYP2D6 and CYP3A4 substrate	May be used in pregnancy if benefit outweighs risks
Hydroxychloroquine sulfate (Plaquenil/generic) ^{9-11,15-20}	Hydroxychloroquine shares the same mechanism of action as chloroquine	400 mg by mouth every 12 h × 1 d, then 200 mg by mouth every 12 h × 4 d; alternative dosing: 400 mg by mouth daily × 5 d or 200 mg by mouth 3 times/d for 10 d. Available as: 200-mg tablets of hydroxychloroquine sulfate (salt) = 155 mg hydroxychloroquine base. Dose adjustments: No kidney or hepatic dose adjustments recommended; use with caution. Administration: Manufacturer does not recommend crushing tablets; however, some sources suggest that tablets can be crushed and dispersed with water OR compounded into an oral solution	Known hypersensitivity to hydroxychloroquine, 4-aminoquinoline derivative, or any component of the formulation	Adverse drug reactions similar to chloroquine but less common	CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, and CYP2C8 substrate	May be used in pregnancy if benefit outweighs risks
Lopinavir/ritonavir (Kaletra) ²¹⁻²⁶	3CL protease	400 mg/100 mg by mouth every 12 h for up to 14 d. Available as: lopinavir/ritonavir, 200-mg/50-mg tablets; lopinavir/ritonavir, 100-/50-mg tablets; lopinavir/ritonavir 400-mg/100-mg per 5-mL oral solution (can be given via feeding tubes compatible with ethanol and propylene glycol, contains 42% alcohol). Dose adjustments: No kidney or hepatic dose adjustments recommended; use with caution in hepatic impairment. Administration: Food restrictions: Tablets, take without regard to meals; oral solution, take with food. Do not crush tablets; oral solution not recommended with polyurethane feeding tubes	Hypersensitivity to lopinavir/ritonavir or any of its ingredients, including ritonavir. Co-administration with drugs highly dependent on CYP4503A. Co-administration with potent CYP450 3A inducers	Common: gastrointestinal intolerance, nausea, vomiting, diarrhea. Major: Pancreatitis, hepatotoxicity, cardiac conduction abnormalities	CYP3A4 inhibitor and substrate; CYP2D6 substrate; CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 inducer. P-gp substrate; UGT1A1 inducer	May be used in pregnancy; avoid oral solution if possible due to ethanol content
Umifenovir (Arbidol) ²⁷⁻²⁹	S protein/ACE2, membrane fusion inhibitor	200 mg every 8 h by mouth 7-14 d. Available as (not in the US): 50-mg and 100-mg tablets, capsules and granules. Dose adjustments: Kidney: no dose adjustment necessary. Hepatic: No specific recommendations available, caution in those with hepatic impairment. Administration: Bioavailability 40%	Known hypersensitivity to umifenovir	Allergic reaction, gastrointestinal upset, elevated transaminases	Metabolized by CYP3A4, monitor with strong inducers/inhibitors	Contraindicated in children <2 y of age (increased sensitivity)

Investigational agents						
Remdesivir ³⁰⁻³²	RNA polymerase inhibitor	200 mg × 1, 100 mg every 24 h IV infusion. Available as: 5-mg/mL vial (reconstituted). Dose adjustments: Kidney: Not recommended for GFR <30. No kidney/hepatic dose adjustment currently recommended but holding doses may be considered if significant toxicities occur. Administration: 30-min IV infusion	Exclusion criteria based on specific protocols	Elevated transaminases (reversible), kidney injury	Not a significant inducer/inhibitor of CYP enzymes, monitor with strong inducers/inhibitors	Safety in pregnancy unknown, currently recommended to avoid
Favipiravir ^{33,34}	RNA polymerase inhibitor	Doses vary based on indication, limited data available. Available as (not in the US): 200-mg tablet. Dose adjustments: Kidney: no dose adjustment recommended, limited data available, Hepatic: Dose adjustment considered in Child-Pugh C, increased exposures observed in Child-Pugh class A to C. Administration: Tablet can be crushed or mixed with liquid, bioavailability >95%	Exclusion criteria based on specific protocols	Hyperuricemia, diarrhea, elevated transaminases, reduction in neutrophil count	CYP2C8 and aldehyde oxidase inhibitor, metabolized by aldehyde oxidase and xanthine oxidase	Contraindicated during pregnancy, metabolite found in breast milk
Adjunctive therapies						
Tocilizumab (Actemra) ^{35,36}	IL-6 inhibition- reduction in cytokine storm	400 mg IV or 8 mg/kg × 1-2 doses. Second dose 8-12 h after first dose if inadequate response. Available as: IV infusion injection: 80 mg/4 mL (20 mg/mL); 200 mg/10 mL (20 mg/mL); 400 mg/20 mL (20 mg/mL) in single-dose vials for further dilution prior to IV infusion. Dose adjustments: Kidney: No dose adjustments recommended in mild or moderate kidney impairment. Not studied in patients with severe impairment. Hepatic: No dose adjustments recommended (not studied); initiate based on benefit. Administration: Infuse over 60 min, should not be infused concomitantly in the same IV line with other drugs	Known hypersensitivity to tocilizumab or any components of the formulation. Caution in patients with neutropenia (<500 cells/μL) or thrombocytopenia (<50 000/μL)	Common: Increase in upper respiratory tract infections (including tuberculosis), nasopharyngitis, headache, hypertension, increased AST, infusion related reactions. Major: Hematologic effects, infections, hepatotoxicity, gastrointestinal perforations, hypersensitivity reactions	In vitro data suggested that IL-6 reduces mRNA expression for several CYP450 isoenzymes, including CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4. May decrease levels of substrates	Safety in pregnancy unknown; may cause harm to the fetus
Abbreviations: ACE2, angiotensin-converting enzyme 2; AST, aspartate aminotransferase; 3CL, 3-chymotrypsin-like; COVID-19, coronavirus disease 2019; CYP, cytochrome P450; G6PD, glucose-6-phosphate-dehydrogenase;			GFR, glomerular filtration rate; IV, intravenous; P-gp, P-glycoprotein; UGT1A1, UDP glucuronosyltransferase family 1 member A1.			