

Prevence a léčba COVID-19

Živý (Living) klinický doporučený postup (adoption)

Autoři:
(pracovní tým
v abecedním
pořadí)

Prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM (garant); prof. MUDr. Věra Adámková, CSc.; MUDr. David Astapenko, Ph.D.; doc. MUDr. Martin Balík, Ph.D., EDIC; prof. MUDr. Jan Beneš, Ph.D.; MUDr. Ing. Jan Beneš; doc. MUDr. Jan Bláha, Ph.D., MHA; MUDr. Renata Černá Pařízková, Ph.D., LL.M.; doc. MUDr. Pavel Dostál, Ph.D., MBA; doc. MUDr. František Duška, Ph.D.; doc. MUDr. Jozef Klučka, Ph.D.; doc. MUDr. Vladimír Koblížek, Ph.D.; MUDr. Milan Kratochvíl; MUDr. Roman Kula Jr.; doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D.; prof. MUDr. Ilja Stříž, CSc.; doc. MUDr. Roman Škulec, Ph.D.; prof. MUDr. Petr Štourač, Ph.D., MBA; prof. MUDr. Martina Koziar Vašáková, Ph.D.; doc. MUDr. Tomáš Vymazal, Ph.D., MHA

(metodický tým)

PhDr. Miloslav Klugar, Ph.D.; MUDr. Lucia Kantorová; Mgr. Tereza Friessová

Verze:

2.0

Datum:

04. 04. 2022

Aktualizace:

01. 06. 2022

Základní informace o KDP

Administrativní číslo: KDP-AZV-45

Název: Prevence a léčba COVID-19

Kategorie/typ:

- ☐ Procesní postup ve zdravotnictví
- ☐ Organizační postup ve zdravotnictví
- ☒ Klinický doporučený postup
- ☐ Doporučený postup pro veřejné zdravotnictví

Diagnózy:

Kód(y) MKN10	Popis
U07.1	COVID-19, virus laboratorně prokázán
U07.2	COVID-19, virus nebyl laboratorně prokázán
U08	Onemocnění COVID-19 v osobní anamnéze
U09	Stav následující po onemocnění COVID-19
U10	Multisystémový zánětlivý syndrom související s onemocněním COVID-19

Klíčová slova (MeSH): Betacoronavirus; Coronavirus Infections; COVID-19; Pneumonia, Viral; SARS-CoV-2; Severe Acute Respiratory Syndrome; Therapeutics

Kolektiv tvůrců:

	Jméno	Pracoviště	Členství v odborných společnostech
Garant:	Prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM	Klinika anesteziologie, perioperační a intenzivní medicíny Fakulty zdravotnických studií Univerzity J. E. Purkyně v Ústí nad Labem a Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem	Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, předseda
Pracovní tým tvůrců KDP:	Prof. MUDr. Věra Adámková, CSc.	Pracoviště preventivní kardiologie IKEM	Česká kardiologická společnost, čestná členka
	MUDr. David Astapenko, Ph.D.	Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny FN HK	Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, člen výboru Sekce mladých anesteziologů a intenzivistů
	Doc. MUDr. Martin Balík, Ph.D., EDIC	Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. LF s VFN	Česká společnost intenzivní medicíny, předseda společnosti
	Prof. MUDr. Jan Beneš, Ph.D.	Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny FN Plzeň	Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, člen

MUDr. Ing. Jan Beneš	Klinika anesteziologie, perioperační a intenzivní medicíny, Krajská zdravotní a.s. – Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.	Žádná
Doc. MUDr. Jan Bláha, Ph.D., MHA	Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. LF a VFN	Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, II. místopředseda
MUDr. Renata Černá Pařízková, Ph.D., LL.M.	Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny FN HK	Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, členka revizní komise
Doc. MUDr. Pavel Dostál, Ph.D., MBA	Klinika anesteziologie resuscitace a intenzivní medicíny FN HK	Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, člen výboru
Doc. MUDr. František Duška, Ph.D.	Klinika anesteziologie a resuscitace 3. LF UK a FNKV	Česká společnost intenzivní medicíny ČLS JEP, člen výboru
Doc. MUDr. Jozef Klučka, Ph.D.	Klinika dětské anesteziologie a resuscitace LF MUNI a FN Brno	Česká společnost intenzivní medicíny, člen
Doc. MUDr. Vladimír Koblížek, Ph.D.	Plicní klinika FN HK	Česká pneumologická a ftizeologická společnost ČLS JEP, vědecký sekretář
MUDr. Milan Kratochvíl	Klinika dětské anesteziologie a resuscitace LF MUNI a FN Brno	Žádná
MUDr. Roman Kula Jr.	Fyziologický ústav LF MUNI	Žádná
Doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D.	Ústav všeobecného lékařství 1. lékařské fakulty	Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, vědecký sekretář a místopředseda pro zahraniční aktivity
Prof. MUDr. Ilja Stríž, CSc.	Pracoviště laboratorních metod IKEM	Česká společnost alergologie a klinické imunologie ČLS JEP, místopředseda
Doc. MUDr. Roman Škulec, Ph.D.	Klinika anesteziologie, perioperační a intenzivní medicíny Fakulty zdravotnických studií Univerzity J. E. Purkyně v Ústí nad Labem a Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem	Společnost urgentní medicíny a katastrof ČLS JEP, předseda sekce pro urgentní sonografii
Prof. MUDr. Petr Štourač, Ph.D., MBA	Klinika dětské anesteziologie a resuscitace LF MU a FN Brno	Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, I. místopředseda
Prof. MUDr. Martina Kozíar Vašáková, Ph.D.	Pneumologická klinika 1. LF UK a FTN	Česká pneumologická a ftizeologická společnost ČLS JEP, předsedkyně
Doc. MUDr. Tomáš Vymazal, Ph.D., MHA	Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 2. LF a FN Motol	Česká společnost intenzivní medicíny, člen výboru

Metodici	PhDr. Miloslav Klugar, Ph.D. MUDr. Lucia Kantorová Mgr. Tereza Friessová
-----------------	--

Datum podání návrhu: 08. 06. 2021

Předpokládaný termín dokončení: 31. 01. 2022

Předpokládaný termín schválení MZ: 28. 02. 2022

Doporučený termín aktualizace: 01. 06. 2022

Předložil garant (jméno, podpis): prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM

Obsah

ZÁKLADNÍ INFORMACE O KDP	2
OBSAH	5
SOUHRN DOPORUČENÍ	6
VÝCHODISKA	32
GUIDELINE (KLINICKÉ) OTÁZKY/OBLASTI	37
VYHLEDÁVÁNÍ EXISTUJÍCÍCH RELEVANTNÍCH KDP	61
KRITICKÉ HODNOCENÍ EXISTUJÍCÍCH KDP	63
ROZHODOVÁNÍ O PŘIJETÍ DOPORUČENÍ A ZÁKLADNÍ POPIS METODIKY	64
DOPORUČENÍ	69
1. CHARAKTERISTIKA PACIENTŮ S VYSOKÝM RIZIKEM TĚŽKÉHO PRŮBĚHU ONEMOCNĚNÍ COVID-19	76
2. PREVENCE TĚŽKÉHO PRŮBĚHU ONEMOCNĚNÍ COVID-19 U OSOB S VYSOKÝM RIZIKEM	78
3. KRITÉRIA PRO PŘIJETÍ PACIENTŮ S COVID-19 DO NEMOCNICE	81
4. MONITORACE PACIENTŮ S COVID-19 BEZ NUTNOSTI HOSPITALIZACE	83
5. FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA PACIENTŮ S COVID-19	84
A. MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY	86
B. KORTIKOIDY	102
C. ANTIVIROVÁ TERAPIE	109
D. VYBRANÁ IMUNOMODULAČNÍ FARMAKA – INHIBITORY INTERLEUKINU-6	116
E. VYBRANÁ IMUNOMODULAČNÍ FARMAKA – INHIBITORY JANUSOVÝCH KINÁZ (JAK) A BRUTONOVY TYROZINKINÁZY (BTK)	119
F. JINÁ FARMAKA NEBO JINÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY (DOPORUČENÍ PRO VÝZKUM)	126
G. LÉKY, KTERÉ SE NEDOPORUČUJE POUŽÍVAT	128
6. ANTITROMBOTICKÁ A ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBA PACIENTŮ S COVID-19	135
7. POSTUPY PŘÍSTROJOVÉ PODPORY ORGÁNOVÝCH FUNKCÍ A JEJICH SPECIFIKA V KONTEXTU COVID-19	146
8. ROZHODOVÁNÍ V SITUACI NEDOSTATKU VZÁCNÝCH ZDROJŮ BĚHEM PANDEMIE COVID-19 O INTENZIVNÍ PÉČI	162
9. LÉČBA POST-COVID SYNDROMU	168
10. SPECIFIKA DĚTSKÉ POPULACE	175
A. KORTIKOIDY	177
B. REMDESIVIR	181
C. MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY	182
D. VYBRANÁ IMUNOMODULAČNÍ FARMAKA	194
E. PIMS-TS	195
F. POSTUPY PŘÍSTROJOVÉ PODPORY	201
G. POPORODNÍ PÉČE	205
INFORMACE PRO PACIENTY	206
POZNÁMKA AUTORŮ KDP KE KLINICKÝM DOPORUČENÍM	207
DOPORUČENÍ PRO DALŠÍ VÝZKUM	207
DALŠÍ DOPLŇUJÍCÍ INFORMACE	207
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY A ZDROJŮ	208
PŘÍLOHY	213

Souhrn doporučení

Klinický doporučený postup byl vytvořen v souladu s Českou národní metodikou tvorby KDP,¹ která je založena na celosvětově uznávaném přístupu GRADE Working group (the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).² Pro interpretaci použitých symbolů a typů doporučení, viz kapitola Rozhodování o přijetí doporučení a základní popis metodiky.

Léčivé přípravky doporučené k používání v prevenci a léčbě COVID-19 u dospělých

	Pre-expoziční profylaxe	Post-expoziční profylaxe	Ambulantní pacienti	Hospitalizovaní pacienti	JIP
Monoklonální protilátky					
Kasirivimab plus imdevimab	U seronegativních nebo PCR-negativních blízkých rodinných kontaktů jedinců s potvrzeným onemocněním COVID-19	U osob vystavených COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžkého onemocnění	U ambulantních pacientů s mírným až středně těžkým onemocněním COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžkého onemocnění (nepoužívat u těhotných a kojících s mírným nebo asymptomatickým průběhem)	U seronegativních pacientů hospitalizovaných se středně těžkým až kritickým COVID-19, včetně těhotných a kojících žen (nepoužívat u seropozitivních)	
Sotrovimab	X	X	U ambulantních pacientů s mírným až středně těžkým onemocněním COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžkého onemocnění	X	X
Bamlanivimab plus etesevimab	X	X	U ambulantních pacientů s mírným až středně těžkým onemocněním COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžkého onemocnění	X	X
Tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld, předběžné doporučení)	U středně nebo těžce imunokompromitovaných jedinců se zvýšeným rizikem nedostatečné imunitní odpovědi na vakcínu proti COVID-19 nebo s kontraindikacemi očkování jako pre-expoziční profylaxe (předběžné doporučení)	X	X	X	X
Kortikoidy					
Inhalační budesonid	X	X	U dospělých se symptomatickým onemocněním COVID-19, kteří nepotřebují kyslík a kteří mají jeden nebo více rizikových faktorů pro progresi onemocnění		X
Dexamethason	X	X	X	U dospělých, kteří dostávají léčbu kyslíkem (včetně pacientů na umělé plicní ventilaci) (U hospitalizovaných pacientů s těžkým COVID-19, kteří pro kontraindikace	

	Pre-expoziční profylaxe	Post-expoziční profylaxe	Ambulantní pacienti	Hospitalizovaní pacienti	JIP
				nemohou dostat kortikoidní léčbu [standard péče], navrhuje se zvážit baricitinib s remdesivirem a ne samotný remdesivir.) (U dospělých s COVID-19, kteří nepotřebují kyslík, dexamethason rutinně nepoužívat)	
Antivirotika					
Remdesivir	X	X	U ambulantních pacientů s mírným až středně těžkým onemocněním COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžké formy onemocnění zahájit léčbu do 7 dnů od nástupu příznaků (předběžné doporučení)	U dospělých, kteří jsou hospitalizováni se středně těžkým až těžkým COVID-19, kteří nevyžadují umělou plicní ventilaci (nepoužívat u těch, kteří potřebují UPV)	X
Molnupiravir (předběžné doporučení)	X	X	U ambulantních dospělých pacientů s mírným až středně těžkým onemocněním COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžké formy onemocnění, kteří nemají jinou možnost léčby, zahájit léčbu do 5 dnů od nástupu příznaků (předběžné doporučení)	X	X
Nirmatrelvir plus ritonavir (Paxlovid) (předběžné doporučení)	X	X	U ambulantních pacientů s mírným až středně těžkým onemocněním COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžké formy onemocnění zahájit léčbu do 5 dnů od nástupu příznaků (předběžné doporučení)	X	X
Inhibitory IL-6, inhibitory Janusových kináz					
Tocilizumab nebo sarilumab	X	X	X	U pacientů s těžkým nebo kritickým onemocněním COVID-19	
Baricitinib	X	X	X	U hospitalizovaných dospělých s těžkým onemocněním COVID-19 a zvýšenými zánětlivými parametry	U hospitalizovaných dospělých s COVID-19, kteří vyžadují léčbu kyslíkem či léčbu kyslíkem s vysokým průtokem (HFNO) a/nebo neinvazivní plicní ventilaci

	Pre-expoziční profylaxe	Post- expoziční profylaxe	Ambulantní pacienti	Hospitalizovaní pacienti	JIP
Tofacitinib	X	X	X	U hospitalizovaných dospělých s těžkým onemocněním COVID-19, kteří nejsou na neinvazivní plicní ventilaci nebo umělé plicní ventilaci	X
Antitrombotická a antikoagulační léčba					
Rutiní profylaxe žilního tromboembolismu (profylaktická dávka)	X	X	X	U hospitalizovaných pacientů s COVID-19 rutinně profylaktická dávka (nepoužívat střední a terapeutické dávky)	

Léčivé přípravky, které se nedoporučuje používat v prevenci a léčbě COVID-19

Léky doporučené k omezenému použití v léčbě onemocnění COVID-19 jen v rámci výzkumu z důvodu nedostatku robustních vědeckých důkazů	Léky, které NENÍ doporučené používat v léčbě onemocnění COVID-19
Uvedeno v tomto KDP	
Regdanvimab Imunoglobulin Imunoglobulin plus methylprednisolon Anakinra Favipiravir Ivermektin Ivermektin plus doxycyklin Analogy vitamínu D Zinek N-acetylcystein Vitamin C	Kolchicin Kyselina acetylsalicylová Lopinavir plus ritonavir Hydroxychlorochin Hydroxychlorochin s azitromycinem Rekonvalescentní plazma
Další léky dle KDP od Australian National COVID-19 Task Force	
Dutasterid Angiotensin 2 receptor agonist (C21, stimulator angiotensin 2 receptoru) Kamostat mesilat Chlorochin Doxycyclin Nitazoxanid Telmisartan Sulodexid Baloxavir marboxil Darunavir-cobicistat Enisamium Sofosbuvir-daclatasvir Triazavirin Umifenovir Lidské mesenchymální kmenové buňky z pupečnickové krve Lenzilumab Ruxolitinib Interferon β -1a (inhalovaný) Interferon β -1b Interferon gamma Interferon kappa plus trefoil factor 2 (IFN- κ plus TFF2) Peginterferon lambda Aprepitant Bromhexin hydrochlorid Fluvoxamin Rekombinantní lidský G-CSF (rhG-CSF) Kombinované aktivátory metabolismu (CMA)	Azitromycin Interferon β -1a Interferon β -1a plus lopinavir-ritonavir

Dětská populace: Léčivé přípravky doporučené k používání v prevenci a léčbě COVID-19 u dětí

	Profylaxe	Post-expoziční léčba	Ambulantní pacienti	Hospitalizovaní pacienti	JIP
Monoklonální protilátky					
Kasirivimab plus imdevimab	X	Do studií byly zahrnuty děti starší 12 let, přínosy vs. rizika nejsou u této populace jasné	X	Jen výjimečně u seronegativních dětí a dospívajících ve věku od 12 let a vážících alespoň 40 kg se středně těžkým až kritickým průběhem COVID-19, u kterých je navíc vysoké riziko progresse onemocnění	
Sotrovimab	X	X	Jen výjimečně: U dětí a dospívajících ve věku 12 let a starších a vážících alespoň 40 kg, kteří nepotřebují léčbu kyslíkem a u kterých je vysoké riziko progresse onemocnění		X
Bamlanivimab plus etesevimab	X	X	Jen výjimečně: U dětí a dospívajících ve věku 12 let a starších a vážících alespoň 40 kg, kteří nepotřebují léčbu kyslíkem a u kterých je vysoké riziko progresse onemocnění		X
Kortikoidy					
Inhalační budesonid	X	X	U dětí a dospívajících se symptomatickým onemocněním COVID-19, kteří nevyžadují léčbu kyslíkem a kteří mají jeden nebo více rizikových faktorů pro progresi onemocnění		X
Dexamethason	X	X	X	U dětí a dospívajících s akutním COVID-19, kteří vyžadují léčbu kyslíkem (včetně pacientů na umělé plicní ventilaci) U dětí s COVID-19, kteří nevyžadují léčbu kyslíkem, dexamethason nepoužívat rutinně	U dětí a dospívajících s akutním COVID-19, kteří vyžadují léčbu kyslíkem (včetně pacientů na umělé plicní ventilaci)
Antivirotika					
Remdesivir	Nepoužívat rutinně				
Inhibitory IL-6, inhibitory Janusových kináz					
Tocilizumab	X	X	X	U dětí a dospívajících, kteří vyžadují léčbu kyslíkem, zejména pak u těch pacientů, u kterých jsou přítomny známky systémového zánětu	
Baricitinib	Jen v rámci klinických studií				

Předběžná doporučení

Doporučení – předběžné 0.1

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U ambulantních dospělých pacientů s mírným až středně těžkým onemocněním COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžké formy onemocnění, kteří nemají jinou možnost léčby, navrhuje se zvážit podání molnupiraviru do 5 dnů od nástupu příznaků.	⊕⊕⊕⊖	↑?

Poznámka: Jinými možnostmi léčby se myslí nirmatrelvir plus ritonavir, třídní léčba remdesivirem a neutralizující monoklonální protilátky.

Doporučení – předběžné 0.2

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U středně nebo těžce imunokompromitovaných jedinců se zvýšeným rizikem nedostatečné imunitní odpovědi na vakcínu proti COVID-19 nebo s kontraindikacemi očkování navrhuje se zvážit preexpoziční profylaxi tixagevimabem plus cilgavimabem (Evusheld).	⊕⊕⊕⊖	↑?

Doporučení – předběžné 0.3

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U ambulantních pacientů s mírným až středně těžkým onemocněním COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžké formy onemocnění navrhuje se zvážit léčbu nirmatrelvirem/ritonavirem zahájenou do pěti dnů od nástupu příznaků	⊕⊕⊕⊖	↑?

Doporučení – předběžné 0.4

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U ambulantních pacientů s mírným až středně těžkým onemocněním COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžké formy onemocnění navrhuje se zvážit léčbu remdesivirem zahájenou do sedmi dnů od nástupu příznaků.	⊕⊕⊕⊖	↑?

Doporučení

Prevence těžkého průběhu onemocnění COVID-19 u osob s vysokým rizikem

Klinická otázka 1

Měl by být používán kasirivimab plus imdevimab k profylaxi COVID-19 u seronegativních a PCR-negativních kontaktů?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U seronegativních nebo PCR-negativních blízkých rodinných kontaktů jedinců s potvrzeným onemocněním COVID-19 navrhuje zvážení použití subkutánního kasirivimabu plus imdevimabu jako profylaxi.	⊕⊕⊕⊖	↑?

Poznámka: Dávkování kasirivimabu plus imdevimabu je kasirivimab 600 mg & imdevimab 600 mg IV nebo SC jednou. Do studie zvažované pro toto doporučení byli účastníci zařazeni do 96 hodin poté, co kontakt v domácnosti obdržel diagnózu infekce SARS-CoV-2.

Klinická otázka 2

Měl by být používán kasirivimab plus imdevimab k postexpoziční léčbě osob vystavených COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžkého COVID-19?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U osob vystavených COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžkého COVID-19 navrhuje zvážení postexpoziční léčbu kasirivimabem plus imdevimabem.	⊕⊕⊕⊖	↑?

Poznámka: Dávkování kasirivimabu plus imdevimabu je kasirivimab 600 mg & imdevimab 600 mg IV nebo SC jednou. Do studie zvažované pro toto doporučení byli účastníci zařazeni do 96 hodin poté, co kontakt v domácnosti obdržel diagnózu infekce SARS-CoV-2.

Farmakologická léčba pacientů s COVID-19

Monoklonální protilátky

Klinická otázka 3

Měly by být používány neutralizující protilátky bamlanivimab plus etesevimab, kasirivimab plus imdevimab nebo sotrovimab k léčbě ambulantních pacientů s COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžkého onemocnění?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U ambulantních pacientů s mírným až středně těžkým onemocněním COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžkého onemocnění navrhuje zvážení léčbu neutralizujícími protilátkami bamlanivimab plus etesevimab, kasirivimab plus imdevimab nebo sotrovimab.	⊕⊕⊕⊖	↑?

Poznámka: Dávkování kasirivimabu/imdevimabu je kasirivimab 600 mg a imdevimab 600 mg IV. Subkutánní injekce je rozumnou alternativou u pacientů, kterým nemůže být podána intravenózně. Pacienti s mírným až středně těžkým onemocněním COVID-19, kteří jsou ve vysokém riziku progresu do těžké formy onemocnění, přijatí do nemocnice z jiných důvodů než COVID-19, mohou také dostávat bamlanivimab/etesevimab, kasirivimab/imdevimab nebo sotrovimab. Při volbě nejvhodnější terapie neutralizujícími protilátkami by měla být zvážena citlivost na lokální variantu. Lokální dostupnost různých kombinací monoklonálních protilátek může být ovlivněna převahou lokálních variant. K dispozici jsou omezené údaje o účinnosti bamlanivimabu/etesevimabu, kasirivimabu/imdevimabu nebo sotrovimabu u vysoce rizikových pacientů do 18 let.

Klinická otázka 4

Měl by být používán kasirivimab plus imdevimab u těhotných nebo kojících žen, které mají mírný nebo asymptomatický průběh onemocnění COVID-19?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Kasirivimab plus imdevimab je u těhotných nebo kojících žen, které mají mírný nebo asymptomatický průběh onemocnění COVID-19, možné používat pouze v rámci registrovaných klinických studií.	Nestanoveno	Doporučení pro výzkum

Klinická otázka 5

Měl by být používán sotrovimab k léčbě ambulantních pacientů s COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžkého onemocnění?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U ambulantních pacientů s mírným až středně těžkým onemocněním COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžkého onemocnění navrhuje zvážit léčbu neutralizující protilátkou sotrovimab.	⊕⊕⊕⊖	↑?

Poznámka: Dávkování sotrovimabu je sotrovimab 500 IV jednou. Pacienti s mírným až středně těžkým onemocněním COVID-19, kteří jsou ve vysokém riziku progresu do těžké formy onemocnění, přijatí do nemocnice z jiných důvodů, než je COVID-19, mohou také dostávat bamlanivimab/etesevimab, kasirivimab/imdevimab nebo sotrovimab. Při volbě nejvhodnější terapie neutralizujícími protilátkami by měla být zvážena citlivost na lokální variantu. Lokální dostupnost různých kombinací monoklonálních protilátek může být ovlivněna převahou lokálních variant. K dispozici jsou omezené údaje o účinnosti bamlanivimabu/etesevimabu, kasirivimabu/imdevimabu nebo sotrovimabu u vysoce rizikových pacientů do 18 let.

Klinická otázka 6

Měl by být používán bamlanivimab plus etesevimab k léčbě ambulantních pacientů s onemocněním COVID-19 a s vysokým rizikem progresu do těžkého onemocnění?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U ambulantních pacientů s mírným až středně těžkým onemocněním COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžkého onemocnění navrhuje zvážit léčbu neutralizujícími protilátkami bamlanivimab plus etesevimab.	⊕⊕⊕⊖	↑?

Poznámka: Dávkování pro bamlanivimab plus etesevimab je bamlanivimab 700 mg a etesevimab 1 400 mg IV. Pacienti s mírným až středně těžkým onemocněním COVID-19, kteří jsou ve vysokém riziku progresu do těžké formy onemocnění, přijatí do nemocnice z jiných důvodů, než je COVID-19, mohou také dostávat bamlanivimab/etesevimab, kasirivimab/imdevimab nebo sotrovimab. Při volbě nejvhodnější terapie neutralizujícími protilátkami by měla být zvážena citlivost na lokální variantu. Lokální dostupnost různých kombinací monoklonálních protilátek může být ovlivněna převahou lokálních variant. K dispozici jsou omezené údaje o účinnosti bamlanivimabu/etesevimabu, kasirivimabu/imdevimabu nebo sotrovimabu u vysoce rizikových pacientů do 18 let.

Klinická otázka 7

Měl by být používán kasirivimab plus imdevimab u seronegativních pacientů hospitalizovaných se středně těžkým až kritickým COVID-19?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U seronegativních pacientů hospitalizovaných se středně těžkým až kritickým onemocněním COVID-19 navrhuje zvážit podání kasirivimabu plus imdevimabu.	⊕⊕⊕⊖	↑?

Klinická otázka 8

Měl by být používán kasirivimab plus imdevimab u seronegativních těhotných nebo kojících žen hospitalizovaných pro středně těžký až kritický COVID-19?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U seronegativních těhotných nebo kojících žen hospitalizovaných pro středně těžký až kritický COVID-19 navrhuje zvážení použití kasirivimabu plus imdevimabu.	⊕⊕⊕⊖	↑?

Klinická otázka 9

Měl by být používán kasirivimab plus imdevimab u seropozitivních pacientů hospitalizovaných se středně těžkým až kritickým COVID-19?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U seropozitivních pacientů hospitalizovaných se středně těžkým až kritickým onemocněním COVID-19 doporučujeme nepoužívat kasirivimab plus imdevimab.	⊕⊕⊕⊖	↓↓

Klinická otázka 10

Měl by být používán kasirivimab plus imdevimab u seropozitivních těhotných nebo kojících žen hospitalizovaných pro středně těžký až kritický COVID-19?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U seropozitivních těhotných nebo kojících žen hospitalizovaných se středně těžkým až kritickým onemocněním COVID-19 doporučujeme nepoužívat kasirivimab plus imdevimab.	Nestanoveno	↓↓

Klinická otázka 11

Měl by být používán regdanvimab k léčbě onemocnění COVID-19?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Monoklonální protilátku regdanvimab je k léčbě onemocnění COVID-19 možné používat pouze v rámci registrovaných klinických studií.	⊕⊕⊕⊖	Doporučení pro výzkum

Poznámka: Autorský tým tohoto KDP zvážil použití regdanvimabu i mimo výzkum, nicméně pro nedostatek přesvědčivých důkazů a nedostatečnou shodu týmu, zůstává regdanvimab doporučen jen v rámci klinických studií. V ČR je lék registrován pod názvem regkirona a dle SPC je možné jej používat podobně jako kasirivimab plus imdevimab.

Kortikoidy

Klinická otázka 12

Měl by být používán inhalační budesonid u dospělých s COVID-19, kteří nevyžadují léčbu kyslíkem a mají jeden nebo více rizikových faktorů pro progresi onemocnění?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U dospělých se symptomatickým onemocněním COVID-19, kteří nepotřebují léčbu kyslíkem a kteří mají jeden nebo více rizikových faktorů pro progresi onemocnění, navrhuje zvážení použití inhalačního budesonidu.	⊕⊕⊕⊖	↑?

Poznámka: Výsledky jsou primárně založeny na studii PRINCIPLE, ve které byli dospělí léčeni inhalačním budesonidem (dechem aktivovaným inhalátorem) 800 µg dvakrát denně po dobu až 14 dnů. Na základě kritérií pro zařazení do této studie zahrnují rizikové faktory progresi onemocnění věk ≥ 65 let nebo ≥ 50 let s jednou nebo více z následujících komorbidit: diabetes (neléčený inzulinem); srdeční onemocnění a/nebo hypertenze; astma nebo onemocnění plic; oslabený imunitní

systém v důsledku vážného onemocnění nebo léků (například chemoterapie); mírné poškození jater; mrtvice nebo jiný neurologický problém.

Klinická otázka 13

Měl by být používán dexamethason (nebo jiné kortikosteroidy) u dospělých s COVID-19, kteří nepotřebují kyslík?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U dospělých s COVID-19, kteří nepotřebují léčbu kyslíkem, navrhuje nepoužívat dexamethason (nebo jiné kortikosteroidy) rutinně .	⊕⊕⊕⊖	↓?

Poznámka: Kortikosteroidy mohou být stále zvažovány pro jiné indikace založené na důkazech u lidí, kteří mají COVID-19.

Klinická otázka 14

Měl by být používán dexamethason u těhotných nebo kojících žen s COVID-19, které nevyžadují léčbu kyslíkem?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U těhotných nebo kojících žen s COVID-19, které nepotřebují léčbu kyslíkem, navrhuje nepoužívat dexamethason rutinně (nebo jiné kortikosteroidy).	⊕⊕⊕⊖	↓?

Poznámka: Předporodní kortikosteroidy by se měly i nadále používat k dozrávání plic plodu u těhotných žen s rizikem předčasného porodu, které mají také COVID-19. U těhotných a kojících žen, které mají COVID-19, by se dexamethason a další kortikosteroidy měly i nadále používat pro další indikace založené na důkazech.

Klinická otázka 15

Měl by být používán dexamethason u dospělých s onemocněním COVID-19, kteří dostávají kyslík (včetně pacientů na umělé plicní ventilaci)?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U dospělých s onemocněním COVID-19, kteří dostávají léčbu kyslíkem (včetně pacientů na umělé plicní ventilaci), doporučujeme používat dexamethason 6 mg denně intravenózně, nebo perorálně po dobu maximálně 10 dnů (nebo přijatelný alternativní režim).	⊕⊕⊕⊖	↑↑

Antivirová terapie

Klinická otázka 16

Měl by být používán remdesivir u dospělých hospitalizovaných se středně těžkým až těžkým onemocněním COVID-19, kteří nevyžadují umělou plicní ventilaci?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U dospělých, kteří jsou hospitalizováni se středně těžkým až těžkým onemocněním COVID-19, kteří nevyžadují umělou plicní ventilaci, navrhuje zvážit léčbu remdesivirem.	⊕⊕⊕⊖	↑?

Klinická otázka 17

Měla by být používána kombinace baricitinib s remdesivirem u hospitalizovaných pacientů s těžkým COVID-19, kteří pro kontraindikace nemohou dostat kortikoidní léčbu?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U hospitalizovaných pacientů s těžkým onemocněním COVID-19, kteří pro kontraindikace nemohou dostat kortikoidní léčbu (standard péče), navrhuje zvážit baricitinib s remdesivirem a ne samotný remdesivir.	⊕⊕⊕⊖	↑?

Poznámka: Baricitinib v dávce 4 mg denně po dobu 14 dnů nebo do propuštění z nemocnice. Přínos použití baricitinibu plus remdesiviru pro osoby na umělé plicní ventilaci není jasný.

Klinická otázka 18

Měl by být používán remdesivir u dospělých hospitalizovaných pacientů s COVID-19 s potřebou umělé plicní ventilace?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U dospělých hospitalizovaných pacientů s COVID-19 s potřebou umělé plicní ventilace doporučujeme nepoužívat remdesivir.	⊕⊕⊕⊖	↓↓

Vybraná imunomodulační farmaka – Inhibitory interleukinu-6

Klinická otázka 19

Měly by být používány inhibitory IL-6 (tocilizumab nebo sarilumab) u pacientů s těžkým nebo kritickým onemocněním COVID-19?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U pacientů s těžkým nebo kritickým onemocněním COVID-19 doporučujeme léčbu inhibitory IL-6 (tocilizumab nebo sarilumab).	⊕⊕⊕⊖	↑↑

Vybraná imunomodulační farmaka – Inhibitory kináz: Anti-JAK, anti-BTK

Klinická otázka 20

Měl by být používán baricitinib u hospitalizovaných dospělých s těžkým onemocněním COVID-19 a zvýšenými zánětlivými parametry?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U hospitalizovaných dospělých s těžkým onemocněním COVID-19 a zvýšenými zánětlivými parametry navrhuje zvážit léčbu baricitinibem.	⊕⊕⊕⊖	↑?

Poznámka: Baricitinib v dávce 4 mg denně (nebo v odpovídajícím dávkování na podkladě renální funkce) po dobu 14 dní nebo do propuštění z nemocnice. Baricitinib pravděpodobně přináší největší prospěch pacientům na léčbě kyslíkem s vysokým průtokem/neinvazivní ventilací v době nasazení. Omezená data naznačují snížení mortality dokonce u pacientů vyžadujících umělou plicní ventilaci. Pacienti, kterým je podáván baricitinib k léčbě COVID-19, by neměli být léčeni tocilizumabem nebo jinými inhibitory IL-6.

Klinická otázka 21

Měl by být používán tofacitinib u hospitalizovaných dospělých s těžkým onemocněním COVID-19, kteří nejsou na neinvazivní plicní ventilaci nebo umělé plicní ventilaci?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U hospitalizovaných dospělých s těžkým onemocněním COVID-19, kteří nejsou na neinvazivní plicní ventilaci nebo umělé plicní ventilaci, navrhuje zvážit léčbu tofacitinibem.	⊕⊕⊕⊕	↑?

Poznámka: Zdá se, že tofacitinib přináší největší prospěch pacientům s těžkým onemocněním COVID-19, kteří jsou na léčbě kyslíkem nebo léčbě kyslíkem s vysokým průtokem. Pacienti léčení tofacitinibem by měli dostávat minimálně profylaktické dávky antikoagulantů. Pacienti s tofacitinibem by neměli být léčeni na COVID-19 tocilizumabem nebo jiným inhibítozem IL-6. Studie STOP-COVID nezahrnovala imunokompromitované pacienty.

Klinická otázka 22

Měl by být používán baricitinib u hospitalizovaných dospělých s COVID-19, kteří vyžadují léčbu kyslíkem či léčbu kyslíkem s vysokým průtokem (HFNO) a/nebo neinvazivní plicní ventilaci?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U hospitalizovaných dospělých s COVID-19, kteří vyžadují léčbu kyslíkem či léčbu kyslíkem s vysokým průtokem (HFNO) a/nebo neinvazivní plicní ventilaci, navrhuje zvážit baricitinib.	⊕⊕⊕⊕	↑?

Jiná farmaka nebo jiné léčivé přípravky (doporučení pro výzkum)

Klinická otázka 23

Měl by být používán imunoglobulin k léčbě onemocnění COVID-19?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Imunoglobulin je k léčbě onemocnění COVID-19 možné používat pouze v rámci registrovaných klinických studií.	⊕⊕⊕⊕	Doporučení pro výzkum

Klinická otázka 24

Měl by být používán imunoglobulin plus methylprednisolon k léčbě onemocnění COVID-19?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Imunoglobulin plus methylprednisolon je k léčbě onemocnění COVID-19 možné používat pouze v rámci registrovaných klinických studií.	⊕⊕⊕⊕	Doporučení pro výzkum

Poznámka: Toto doporučení se nevztahuje na použití imunoglobulinu a methylprednisolonu u dětí a dospívajících při léčbě PIMS-TS, Kawasakiho nemoci nebo syndromu toxického šoku souvisejícího s COVID-19.

Klinická otázka 25

Měla by být anakinra používána k léčbě onemocnění COVID-19?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Anakinru je k léčbě onemocnění COVID-19 možné používat pouze v rámci registrovaných klinických studií.	⊕⊕⊕⊕	Doporučení pro výzkum

Klinická otázka 26

Měl by být favipiravir používán k léčbě onemocnění COVID-19?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Favipiravir je k léčbě onemocnění COVID-19 možné používat pouze v rámci registrovaných klinických studií.	⊕⊕⊕⊕	Doporučení pro výzkum

Klinická otázka 27

Měl by být ivermektin používán k léčbě onemocnění COVID-19?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Ivermektin je k léčbě onemocnění COVID-19 možné používat pouze v rámci registrovaných klinických studií.	⊕⊕⊕⊕	Doporučení pro výzkum

Klinická otázka 28

Měl by být ivermektin plus doxycyklin používán k léčbě onemocnění COVID-19?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Ivermektin plus doxycyklin je k léčbě onemocnění COVID-19 možné používat pouze v rámci registrovaných klinických studií.	⊕⊕⊕⊕	Doporučení pro výzkum

Klinická otázka 29

Měly by se analogy vitamínu D (kalcifediol/cholecalciferol) používat k léčbě onemocnění COVID-19?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Analogy vitamínu D (kalcifediol/cholecalciferol) je k léčbě onemocnění COVID-19 možné používat pouze v rámci registrovaných klinických studií.	⊕⊕⊕⊕	Doporučení pro výzkum

Klinická otázka 30

Měl by být používán zinek k léčbě onemocnění COVID-19?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Zinek je k léčbě onemocnění COVID-19 možné používat pouze v rámci registrovaných klinických studií.	⊕⊕⊕⊕	Doporučení pro výzkum

Klinická otázka 31

Měl by být používán N-acetylcystein k léčbě onemocnění COVID-19?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
N-acetylcystein je k léčbě onemocnění COVID-19 možné používat pouze v rámci registrovaných klinických studií.	⊕⊕⊕⊕	Doporučení pro výzkum

Klinická otázka 32

Měl by být používán vitamin C k léčbě onemocnění COVID-19?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Vitamin C je k léčbě onemocnění COVID-19 možné používat pouze v rámci registrovaných klinických studií.	⊕⊕⊕⊕	Doporučení pro výzkum

Léky, které se nedoporučuje používat

Klinická otázka 33

Měl by být používán kolchicin k léčbě onemocnění COVID-19?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Doporučujeme nepoužívat kolchicin k léčbě onemocnění COVID-19.	⊕⊕⊕⊕	↓↓

Klinická otázka 34

Měla by být používána kyselina acetylsalicylová k léčbě onemocnění COVID-19?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Doporučujeme nepoužívat kyselinu acetylsalicylovou k léčbě onemocnění COVID-19.	⊕⊕⊕⊖	↓↓

Klinická otázka 35

Měl by být používán hydroxychlorochin k léčbě onemocnění COVID-19?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Doporučujeme nepoužívat hydroxychlorochin k léčbě onemocnění COVID-19.	⊕⊕⊕⊕	↓↓

Klinická otázka 36

Měla by být rekonvalescentní plazma používána k léčbě onemocnění COVID-19?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Doporučujeme nepoužívat rekonvalescentní plazmu k léčbě onemocnění COVID-19.	⊕⊕⊕⊖	↓↓

Klinická otázka 37

Měl by být používán lopinavir/ritonavir k léčbě onemocnění COVID-19?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Doporučujeme nepoužívat lopinavir/ritonavir k léčbě onemocnění COVID-19.	⊕⊕⊖⊖	↓↓

Klinická otázka 38

Měla by být používána kombinace hydroxychlorochin s azitromycinem u hospitalizovaných pacientů s onemocněním COVID-19?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Doporučujeme nepodávat kombinaci hydroxychlorochin s azitromycinem u hospitalizovaných pacientů s onemocněním COVID-19.	⊕⊕⊖⊖	↓↓

Poznámka: Přípravky hydroxychlorochin a chlorochin jsou považovány za analogické.

Antitrombotická a antikoagulační léčba pacientů s COVID-19

Klinická otázka 39

Měla by být používána rutinní profylaxe žilního tromboembolismu u hospitalizovaných pacientů s onemocněním COVID-19?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Doporučujeme rutinní používání profylaxe žilního tromboembolismu u hospitalizovaných pacientů s onemocněním COVID-19.	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Klinická otázka 40

Měla by být používána antikoagulace ve střední nebo terapeutické dávce u pacientů s akutním onemocněním COVID-19 bez potvrzeného nebo suspektního žilního tromboembolismu?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U pacientů s akutním onemocněním COVID-19 bez potvrzeného nebo suspektního žilního tromboembolismu navrhuje nepoužívat antikoagulaci ve střední nebo terapeutické dávce, tj. zvolit antikoagulaci v profylaktické dávce.	⊕⊕⊕⊕	↓?

Poznámka: V době mezi zveřejněním tohoto doporučení online (27. října 2020) a jeho publikováním v časopise Blood Advances byla vydána tisková zpráva popisující výsledky plánované průběžné analýzy tří randomizovaných kontrolovaných studií REMAP-CAP, ACTIV-4 a ATTACC (NCT 02735707, 04505774, resp. 04372589). V těchto studiích byla porovnávána terapeutická dávka antikoagulace s profylaktickou dávkou antikoagulace u středně těžce nemocných hospitalizovaných pacientů s onemocněním COVID-19. Panel pro doporučení ASH plánuje toto doporučení aktualizovat, až budou k dispozici úplné výsledky studií REMAP-CAP, ACTIV-4 a ATTACC. Lékaři by měli při péči o své pacienty zvážit potenciální přínosy a rizika na základě nejnovějších dostupných důkazů.

Klinická otázka 41

Měla by být používána antikoagulace ve střední nebo terapeutické dávce u kriticky nemocných pacientů s onemocněním COVID-19 bez potvrzeného nebo suspektního žilního tromboembolismu?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U kriticky nemocných pacientů s COVID-19 bez potvrzeného nebo suspektního žilního tromboembolismu navrhuje nepoužívat antikoagulaci ve střední nebo terapeutické dávce, tj. zvolit antikoagulaci v profylaktické dávce.	⊕⊕⊕⊕	↓?

Poznámka: V době mezi zveřejněním tohoto doporučení online (27. října 2020) a jeho publikováním v časopise Blood Advances byla vydána tisková zpráva popisující výsledky plánované průběžné analýzy tří randomizovaných kontrolovaných studií REMAP-CAP, ACTIV-4 a ATTACC (NCT 02735707, 04505774, resp. 04372589). V těchto studiích byla porovnávána terapeutická dávka antikoagulace s profylaktickou dávkou antikoagulace u středně těžce nemocných hospitalizovaných pacientů s onemocněním COVID-19. Panel pro doporučení ASH plánuje toto doporučení aktualizovat, až budou k dispozici úplné výsledky studií REMAP-CAP, ACTIV-4 a ATTACC. Lékaři by měli při péči o své pacienty zvážit potenciální přínosy a rizika na základě nejnovějších dostupných důkazů.

Postupy přístrojové podpory orgánových funkcí a jejich specifika v kontextu COVID-19

Klinická otázka 42

Měla by být používána neinvazivní plicní ventilace u pacientů s hypoxemií spojenou s COVID-19?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U pacientů s hypoxemií spojenou s COVID-19 navrhuje zvážit neinvazivní plicní ventilaci za předpokladu, že bude zajištěno, aby byla používána opatrně a bude věnována řádná pozornost bezpečnosti personálu včetně používání vhodných osobních ochranných prostředků (OOP), ideálně by měla být použita v podtlakové	⊕⊕⊕⊕	↑?

místnosti. Pokud podtlakový prostor není k dispozici, je možnou alternativou využití jednolůžkových pokojů nebo prostor sdíleného oddělení s kohortou pouze pacientů s potvrzeným onemocněním COVID-19.		
---	--	--

Klinická otázka 43

Měla by být používána neinvazivní plicní ventilace u pacientů s hypoxemií spojenou s COVID-19 na odděleních urgentního příjmu nebo jejich ekvivalentech nebo v průběhu transportu během mezinemocničního přesunu?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U pacientů s hypoxemií spojenou s COVID-19 na odděleních urgentního příjmu nebo jejich ekvivalentech nebo v průběhu transportu během mezinemocničního přesunu pacienta doporučujeme nepoužívat neinvazivní plicní ventilaci.	⊕⊕⊕⊕	↓↓

Klinická otázka 44

Mělo by být používáno polohování do pronační polohy u spolupracujících těžce nemocných pacientů hospitalizovaných s COVID-19, kteří vyžadují léčbu kyslíkem (včetně léčby kyslíkem s vysokým průtokem, HFNO) nebo neinvazivní plicní ventilaci?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Navrhujeme polohování do pronační polohy u spolupracujících těžce nemocných pacientů hospitalizovaných s COVID-19, kteří vyžadují léčbu kyslíkem (včetně léčby kyslíkem s vysokým průtokem, HFNO) nebo neinvazivní plicní ventilaci.	⊕⊕⊕⊕	↑?

Klinická otázka 45

Měla by být používána videolaryngoskopie u novorozenců, dětí a dospívajících s COVID-19, kteří podstupují tracheální intubaci?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Navrhujeme u novorozenců, dětí a dospívajících s COVID-19, kteří podstupují tracheální intubaci, zvážit použití videolaryngoskopie místo přímé laryngoskopie, pokud je tato dostupná a intubující absolvoval výcvik v jejím používání.	⊕⊕⊕⊕	↑?

Klinická otázka 46

Měla by být prováděna tracheální intubace pacientů se syndromem akutní dechové tísně (ARDS) a COVID-19 vycvičeným a zkušeným pracovníkem za použití opatření proti šíření nákazy SARS-CoV-2 vzduchem?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U pacientů se syndromem akutní dechové tísně (ARDS) a COVID-19, kteří potřebují intubaci a umělou plicní ventilaci, má tracheální intubaci provádět vycvičený a zkušený pracovník za použití opatření proti šíření nákazy SARS-CoV-2 vzduchem.	DDP	

Klinická otázka 47

Měly by být používány uzavřené odsávací systémy u pacientů se syndromem akutní dechové tísně (ARDS) a COVID-19 v situacích nutnosti rozpojení dýchacího okruhu?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U pacientů se syndromem akutní dechové tísně (ARDS) a COVID-19 na umělé plicní ventilaci v situacích nutnosti rozpojení dýchacího okruhu (např. při výměně ventilátoru) používejte uzavřené odsávací systémy a zasvorkujte tracheální rourku.	DDP	

Klinická otázka 48

Měla by být používána umělá plicní ventilace s nižšími dechovými objemy a nižšími inspiračními tlaky u pacientů s COVID-19 na umělé plicní ventilaci se syndromem akutní dechové tísně (ARDS)?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U nemocných s COVID-19 na umělé plicní ventilaci se syndromem akutní dechové tísně (ARDS) doporučujeme použití umělé plicní ventilace s nižšími dechovými objemy (4–8 ml/kg predikované tělesné hmotnosti – predicted body weight [PBW]) a nižšími inspiračními tlaky (plató tlak < 30 cm H ₂ O).	Nestanoveno	↑↑

Klinická otázka 49

Měly by být cílové plató tlaky < 30 cm H₂O u pacientů s COVID-19 a syndromem akutní dechové tísně (ARDS) na umělé plicní ventilaci?

Doporučení/Prohlášení	NIH		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
U pacientů s COVID-19 a syndromem akutní dechové tísně (ARDS) na umělé plicní ventilaci doporučujeme cílové plató tlaky < 30 cm H ₂ O.	Ila	A	⊕⊕⊕⊖	↑↑

Klinická otázka 50

Mělo by být testováno použití vyšších hodnot pozitivního endexpiračního přetlaku (PEEP) u pacientů s COVID-19 na umělé plicní ventilaci se středním a těžkým syndromem akutní dechové tísně (ARDS)?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U nemocných s COVID-19 na umělé plicní ventilaci se středním a těžkým syndromem akutní dechové tísně (ARDS) navrhujeme zvážit použití vyšších hodnot pozitivního endexpiračního přetlaku (PEEP) proti použití nižších hodnot PEEP za zvážení poměru rizik a přínosů.	Nestanoveno	↑?

Poznámka: Navrhujeme u nemocných s COVID-19 individualizaci PEEP a v průběhu titrace PEEP monitorovat příznivé a nepříznivé důsledky PEEP a jeho vliv na hodnotu tzv. driving pressure.

Klinická otázka 51

Měly by být používány tzv. otevírací manévry nebo jiné tzv. rescue postupy u dospělých s COVID-19 na umělé plicní ventilaci s těžkým syndromem akutní dechové tísně (ARDS) a hypoxemií navzdory optimalizované ventilaci?

Doporučení/Prohlášení	NIH		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
U dospělých s COVID-19 na umělé plicní ventilaci s těžkým syndromem akutní dechové tísně (ARDS) a hypoxemií	Ila	C	⊕⊕⊕⊖	?

navzdory optimalizované ventilaci navrhuje zvážit použití tzv. otevíracích manévru nebo jiných tzv. rescue postupů.				
---	--	--	--	--

Klinická otázka 52

Měla by být u pacientů na umělé plicní ventilaci s COVID-19 použita metoda postupného navyšování pozitivního endexpiračního přetlaku (PEEP)?

Doporučení/Prohlášení	NIH		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
U dospělých pacientů na umělé plicní ventilaci s COVID-19 a těžkým syndromem akutní dechové tísně (ARDS) a hypoxemií navzdory optimalizované ventilaci, u kterých jsou při využití dalších tzv. rescue postupů použity tzv. otevírací manévry, doporučujeme nepoužívat metodu postupného navyšování pozitivního endexpiračního přetlaku (PEEP).	Ila	A	⊕⊕⊕⊖	↓↓

Klinická otázka 53

Měla by být u dospělých pacientů s COVID-19 na umělé plicní ventilaci použita pronační poloha?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U dospělých pacientů s COVID-19 na umělé plicní ventilaci s těžkým syndromem akutní dechové tísně (ARDS) ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg) doporučujeme zavedení pronační polohy po dobu 12–16 hodin denně.	Nestanoveno	↑↑

Klinická otázka 54

Měla by být používána kontinuální infuze svalových relaxancií u dospělých s COVID-19 na umělé plicní ventilaci se středně těžkým až těžkým syndromem akutní dechové tísně (ARDS)?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U dospělých s COVID-19 na umělé plicní ventilaci se středně těžkým až těžkým syndromem akutní dechové tísně (ARDS) navrhujeme nepoužívat kontinuální infuzi svalových relaxancií rutinně .	⊕⊕⊕⊕	↓?

Poznámka: Pokud však plíce-šetrná ventilace nelze dosáhnout, použití svalových relaxancií zvažte, a to až na dobu 48 hodin. Pokud je to indikováno, zvažte cisatracurium jako relaxans první volby, pokud cisatracurium k dispozici není, mezi alternativy patří atracurium nebo vekuronium kontinuálně.

Klinická otázka 55

Měl by být proveden časný překlad do center mimotělní membránové oxygenace (ECMO) u pacientů s COVID-19 na umělé plicní ventilaci s rozvíjejícím se refrakterním respiračním selháním?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U pacientů s onemocněním COVID-19 na umělé plicní ventilaci s rozvíjejícím se refrakterním respiračním selháním (navzdory optimalizované ventilaci včetně pronace a nervosvalové blokády) navrhujeme zvážit časný překlad do center mimotělní membránové oxygenace (ECMO).	⊕⊕⊕⊕	↑?

Klinická otázka 56

Měli by být pacienti přeloženi do center mimotělní membránové oxygenace (ECMO)?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Navrhujeme, aby v místech s přístupem k odborným znalostem v oblasti mimotělní membránové oxygenace (ECMO) byl zvážěn překlad COVID-19 nemocných se syndromem akutní dechové tísně (ARDS), kteří mají navzdory protektivní plicní ventilaci refrakterní hypoxemii (tj. pacienti s poměrem parciálního tlaku kyslíku v arteriální krvi $[PaO_2]$ k inspirační frakci kyslíku $[FiO_2]$ < 50 mmHg déle než 3 h a $PaO_2/FiO_2 < 80$ mmHg déle než 6 h).	Nestanoveno	↑?

Rozhodování v situaci nedostatku vzácných zdrojů během pandemie COVID-19 o intenzivní péči

Klinická otázka 57

Měl by být omezen běžný standard intenzivní péče v kontextu vyčerpání vzácných zdrojů během pandemie COVID-19?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
V případě vyčerpání vzácných zdrojů v kontextu pandemie COVID-19 je přípustné omezení běžného standardu intenzivní péče nezbytné pro udržení co největšího stále ještě možného rozsahu dané péče, pokud nelze v konkrétním případě postupovat jinak nebo využít další zdroje (např. kapacity jiných poskytovatelů zdravotní péče). I tento postup je považován za postup „de lege artis“ („ad impossibilia nemo obligatur“ = nikdo není zavázán k nemožnému).		DDP

Klinická otázka 58

Kterí pacienti mají být upřednostněni pro alokaci vzácných zdrojů v kontextu pandemie COVID-19?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Při nedostatku zdrojů v kontextu pandemie COVID-19 se rozhodnutí o přijetí do intenzivní péče, provedení výkonu, použití zdravotnického prostředku, podání léčiva nebo ukončení intenzivní péče musí řídit výhradně medicínským prospěchem pro konkrétního pacienta, nikoliv na základě např. sociální nerovnosti, rasy, pohlaví, disability, věku či diagnózy (např. COVID-19). Toto rozhodnutí by mělo být založeno na komplexním zhodnocení celého klinického kontextu a všech souvisejících aspektů zdravotního stavu nemocného. Jedná se o odborný expertní názor, který nelze nahradit žádným skórovacím systémem nebo číselným parametrem.		DDP

Klinická otázka 59

Jaký má být rozsah intenzivní péče v kontextu vyčerpání vzácných zdrojů během pandemie COVID-19?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
V kontextu nedostatku vzácných zdrojů během pandemie COVID-19 je u každého pacienta stanoven rozsah vhodné intenzivní péče, tj. péče, která je přiměřená, účelná, a tedy indikovaná (dále uváděno jen jako vhodná), a která má podle odborného názoru reálný předpoklad klinického prospěchu pro daného pacienta (např. jen někteří pacienti hospitalizovaní na lůžku intenzivní péče jsou indikováni k intubaci a zahájení invazivní ventilační podpory).		DDP

Klinická otázka 60

Jakým způsobem probíhá rozhodnutí o přijetí pacienta do intenzivní péče v kontextu nedostatku zdrojů během pandemie COVID-19?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Všechna rozhodnutí o indikaci a poskytování intenzivní péče v kontextu nedostatku vzácných zdrojů během pandemie COVID-19 by měli, je-li to možné a v daném čase realizovatelné, učinit nejméně dva lékaři se specializovanou způsobilostí, z toho jeden v oboru anesteziologie a intenzivní medicína nebo intenzivní medicína, druhý v oboru souvisejícím se základním onemocněním a/nebo aktuálním zdravotním stavem pacienta.	DDP	

Klinická otázka 61

Jakým způsobem mají být zaznamenány důvody pro nepřijetí pacienta do intenzivní péče, nebo její ukončení v kontextu nedostatku zdrojů během pandemie COVID-19?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Důvody pro nepřijetí do intenzivní péče nebo její ukončení v kontextu nedostatku vzácných zdrojů během pandemie COVID-19 je třeba průkazně zaznamenat do zdravotnické dokumentace s dostatečnou určitostí, která zajistí transparentnost rozhodovacího procesu a umožní jeho případný následný přezkum.	DDP	

Klinická otázka 62

Je přípustné ukončit indikovanou léčbu u pacienta s cílem získání zdroje pro pacienta s příznivější diagnózou v kontextu nedostatku vzácných zdrojů během pandemie COVID-19?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
V kontextu nedostatku vzácných zdrojů během pandemie COVID-19 není přípustné ukončení léčby, pro kterou je pacient aktuálně indikován s cílem získání zdroje pro pacienta s příznivější prognózou.	DDP	

Klinická otázka 63

Je přípustné preferovat pacienty indikované do intenzivní péče, kteří nemají COVID-19 oproti pacientům se shodnou potřebou intenzivní péče, kteří mají COVID-19?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Podle principu distributivní spravedlnosti nelze upřednostnit určité skupiny pacientů (např. COVID+ pacienty před pacienty COVID-).	DDP	

Specifika dětské populace

Kortikoidy

Klinická otázka 64

Měl by být používán dexamethason u dětí nebo dospívajících s akutním onemocněním COVID-19, kteří nevyžadují léčbu kyslíkem?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U dětí nebo dospívajících, kteří nevyžadují léčbu kyslíkem, navrhuje nepoužívat dexamethason (nebo jiné kortikosteroidy) rutinně k léčbě COVID-19.	⊕⊕⊕⊕	↓?

Poznámka: Dexamethason a další kortikosteroidy by měly být i nadále používány pro jiné indikace, které jsou u dětí nebo dospívajících s COVID-19 založené na důkazech.

Klinická otázka 65

Měl by být používán dexamethason u dětí a dospívajících s akutním onemocněním COVID-19, kteří vyžadují léčbu kyslíkem?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U dětí a dospívajících s akutním onemocněním COVID-19, kteří vyžadují léčbu kyslíkem (včetně pacientů na umělé plicní ventilaci), navrhuje zvážit podání dexamethasonu denně intravenózně, nebo perorálně po dobu maximálně 10 dnů (nebo přijatelný alternativní režim).	⊕⊕⊕⊖	↑?

Klinická otázka 66

Měl by být používán inhalační budesonid u dětí a dospívajících se symptomatickým onemocněním COVID-19, kteří nevyžadují léčbu kyslíkem a kteří mají jeden nebo více rizikových faktorů pro progresi onemocnění?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U dětí a dospívajících se symptomatickým onemocněním COVID-19, kteří nevyžadují léčbu kyslíkem a kteří mají jeden nebo více rizikových faktorů pro progresi onemocnění, navrhuje zvážit použití inhalačního budesonidu.	⊕⊕⊕⊖	↑?

Poznámka: Na základě mezinárodních kohortových studií rizikové faktory pro vážný průběh onemocnění u dětí zahrnují: Paediatric Complex Chronic Conditions (PCCC, „dětské komplexní chronické stavy“): vrozené či geneticky podmíněné, kardiiovaskulární, gastrointestinální, maligní, metabolické, neuromuskulární, renální a respirační onemocnění, těžké astma, obezita.

Remdesivir

Klinická otázka 67

Měl by být používán remdesivir u dětí a dospívajících s onemocněním COVID-19?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U dětí a dospívajících s onemocněním COVID-19 navrhuje nepoužívat remdesivir rutinně vyjma v rámci klinických studií.	⊕⊕⊕⊖	↓?

Monoklonální protilátky

Klinická otázka 68

Měl by být používán tocilizumab u dětí a dospívajících s onemocněním COVID-19, kteří vyžadují léčbu kyslíkem?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U dětí a dospívajících, kteří vyžadují léčbu kyslíkem, zejména pak u těch pacientů, u kterých jsou přítomny známky systémového zánětu, navrhuje zvážit použití tocilizumabu k léčbě onemocnění COVID-19.	⊕⊕⊕⊖	↑?

Klinická otázka 69

Měl být používán sotrovimab u dětí a dospívajících s onemocněním COVID-19?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Rutinní použití sotrovimabu pro léčbu onemocnění COVID-19 je u dětí a dospívajících do 12 let a bez vysoce rizikových faktorů pro horší průběh onemocnění možné pouze v rámci registrovaných klinických studií.	⊕⊕⊕⊕	Doporučení pro výzkum

Klinická otázka 70

Měl by být používán sotrovimab u dětí a dospívajících s lehkým průběhem onemocnění COVID-19 a s vysokým rizikem progresse onemocnění?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U dětí a dospívajících ve věku 12 let a starších a vážících alespoň 40 kg, kteří nepotřebují léčbu kyslíkem a u kterých je vysoké riziko progresse onemocnění, navrhuje zvažít použití sotrovimabu k léčbě COVID-19 do 5 dnů od nástupu příznaků pouze za výjimečných okolností.		DDP

Poznámka: Na základě mezinárodních kohortových studií jsou faktory, které mohou u pacientů zvýšit riziko progresse onemocnění, následující: „Pediatric Complex Chronic Conditions“ (PCCC; Dětské komplexní chronické stavy): vrozené a geneticky podmíněné, kardiovaskulární, gastrointestinální, maligní, metabolické, neuromuskulární, renální a respirační stavy; těžké astma; obezita.

Klinická otázka 71

Měl by být používán sarilumab u dětí a dospívajících s onemocněním COVID-19?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Sarilumab je u dětí a dospívajících s onemocněním COVID-19 možné používat pouze v rámci registrovaných klinických studií.	⊕⊕⊕⊕	Doporučení pro výzkum

Klinická otázka 72

Měl by být používán kasirivimab plus imdevimab u seropozitivních dětí a dospívajících hospitalizovaných se středně těžkým až kritickým průběhem onemocnění COVID-19?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U seropozitivních dětí nebo dospívajících hospitalizovaných se středně těžkým až kritickým průběhem onemocnění COVID-19 doporučujeme nepoužívat kasirivimab plus imdevimab.	Nestanoveno	↓↓

Klinická otázka 73

Měl by být používán kasirivimab plus imdevimab u dětí do 12 let bez rizikových faktorů pro progresi onemocnění, které mají mírný, nebo asymptomatický průběh onemocnění COVID-19?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U dětí do 12 let bez rizikových faktorů pro progresi onemocnění, které mají mírný, nebo asymptomatický průběh onemocnění COVID-19, je možné kasirivimab plus imdevimab používat pouze v rámci registrovaných klinických studií.	⊕⊕⊕⊕	Doporučení pro výzkum

Klinická otázka 74

Měl by být používán kasirivimab plus imdevimab u seronegativních dětí a dospívajících ve věku od 12 let se středně těžkým až kritickým průběhem onemocnění COVID-19, u kterých je vysoké riziko progresse onemocnění?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U seronegativních dětí a dospívajících ve věku od 12 let a vážících alespoň 40 kg se středně těžkým až kritickým průběhem onemocnění COVID-19, u kterých je navíc vysoké riziko progresse onemocnění, navrhuje se zvážit použití kasirivimabu plus imdevimabu k léčbě COVID-19 pouze za výjimečných okolností.	Nestanoveno	Nestanoveno

Vybraná imunomodulační farmaka

Klinická otázka 75

Měl být používán baricitinib u dětí a dospívajících s onemocněním COVID-19?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Baricitinib je k léčbě onemocnění COVID-19 u dětí nebo dospívajících možné používat pouze v rámci registrovaných klinických studií.	⊕⊕⊕⊕	Doporučení pro výzkum

PIMS-TS

Klinická otázka 76

Měla by být péče o pacienty se suspektním nebo potvrzeným multisystémovým zánětlivým syndromem u dětí a mladistvých koordinována multidisciplinárním týmem?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Péče o pacienty se suspektním nebo potvrzeným multisystémovým zánětlivým syndromem u dětí a mladistvých (MIS-C, PIMS-TS) by měla být koordinována multidisciplinárním týmem. Vzhledem k riziku rychlé deteriorace klinického stavu je u daných pacientů (s podezřením/prokázaným PIMS-TS) nutná časná konzultace a zvážení eventuálního časného transportu do nemocnice s pracovištěm poskytujícím dětskou intenzivní péči (pediatrická jednotka intenzivní péče (event. ARO)).		DDP

Klinická otázka 77

Měly by být používány intravenózní imunoglobuliny v kombinaci s methylprednisolonem u dětí a dospívajících, kteří splňují kritéria multisystémového zánětlivého syndromu dětí a mladistvých (MIS-C, PIMS-TS)?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U dětí a dospívajících, kteří splňují kritéria multisystémového zánětlivého syndromu u dětí a mladistvých (MIS-C, PIMS-TS), navrhuje se zvážet terapii intravenózními imunoglobuliny – IVIG (2 g/kg/dávka) v kombinaci s methylprednisolonem.	⊕⊕⊕⊕	↑?

Poznámka: Primární klasifikace PIMS-TS by měla být založena na klinické prezentaci – fenotypu (dle Harwood: 1. Podobnost s Kawasakiho nemocí: kompletní a nekompletní, klasifikace dle American Heart Association kritérií. 2. Nespecifická: děti s klinickými příznaky šoku, nebo horečky (nebo obojího) a symptomy včetně bolestí břicha, příznaky gastrointestinálního, respiračního traktu, nebo neurologické symptomatologie, které nesplňují kritéria Kawasakiho nemoci.

Klinická otázka 78

Měla by být používána doplňková imunomodulační terapie u dětí a dospívajících s multisystémovým zánětlivým syndromem, kteří nereagují na terapii intravenózními imunoglobuliny a kortikosteroidy?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U dětí a dospívajících s multisystémovým zánětlivým syndromem (MIS-C, PIMS-TS), kteří nereagují na terapii intravenózními imunoglobuliny a kortikosteroidy, navrhuje se zvážit doplňkovou imunomodulační terapii (anti IL-1, anti IL-6, nebo anti-TNF) jako třetí linii terapie PIMS-TS.	DDP	

Klinická otázka 79

Měla by být používána nízko-dávkovaná kyselina acetylsalicylová u dětí léčených pro multisystémový zánětlivý syndrom dětí a mladistvých (MIS-C, PIMS-TS) intravenózními imunoglobuliny a jinými léky?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U dětí léčených pro multisystémový zánětlivý syndrom dětí a mladistvých (MIS-C, PIMS-TS) intravenózními imunoglobuliny a jinými léky navrhuje se zvážit nízko-dávkovanou kyselinu acetylsalicylovou (3–5mg/kg jednou denně, po dobu minimálně 6 týdnů).	DDP	

Klinická otázka 80

Měly by být používány kortikosteroidy (bez ohledu na potřebu léčby kyslíkem) u dětí a dospívajících s diagnostikovaným multisystémovým zánětlivým syndromem?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U dětí a dospívajících s diagnostikovaným multisystémovým zánětlivým syndromem (MIS-C, PIMS-TS) navrhuje se zvážit použití kortikosteroidů (bez ohledu na potřebu léčby kyslíkem) jako podpůrné terapie.	⊕⊕⊕⊕	↑?

Postupy přístrojové podpory

Klinická otázka 81

Měla by být používána strategie s vyšší hodnotou pozitivního endexpiračního přetlaku (PEEP) u novorozenců, dětí a dospívajících s onemocněním COVID-19 na umělé plicní ventilaci se středně těžkým až těžkým syndromem akutní dechové tísně (ARDS) s atelektázou?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Pro novorozence, děti a dospívající s onemocněním COVID-19 na umělé plicní ventilaci se středně těžkým až těžkým syndromem akutní dechové tísně (ARDS) s atelektázou navrhuje se zvážit strategii s vyšší hodnotou pozitivního endexpiračního přetlaku (PEEP) oproti strategii s nízkou PEEP hodnotou.	DDP	

Klinická otázka 82

Měla by být používána vysokofrekvenční oscilační ventilace u novorozenců, dětí a dospívajících s těžkým onemocněním COVID-19 jako první volba umělé plicní ventilace?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Navrhuje se nepoužívat vysokofrekvenční oscilační ventilaci (HFOV) rutinně jako první volbu umělé plicní ventilace u novorozenců, dětí a dospívajících s těžkým	DDP	

onemocněním COVID-19. Použití HFOV by mělo být omezeno jako tzv. rescue postup u novorozenců a dětí s nedostatečným efektem konvenční umělé plicní ventilace, a to ve specializovaných centrech, kde mají zkušenosti s HFOV terapií.

Poznámka: Dle Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce není vysokofrekvenční oscilační ventilace (HFOV) doporučena jako první volba umělé plicní ventilace u novorozenců, dětí a adolescentů s těžkým COVID-19. Použití HFOV by mělo být limitované jako rescue terapie u novorozenců a dětí s nedostatečným efektem konvenční umělé plicní ventilace, a to ve specializovaných centrech, kde mají zkušenosti s HFOV terapií.

Klinická otázka 83

Měla by být používána léčba kyslíkem s vysokým průtokem nebo neinvazivní plicní ventilace u novorozenců, dětí a dospívajících s hypoxemií nebo respiračním selháním asociovaným s COVID-19, u kterých není dosaženo adekvátní odpovědi na léčbu kyslíkem s nízkým průtokem?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U novorozenců, dětí a dospívajících s hypoxemií nebo respiračním selháním asociovaným s COVID-19, u kterých není dosaženo adekvátní odpovědi na léčbu kyslíkem s nízkým průtokem, navrhuje se zvážit léčbu kyslíkem s vysokým průtokem (HFNO) nebo neinvazivní plicní ventilaci. Při použití je nutno řádně dbát na bezpečnost personálu, a to včetně použití doporučených osobních ochranných prostředků (OOP).	DDP	

Poznámka: Léčba kyslíkem s vysokým průtokem (HFNO) je forma podpory, při níž je ohřátý a zvlhčený kyslík podáván při vysokých průtocích. Neinvazivní ventilace (NIV) patří mezi typy pozitivní ventilační tlakové podpory bez zajištění dýchacích cest tracheální intubací během spontánní ventilace. Léčba kyslíkem může být podávána přes dané zařízení. HFNO nebo NIV by měly být zvažované v případě, že použití léčby kyslíkem nízkým průtokem nevede k udržení/dosažení cílené periferní saturace kyslíku a/nebo k efektivní léčbě respiračního distresu. Cílová hodnota periferní saturace kyslíkem může být variabilní u novorozenců, dětí a adolescentů s komorbiditami, jako je například předčasný porod, cyanotická srdeční vada nebo chronické onemocnění plic.

Klinická otázka 84

Měla by být používána pronační poloha u novorozence, děti a dospívající s COVID-19 a respiračními symptomy, kteří vyžadují neinvazivní plicní ventilaci?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Pro novorozence, děti a dospívající s COVID-19 a respiračními symptomy, kteří vyžadují neinvazivní plicní ventilaci, navrhuje se u spolupracujících pacientů zvážit použití pronační polohy. Takovéto polohování je nutno používat obezřetně a za podmínky dostatečné monitorace.	DDP	

Klinická otázka 85

Měla by být používána pronační poloha u novorozenců, dětí a dospívajících s COVID-19 na umělé plicní ventilaci s trvajícím hypoxemií přes optimalizovanou ventilaci?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Pro novorozence, děti a dospívající s COVID-19 na umělé plicní ventilaci s trvajícím hypoxemií přes optimalizovanou ventilaci navrhuje se zvážit použití pronační polohy v případě absence kontraindikací.	DDP	

Poporodní péče

Klinická otázka 86

Měl by být podporován časný skin-to-skin kontakt po porodu a v postnatálním období u rodičů s COVID-19?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Bez ohledu na přítomnost COVID-19 navrhujeme nadále podporovat časný skin-to-skin kontakt (kontakt kůže na kůži) po porodu a v postnatálním období společně s použitím opatření pro prevenci a kontrolu infekce (krytí úst a nosu a hygiena rukou) u rodičů s COVID-19.	DDP	

Poznámka: Časný skin-to-skin kontakt je definován jako umístění nahého novorozence v pronaci na obnažený hrudník okamžitě po narození.

Východiska

COVID-19 je akutní infekční onemocnění, které postihuje převážně respirační trakt a které je způsobeno infekcí virem SARS-CoV-2. Onemocnění bylo poprvé reportováno v prosinci 2019 ve Wuhanu v Číně jako pneumonie neznámého původu. Charakteristika viru a onemocnění je předmětem řady přehledných prací.³ Celkový počet případů nákazy virem SARS-CoV-2 je udáván ke dni 5. 1. 2022 přes 299 milionů osob celosvětově, počet zemřelých je udáván téměř 5,5 milionů pacientů.⁴ Inkubační doba od expozice nákaze se uvádí nejčastěji 5–7 dní, s rozmezím 2–14 dnů. U cca 20 % nakažených osob může infekce proběhnout zcela bezpříznakově.^{3,5,6}

Klinické projevy akutního onemocnění jsou variabilní. Mezi nejčastější příznaky u dospělých patří:

- zvýšená tělesná teplota
- únava, malátnost
- bolesti svalů
- bolesti v krku
- kašel
- dušnost
- bolest na hrudníku
- ztráta čichu a/nebo chuti
- tromboembolické projevy

Příznaky mohou být na škále od mírné závažnosti nevyžadující přijetí do nemocnice až po velmi těžké, kdy u části pacientů dochází k rozvoji syndromu akutní dechové tísně (ARDS),⁷ který se může dále komplikovat rozvojem septického šoku, případně až rozvojem multisystémového orgánového selhání (multisystem inflammatory syndrome in adults = MIS-A). V dětském věku je nejzávažnějším formou onemocnění COVID-19 tzv. multisystémový zánětlivý syndrom dětí (multisystem inflammatory syndrome in children = MIS-C).^{3,8–10}

Klinické formy COVID-19:

1. Asymptomatická – klinické příznaky nejsou přítomny.
2. Mírná forma – přítomnost jednoho nebo více příznaků, nebývá přítomná dušnost, nejsou přítomny radiologické známky poškození plic.
3. Středně těžká – jsou přítomny radiologické známky poškození plic, hodnota periferní saturace hemoglobinu kyslíkem (SpO_2) ≥ 94 %.
4. Těžká forma – jsou přítomny klinické známky syndromu akutní dechové tísně, jsou přítomny radiologické známky poškození plic v rozsahu nad 50 % plicního parenchymu, $\text{SpO}_2 < 94$ %.
5. Kritická forma – kritický stav s příznaky šoku a poruchou funkce jednoho nebo více orgánových systémů, klinický stav vyžaduje farmakologickou a/nebo přístrojovou podporu orgánových funkcí.

Ukazatel „case-fatality ratio“ se pohybuje od 0 do 22 %, Česká republika má 1,45 %.⁴ Riziko smrti stoupá s věkem a počtem tzv. komorbidit (zejména přítomnost obezity, diabetes mellitus a hypertenze).^{11,12}

Základní údaje o počtu nakažených osob v ČR ukazují tabulky a obrázky (zdroj: www.uzis.cz).

Obrázek 1. Základní statistický přehled onemocnění COVID-19 v období první vlny

ČR: statistický přehled za období 1.3.2020 – 31.5.2020

Analyzované období: 1.3.2020 – 31.5.2020

Celková populace	Populace 65+	Populace 75+
Počet diagnostikovaných: 9 303	Počet diagnostikovaných: 1 847	Počet diagnostikovaných: 963
Počet zemřelých: 337	Počet zemřelých: 310	Počet zemřelých: 226
Nově hospitalizovaní: 1 351	Nově hospitalizovaní: 832	Nově hospitalizovaní: 527
Z toho na JIP: 344	Z toho na JIP: 237	Z toho na JIP: 135
Z toho na UPV/ECMO: 187	Z toho na UPV/ECMO: 133	Z toho na UPV/ECMO: 63

Obrázek 2. Základní statistický přehled onemocnění COVID-19 v období druhé vlny

ČR: statistický přehled za období 1.7.2020 – 31.12.2020

Analyzované období: 1.7.2020 – 31.12.2020

Celková populace	Populace 65+	Populace 75+
Počet diagnostikovaných: 720 427	Počet diagnostikovaných: 116 445	Počet diagnostikovaných: 56 100
Počet zemřelých: 12 306	Počet zemřelých: 11 245	Počet zemřelých: 8 420
Nově hospitalizovaní: 55 244	Nově hospitalizovaní: 39 660	Nově hospitalizovaní: 25 091
Z toho na JIP: 9 706	Z toho na JIP: 6 887	Z toho na JIP: 3 535
Z toho na UPV/ECMO: 4 200	Z toho na UPV/ECMO: 2 983	Z toho na UPV/ECMO: 1 310

Obrázek 3. Základní statistický přehled onemocnění COVID-19 v období třetí vlny

ČR: statistický přehled za období 1.1.2021 – 1.9.2021

Analyzované období: 1.1.2021 – 1.9.2021

Celková populace	Populace 65+	Populace 75+
Počet diagnostikovaných: 948 376	Počet diagnostikovaných: 145 807	Počet diagnostikovaných: 60 281
Počet zemřelých: 15 598	Počet zemřelých: 13 674	Počet zemřelých: 9 246
Nově hospitalizovaní: 84 934	Nově hospitalizovaní: 55 616	Nově hospitalizovaní: 32 007
Z toho na JIP: 17 896	Z toho na JIP: 11 364	Z toho na JIP: 4 976
Z toho na UPV/ECMO: 8 448	Z toho na UPV/ECMO: 5 089	Z toho na UPV/ECMO: 1 652

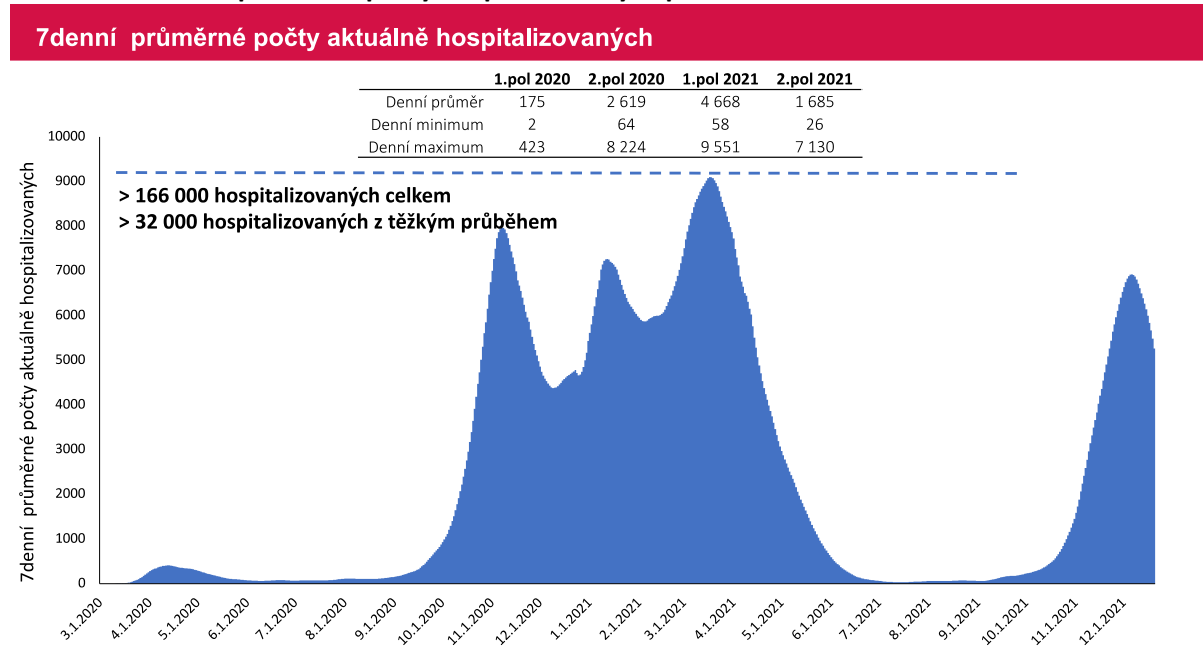
Obrázek 4. Základní statistický přehled onemocnění COVID-19 v období čtvrté vlny

ČR: statistický přehled za období 1.7.2021 – 20.12.2021

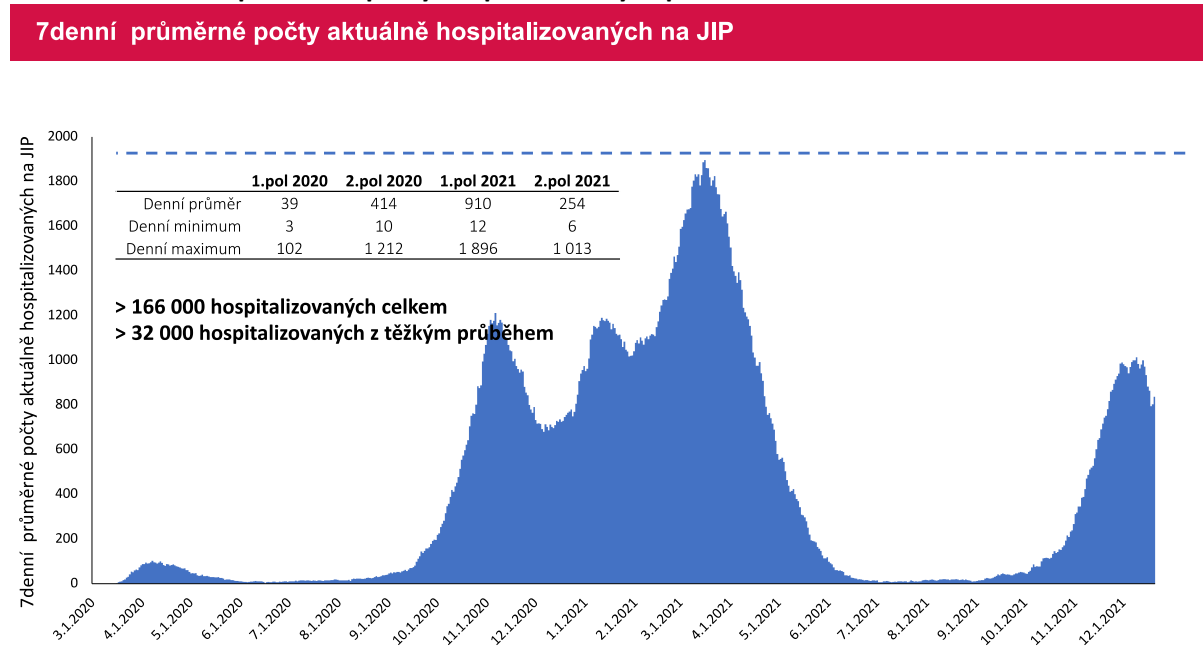
Analyzované období: 1.7.2021 – 20.12.2021

Celková populace	Populace 65+	Populace 75+
Počet diagnostikovaných: 746 800	Počet diagnostikovaných: 69 196	Počet diagnostikovaných: 26 723
Počet zemřelých: 4 658	Počet zemřelých: 4 102	Počet zemřelých: 2 928
Nově hospitalizovaní: 31 088	Nově hospitalizovaní: 19 566	Nově hospitalizovaní: 12 008
Z toho na JIP: 5 279	Z toho na JIP: 3 022	Z toho na JIP: 1 374
Z toho na UPV/ECMO: 2 330	Z toho na UPV/ECMO: 1 246	Z toho na UPV/ECMO: 393

Obrázek 5. 7denní průměrné počty hospitalizovaných pacientů

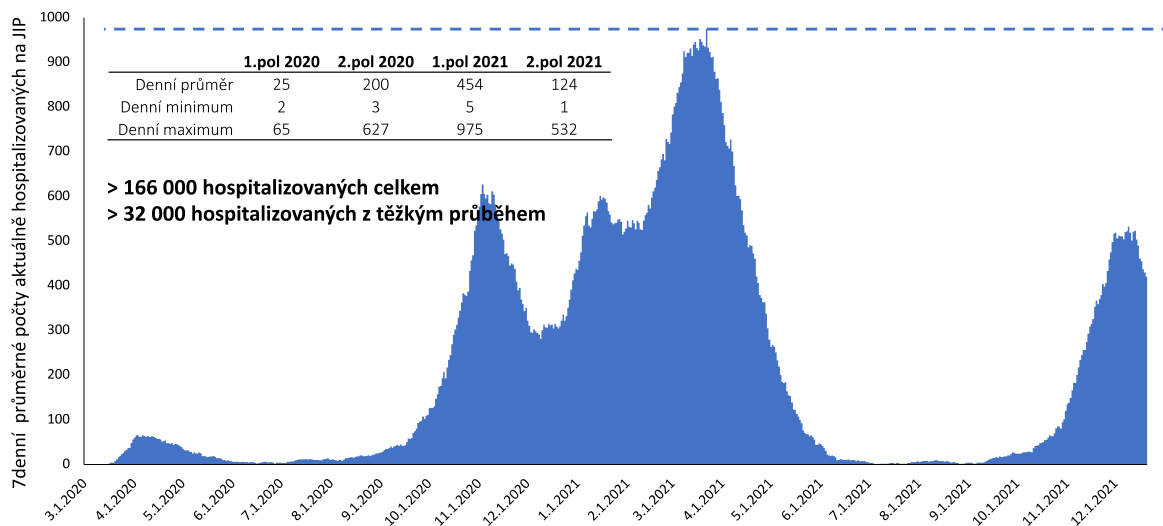


Obrázek 6. 7denní průměrné počty hospitalizovaných pacientů na JIP



Obrázek 7. 7denní průměrné počty hospitalizovaných pacientů na umělé plicní ventilaci (UPV) nebo mimotělní membránové oxygenaci (ECMO)

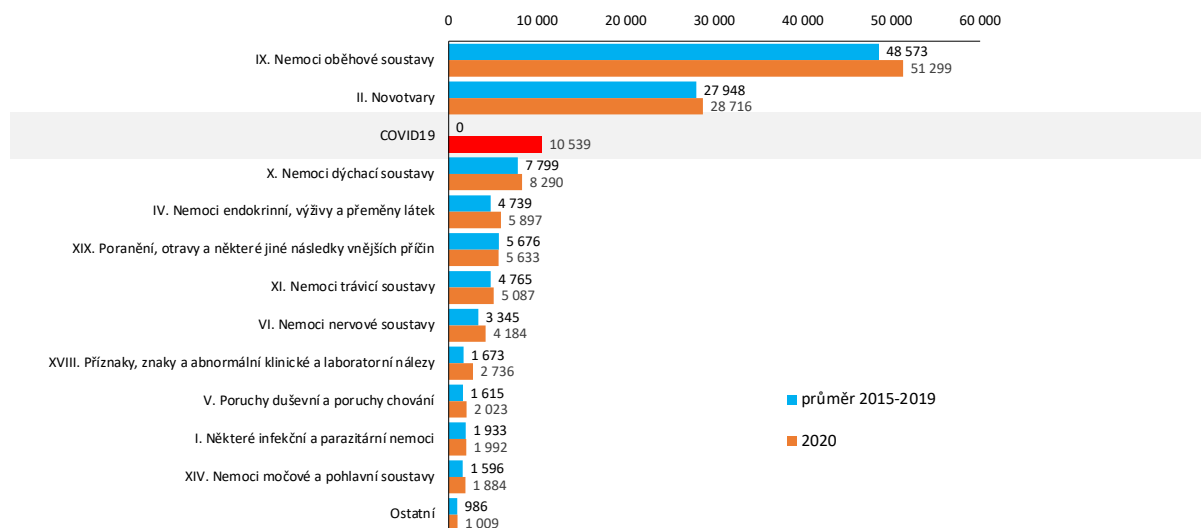
7denní průměrné počty aktuálně hospitalizovaných na UPV/ECMO



Obrázek 8. Srovnání počtu zemřelých podle příčin (klasifikace podle MKN) v letech 2015-2019 a za rok 2020

Hlavní příčiny úmrtí: kapitoly MKN

Zdroj dat: databáze zemřelých (UZIS/ČSU)



Guideline (klinické) otázky/oblasti

Klinická otázka 1

Měl by být používán kasirivimab plus imdevimab k profylaxi COVID-19 u seronegativních a PCR-negativních kontaktů?

P	POPULACE/PACIENT	Seronegativní nebo PCR-negativní blízké rodinné kontakty jedinců s potvrzenou nákazou COVID-19
I	INTERVENCE	Kasirivimab plus imdevimab
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Symptomatická infekce SARS-CoV-2; délka trvání symptomatické infekce; s COVID-19 související hospitalizace nebo návštěva pohotovosti; léčbou vyvolané závažné nežádoucí příhody

Klinická otázka 2

Měl by být používán kasirivimab plus imdevimab k postexpoziční léčbě osob vystavených COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžkého COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Osoby vystavené COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžkého COVID-19
I	INTERVENCE	Postexpoziční kasirivimab plus imdevimab
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Symptomatická infekce SARS-CoV-2; délka trvání symptomatické infekce; s COVID-19 související hospitalizace nebo návštěva pohotovosti; léčbou vyvolané závažné nežádoucí příhody

Klinická otázka 3

Měly by být používány neutralizující protilátky bamlanivimab plus etesevimab, kasirivimab plus imdevimab nebo sotrovimab k léčbě ambulantních pacientů s COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžkého onemocnění?

P	POPULACE/PACIENT	Ambulantní pacienti s mírným až středně těžkým onemocněním COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžkého onemocnění
I	INTERVENCE	Neutralizující protilátky
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Celková mortalita (1 200 mg); hospitalizace související s COVID-19 (1 200 mg); vážné nežádoucí účinky (všechny dávky)

Klinická otázka 4

Měl by být používán kasirivimab plus imdevimab u těhotných nebo kojících žen, které mají mírný, nebo asymptomatický průběh onemocnění COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Těhotné nebo kojící ženy, které mají mírný, nebo asymptomatický průběh onemocnění COVID-19
I	INTERVENCE	Kasirivimab plus imdevimab (REGEN-COV)
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Symptomatická infekce SARS-CoV-2; délka trvání symptomatické infekce; s COVID-19 související hospitalizace nebo návštěva pohotovosti; léčbou vyvolané závažné nežádoucí příhody

Klinická otázka 5

Měl by být používán sotrovimab k léčbě ambulantních pacientů s COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžkého onemocnění?

P	POPULACE/PACIENT	Ambulantní pacienti s mírným až středně těžkým onemocněním COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžkého onemocnění
I	INTERVENCE	Neutralizující protilátka sotrovimab
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Mortalita; hospitalizace (déle než 24 hodin z jakékoliv příčiny), progresu do těžkého až kritického onemocnění, závažné nežádoucí účinky

Klinická otázka 6

Měl by být používán bamlanivimab plus etesevimab k léčbě ambulantních pacientů s onemocněním COVID-19 a s vysokým rizikem progresu do těžkého onemocnění?

P	POPULACE/PACIENT	Ambulantní pacienti s mírným až středně těžkým onemocněním COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžkého onemocnění
I	INTERVENCE	Neutralizující protilátky bamlanivimab plus etesevimab
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Mortalita; hospitalizace s onemocněním COVID-19 (déle než 24 hodin akutní péče); přetrvávající virová nálož 7. den, závažné nežádoucí účinky

Klinická otázka 7

Měl by být používán kasirivimab plus imdevimab u seronegativních pacientů hospitalizovaných se středně těžkým až kritickým COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Seronegativní pacienti hospitalizovaní se středně těžkým až kritickým COVID-19
I	INTERVENCE	Kasirivimab plus imdevimab
C	KOMPARACE	Standardní péče

O	VÝSTUPY	Celková úmrtnost; invazivní umělá plicní ventilace; propuštění z nemocnice
----------	----------------	--

Klinická otázka 8

Měl by být používán kasirivimab plus imdevimab u seronegativních těhotných nebo kojících žen hospitalizovaných pro středně těžký až kritický COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Seronegativní těhotné nebo kojící ženy hospitalizované pro těžký až kritický COVID-19
I	INTERVENCE	Kasirivimab plus imdevimab (REGEN-COV)
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Celková úmrtnost do 28 dnů od zahájení léčby; invazivní umělá plicní ventilace do 28 dnů od zahájení léčby; propuštění z nemocnice do 28 dnů od zahájení léčby; celková úmrtnost do 28 dnů od zahájení léčby; invazivní umělá plicní ventilace do 28 dnů od zahájení léčby; propuštění z nemocnice

Klinická otázka 9

Měl by být používán kasirivimab plus imdevimab u seropozitivních pacientů hospitalizovaných se středně těžkým až kritickým COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Seropozitivní pacienti hospitalizovaní se středně těžkým až kritickým COVID-19
I	INTERVENCE	Kasirivimab plus imdevimab
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Celková úmrtnost; invazivní umělá plicní ventilace; propuštění z nemocnice

Klinická otázka 10

Měl by být používán kasirivimab plus imdevimab u seropozitivních těhotných nebo kojících žen hospitalizovaných pro středně těžký až kritický COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Seropozitivní těhotné nebo kojící ženy hospitalizované se středně těžkým až kritickým COVID-19
I	INTERVENCE	Kasirivimab plus imdevimab (REGEN-COV)
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Celková úmrtnost do 28 dnů od zahájení léčby; invazivní umělá plicní ventilace do 28 dnů od zahájení léčby; propuštění z nemocnice do 28 dnů od zahájení léčby; celková úmrtnost do 28 dnů od zahájení léčby; invazivní umělá plicní ventilace do 28 dnů od zahájení léčby; propuštění z nemocnice

Klinická otázka 11

Měl by být používán regdanvimab k léčbě onemocnění COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s COVID-19
I	INTERVENCE	Regdanvimab
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Symptomatická infekce SARS-CoV-2; délka trvání symptomatické infekce; s COVID-19 související hospitalizace nebo návštěva pohotovosti; léčbou vyvolané závažné nežádoucí příhody

Klinická otázka 12

Měl by být používán inhalační budesonid u dospělých s COVID-19, kteří nevyžadují léčbu kyslíkem a mají jeden nebo více rizikových faktorů pro progresi onemocnění?

P	POPULACE/PACIENT	Dospělí se symptomatickým COVID-19, kteří nepotřebují kyslík a mají jeden nebo více rizikových faktorů pro progresi onemocnění
I	INTERVENCE	Inhalační budesonid
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Celková úmrtnost; závažné nežádoucí příhody; invazivní umělá plicní ventilace nebo úmrtí; gastrointestinální krvácení; superinfekce; hyperglykémie; neuromuskulární slabost; neuropsychiatrické účinky

Klinická otázka 13

Měl by být používán dexamethason (nebo jiné kortikosteroidy) u dospělých s COVID-19, kteří nepotřebují léčbu kyslíkem?

P	POPULACE/PACIENT	Dospělí s COVID-19, kteří nepotřebují kyslík
I	INTERVENCE	Dexamethason (nebo jiné kortikosteroidy)
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Celková úmrtnost; závažné nežádoucí příhody; invazivní umělá plicní ventilace nebo úmrtí; gastrointestinální krvácení; superinfekce; hyperglykémie; neuromuskulární slabost; neuropsychiatrické účinky

Klinická otázka 14

Měl by být používán dexamethason u těhotných nebo kojících žen s COVID-19, které nevyžadují léčbu kyslíkem?

P	POPULACE/PACIENT	Těhotné nebo kojící ženy s COVID-19, které nepotřebují kyslík
I	INTERVENCE	Dexamethason 6 mg denně intravenózně, nebo perorálně po dobu maximálně 10 dnů
C	KOMPARACE	Standardní péče

O	VÝSTUPY	Celková úmrtnost; závažné nežádoucí příhody; invazivní umělá plicní ventilace nebo úmrtí; gastrointestinální krvácení; superinfekce; hyperglykémie; neuromuskulární slabost; neuropsychiatrické účinky
----------	----------------	--

Klinická otázka 15

Měl by být používán dexamethason u dospělých s onemocněním COVID-19, kteří dostávají kyslík (včetně pacientů na umělé plicní ventilaci)?

P	POPULACE/PACIENT	Dospělí s COVID-19, kteří dostávají kyslík (včetně pacientů na umělé plicní ventilaci)
I	INTERVENCE	Dexamethason 6 mg denně intravenózně, nebo perorálně po dobu maximálně 10 dnů (nebo přijatelný alternativní režim)
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Celková úmrtnost; invazivní umělá plicní ventilace; propuštění z nemocnice

Klinická otázka 16

Měl by být používán remdesivir u dospělých hospitalizovaných se středně těžkým až těžkým onemocněním COVID-19, kteří nevyžadují umělou plicní ventilaci?

P	POPULACE/PACIENT	Dospělí, kteří jsou hospitalizováni se středně těžkým až těžkým COVID-19, kteří nevyžadují umělou plicní ventilaci
I	INTERVENCE	Remdesivir
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Celková úmrtnost; invazivní umělá plicní ventilace; propuštění z nemocnice

Klinická otázka 17

Měla by být používána kombinace baricitinib s remdesivirem u hospitalizovaných pacientů s těžkým COVID-19, kteří pro kontraindikace nemohou dostat kortikoidní léčbu?

P	POPULACE/PACIENT	Hospitalizovaní pacienti s těžkým COVID-19, kteří pro kontraindikace nemohou dostat kortikoidní léčbu
I	INTERVENCE	Kombinace baricitinib s remdesivirem
C	KOMPARACE	Samotný remdesivir
O	VÝSTUPY	Úmrtnost; hospitalizace vyžadující doplňkovou neinvazivní ventilaci nebo příjem vysoko-průtokového kyslíku; potřeba neinvazivní ventilace nebo HFNO, invazivní umělé plicní ventilace nebo ECMO; nové použití umělé plicní ventilace nebo ECMO; závažné nežádoucí příhody

Klinická otázka 18

Měl by být používán remdesivir u dospělých hospitalizovaných pacientů COVID-19 s potřebou umělé plicní ventilace?

P	POPULACE/PACIENT	Dospělí hospitalizovaní pacienti se středně těžkým až těžkým COVID-19, pacienti s COVID-19 s potřebou umělé plicní ventilace
I	INTERVENCE	Remdesivir
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Celková úmrtnost; respirační selhání nebo ARDS; invazivní umělá plicní ventilace nebo ECMO; pacienti vyžadující ventilaci; klinické zotavení; septický šok; závažné nežádoucí příhody; nežádoucí příhody; ukončení léčby z důvodu nežádoucích příhod během léčby; propuštění z nemocnice; doba do zotavení; doba do zlepšení

Klinická otázka 19

Měly by být používány inhibitory IL-6 (tocilizumab nebo sarilumab) u pacientů s těžkým nebo kritickým onemocněním COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s těžkým nebo kritickým onemocněním COVID-19
I	INTERVENCE	Inhibitory IL-6 (tocilizumab or sarilumab)
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtnost; umělá plicní ventilace; nežádoucí příhody vedoucí k ukončení léčby; bakteriální infekce; doba trvání umělé plicní ventilace; doba hospitalizace

Klinická otázka 20

Měl by být používán baricitinib u hospitalizovaných dospělých s těžkým onemocněním COVID-19 a zvýšenými zánětlivými parametry?

P	POPULACE/PACIENT	Hospitalizovaní dospělí s těžkým onemocněním COVID-19 a zvýšenými zánětlivými parametry, kteří však nevyžadují umělou plicní ventilaci
I	INTERVENCE	Baricitinib
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtnost; dny bez umělé plicní ventilace; závažné nežádoucí příhody; dny hospitalizace

Klinická otázka 21

Měl by být používán tofacitinib u hospitalizovaných dospělých s těžkým onemocněním COVID-19, kteří nejsou na neinvazivní plicní ventilaci nebo umělé plicní ventilaci?

P	POPULACE/PACIENT	Hospitalizovaní dospělí s těžkým onemocněním COVID-19, kteří nejsou na neinvazivní plicní ventilaci nebo umělé plicní ventilaci
I	INTERVENCE	Tofacitinib
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; přechod na umělou plicní ventilaci nebo ECMO; závažné nežádoucí příhody

Klinická otázka 22

Měl by být používán baricitinib u hospitalizovaných dospělých s COVID-19, kteří vyžadují léčbu kyslíkem či léčbu kyslíkem s vysokým průtokem (HFNO) a/nebo neinvazivní plicní ventilaci?

P	POPULACE/PACIENT	Hospitalizovaných dospělí s COVID-19, kteří vyžadují podpůrnou léčbu kyslíkem či léčbu kyslíkem s vysokým průtokem (HFNO) a/nebo neinvazivní plicní ventilaci
I	INTERVENCE	Baricitinib
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtnost ze všech příčin do 28 dnů od zahájení léčby; invazivní umělá plicní ventilace nebo ECMO; neinvazivní ventilace nebo HFNO; závažné nežádoucí příhody; nežádoucí příhody; ukončení léčby z důvodu nežádoucích příhod; klinické zotavení; doba hospitalizace; doba do zotavení

Klinická otázka 23

Měl by být používán imunoglobulin k léčbě onemocnění COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s COVID-19
I	INTERVENCE	Imunoglobulin
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; přechod na umělou plicní ventilaci nebo ECMO; závažné nežádoucí příhody

Klinická otázka 24

Měl by být používán imunoglobulin plus methylprednisolon k léčbě onemocnění COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s COVID-19
I	INTERVENCE	Imunoglobulin plus methylprednisolon
C	KOMPARACE	Standardní péče

O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; přechod na umělou plicní ventilaci nebo ECMO; závažné nežádoucí příhody
----------	----------------	--

Klinická otázka 25

Měla by být anakinra používána k léčbě onemocnění COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s COVID-19
I	INTERVENCE	Anakinra
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; přechod na umělou plicní ventilaci nebo ECMO; závažné nežádoucí příhody

Klinická otázka 26

Měl by být favipiravir používán k léčbě onemocnění COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s COVID-19
I	INTERVENCE	Favipiravir
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; přechod na umělou plicní ventilaci nebo ECMO; závažné nežádoucí příhody

Klinická otázka 27

Měl by být ivermektin používán k léčbě onemocnění COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s COVID-19
I	INTERVENCE	Ivermektin
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; přechod na umělou plicní ventilaci nebo ECMO; závažné nežádoucí příhody

Klinická otázka 28

Měl by být ivermektin plus doxycyklin používán k léčbě onemocnění COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s COVID-19
I	INTERVENCE	Ivermektin plus doxycyklin
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; přechod na umělou plicní ventilaci nebo ECMO; závažné nežádoucí příhody

Klinická otázka 29

Měly by se analogy vitamínu D (kalcifediol/cholekalCIFEROL) používat k léčbě onemocnění COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s COVID-19
I	INTERVENCE	Analogy vitamínu D (kalcifediol/cholekalCIFEROL)
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; přechod na umělou plicní ventilaci nebo ECMO; závažné nežádoucí příhody

Klinická otázka 30

Měl by být používán zinek k léčbě onemocnění COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s COVID-19
I	INTERVENCE	Zinek
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; přechod na umělou plicní ventilaci nebo ECMO; závažné nežádoucí příhody

Klinická otázka 31

Měl by být používán N-acetylcystein k léčbě onemocnění COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s COVID-19
I	INTERVENCE	N-acetylcystein
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; přechod na umělou plicní ventilaci nebo ECMO; závažné nežádoucí příhody

Klinická otázka 32

Měl by být používán vitamin C k léčbě onemocnění COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s COVID-19
I	INTERVENCE	Vitamin C
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; přechod na umělou plicní ventilaci nebo ECMO; závažné nežádoucí příhody

Klinická otázka 33

Měl by být používán kolchicin k léčbě onemocnění COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s COVID-19
I	INTERVENCE	Kolchicin
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; přechod na umělou plicní ventilaci nebo ECMO; závažné nežádoucí příhody

Klinická otázka 34

Měla by být používána kyselina acetylsalicylová k léčbě onemocnění COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s COVID-19
I	INTERVENCE	Kyselina acetylsalicylová
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; přechod na umělou plicní ventilaci nebo ECMO; závažné nežádoucí příhody

Klinická otázka 35

Měl by být používán hydroxychlorochin k léčbě onemocnění COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s COVID-19
I	INTERVENCE	Hydroxychlorochin
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; přechod na umělou plicní ventilaci nebo ECMO; závažné nežádoucí příhody

Klinická otázka 36

Měla by být rekonvalescentní plazma používána k léčbě onemocnění COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s COVID-19
I	INTERVENCE	Rekonvalescentní plazma
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; přechod na umělou plicní ventilaci nebo ECMO; závažné nežádoucí příhody

Klinická otázka 37

Měl by být používán lopinavir/ritonavir k léčbě onemocnění COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s COVID-19
I	INTERVENCE	Lopinavir/ritonavir
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtnost; umělá plicní ventilace; virová clearance; akutní poškození ledvin; průjem; nevolnost/zvracení; doba do klinického zlepšení; doba hospitalizace

Klinická otázka 38

Měla by být používána kombinace hydroxychlorochin s azitromycinem u hospitalizovaných pacientů s onemocněním COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Hospitalizovaní pacienti s COVID-19
I	INTERVENCE	Kombinace hydroxychlorochin s azithromycinem
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Mortalita; klinický stav; virologické selhání; prodloužení QT intervalu; prodloužení QT intervalu; závažné nežádoucí příhody

Klinická otázka 39

Měla by být používána rutinní profylaxe žilního tromboembolismu u hospitalizovaných pacientů s onemocněním COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti hospitalizovaní s COVID-19
I	INTERVENCE	Rutinní používání profylaxe žilního tromboembolismu
C	KOMPARACE	Bez profylaxe žilního tromboembolismu
O	VÝSTUPY	Úmrtnost ze všech příčin; plicní embolie; hluboká žilní trombóza horní končetiny; žilní tromboembolie; závažné krvácení; multiorgánové selhání; ischemická cévní mozková příhoda (závažná); intrakraniální krvácení; invazivní ventilace; amputace končetiny; hospitalizace na JIP; infarkt myokardu s elevací ST

Klinická otázka 40

Měla by být používána antikoagulace ve střední nebo terapeutické dávce u pacientů s akutním onemocněním COVID-19 bez potvrzeného nebo suspektního žilního tromboembolismu?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s akutním onemocněním COVID-19 bez potvrzeného nebo suspektního žilního tromboembolismu
I	INTERVENCE	DOACs, LMWH, nefrakcionovaný heparin, fondaparinux, argatroban, nebo bivalirudin ve střední nebo terapeutické dávce

C	KOMPARACE	Profylaktická dávka
O	VÝSTUPY	Úmrtnost ze všech příčin; plicní embolie; hluboká žilní trombóza horní končetiny; žilní tromboembolie; závažné krvácení; multiorgánové selhání; ischemická cévní mozková příhoda (závažná) (jakákoli doba sledování, hodnoceno jako jakákoliv ischemická cévní mozková příhoda); intrakraniální krvácení; invazivní ventilace; amputace končetiny; hospitalizace na JIP; infarkt myokardu s elevací ST

Klinická otázka 41

Měla by být používána antikoagulace ve střední nebo terapeutické dávce u kriticky nemocných pacientů s onemocněním COVID-19 bez potvrzeného nebo suspektního žilního tromboembolismu?

P	POPULACE/PACIENT	Kriticky nemocní pacienti s COVID-19 bez potvrzeného nebo suspektního žilního tromboembolismu
I	INTERVENCE	DOACs, LMWH, nefrakcionovaný heparin, Fondaparinux, Argatroban nebo Bivalirudin ve střední nebo terapeutické dávce
C	KOMPARACE	Profylaktická dávka
O	VÝSTUPY	Úmrtnost ze všech příčin; plicní embolie; hluboká žilní trombóza horní končetiny; žilní tromboembolie; závažné krvácení; multiorgánové selhání; ischemická cévní mozková příhoda (závažná) (jakákoli doba sledování, hodnoceno jako jakákoliv ischemická cévní mozková příhoda); intrakraniální krvácení; invazivní ventilace; amputace končetiny; hospitalizace na JIP; infarkt myokardu s elevací ST

Klinická otázka 42

Měla by být používána neinvazivní plicní ventilace u pacientů s hypoxemií spojenou s COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s hypoxemií spojenou s COVID-19
I	INTERVENCE	Neinvazivní plicní ventilace (helma nebo obličejová maska)
C	KOMPARACE	Podpůrná léčba kyslíkem, léčba kyslíkem s vysokým průtokem (HFNO)
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; přechod na umělou plicní ventilaci nebo ECMO; závažné nežádoucí příhody

Klinická otázka 43

Měla by být používána neinvazivní plicní ventilace u pacientů s hypoxemií spojenou s COVID-19 na odděleních urgentního příjmu nebo jejich ekvivalentech nebo v průběhu transportu během mezinemocničního přesunu?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s hypoxemií spojenou s COVID-19 na odděleních urgentního příjmu nebo jejich ekvivalentech nebo v průběhu transportu během mezinemocničního přesunu
I	INTERVENCE	Neinvazivní plicní ventilace
C	KOMPARACE	Podpůrná léčba kyslíkem, léčba kyslíkem s vysokým průtokem (HFNO)

O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; přechod na umělou plicní ventilaci nebo ECMO; závažné nežádoucí příhody
----------	----------------	--

Klinická otázka 44

Mělo by být používáno polohování do pronační polohy u spolupracujících těžce nemocných pacientů hospitalizovaných s COVID-19, kteří vyžadují léčbu kyslíkem (včetně léčby kyslíkem s vysokým průtokem, HFNO) nebo neinvazivní plicní ventilaci?

P	POPULACE/PACIENT	Spolupracující těžce nemocní pacienti hospitalizovaní s COVID-19, kteří vyžadují léčbu kyslíkem (včetně léčby kyslíkem s vysokým průtokem, HFNO) nebo neinvazivní plicní ventilaci
I	INTERVENCE	Polohování do pronační polohy se standardem péče Polohování do pronační polohy v bdělém stavu plus běžná péče
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtnost; potřeba intubace; nežádoucí účinky (bolest nebo diskomfort)

Klinická otázka 45

Měla by být používána videolaryngoskopie u novorozenců, dětí a dospívajících s COVID-19, kteří podstupují tracheální intubaci?

P	POPULACE/PACIENT	Novorozenci, děti a dospívající s COVID-19, kteří podstupují tracheální intubaci
I	INTERVENCE	Videolaryngoskopie
C	KOMPARACE	Přímá laryngoskopie
O	VÝSTUPY	Úspěšnost intubace na první pokus; esofageální intubace; vzdálenost intubujícího v cm; čas potřebný k intubaci

Klinická otázka 46

Měla by být prováděna tracheální intubace pacientů se syndromem akutní dechové tísně (ARDS) a COVID-19 vycvičeným a zkušeným pracovníkem za použití opatření proti šíření nákazy SARS-CoV-2 vzduchem?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti se syndromem akutní dechové tísně (ARDS) a COVID-19, kteří potřebují intubaci a umělou plicní ventilaci
I	INTERVENCE	Tracheální intubace prováděna vycvičeným a zkušeným pracovníkem za použití opatření proti šíření nákazy SARS-CoV-2 vzduchem
C	KOMPARACE	Jakýkoliv pracovník bez specifikace
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; závažné nežádoucí příhody

Klinická otázka 47

Měly by být používány uzavřené odsávací systémy u pacientů se syndromem akutní dechové tísně (ARDS) a COVID-19 v situacích nutnosti rozpojení dýchacího okruhu?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti se syndromem akutní dechové tísně (ARDS) a COVID-19 na umělé plicní ventilaci v situacích nutnosti rozpojení dýchacího okruhu
I	INTERVENCE	Uzavřený odsávací systém
C	KOMPARACE	Alternativy
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; závažné nežádoucí příhody

Klinická otázka 48

Měla by být používána umělá plicní ventilace s nižšími dechovými objemy a nižšími inspiračními tlaky u pacientů s COVID-19 na umělé plicní ventilaci se syndromem akutní dechové tísně (ARDS)?

P	POPULACE/PACIENT	Dospělí na umělé plicní ventilaci a pediatričtí pacienti s ARDS
I	INTERVENCE	Umělá plicní ventilace s nižšími dechovými objemy (4–8 ml/kg predikované tělesné hmotnosti – predicted body weight [PBW]) a nižšími inspiračními tlaky (plató tlak < 30 cm H ₂ O).
C	KOMPARACE	Standardní postup
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; závažné nežádoucí příhody

Klinická otázka 49

Měly by být cílové plató tlaky < 30 cm H₂O u pacientů s COVID-19 a syndromem akutní dechové tísně (ARDS) na umělé plicní ventilaci?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s COVID-19 a syndromem akutní dechové tísně (ARDS) na umělé plicní ventilaci
I	INTERVENCE	Cílové plató tlaky < 30 cm H ₂ O
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; závažné nežádoucí příhody

Klinická otázka 50

Mělo by být testováno použití vyšších hodnot pozitivního endexpiračního přetlaku (PEEP) u pacientů s COVID-19 na umělé plicní ventilaci se středním a těžkým syndromem akutní dechové tísně (ARDS)?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s COVID-19 na umělé plicní ventilaci se středním a těžkým syndromem akutní dechové tísně (ARDS)
I	INTERVENCE	Testování použití vyšších hodnot pozitivního endexpiračního přetlaku (PEEP)
C	KOMPARACE	Použití nižších hodnot PEEP

O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; závažné nežádoucí příhody
----------	----------------	--

Klinická otázka 51

Měly by být používány tzv. otevírací manévry nebo jiné tzv. rescue postupy u dospělých s COVID-19 na umělé plicní ventilaci s těžkým syndromem akutní dechové tísně (ARDS) a hypoxemií navzdory optimalizované ventilaci?

P	POPULACE/PACIENT	Dospělí s COVID-19 na umělé plicní ventilaci s těžkým syndromem akutní dechové tísně (ARDS) a hypoxemií navzdory optimalizované ventilaci
I	INTERVENCE	Tzv. otevírací manévry
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; závažné nežádoucí příhody

Klinická otázka 52

Měla by být u pacientů na umělé plicní ventilaci s COVID-19 použita metoda postupného navyšování pozitivního endexpiračního přetlaku (PEEP)?

P	POPULACE/PACIENT	Dospělí pacienti na umělé plicní ventilaci s COVID-19 a těžkým syndromem akutní dechové tísně (ARDS) a hypoxemií navzdory optimalizované ventilaci, u kterých jsou při využití dalších tzv. rescue postupů použity tzv. otevírací manévry
I	INTERVENCE	Metoda postupného navyšování pozitivního endexpiračního přetlaku (PEEP)
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; závažné nežádoucí příhody

Klinická otázka 53

Měla by být u dospělých pacientů s COVID-19 na umělé plicní ventilaci použita pronační poloha?

P	POPULACE/PACIENT	Dospělí pacienti s COVID-19 na umělé plicní ventilaci s těžkým syndromem akutní dechové tísně (ARDS) ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mmHg}$)
I	INTERVENCE	Zavedení pronační polohy
C	KOMPARACE	Ventilace v supinační poloze
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; závažné nežádoucí příhody

Klinická otázka 54

Měla by být používána kontinuální infuze svalových relaxancií u dospělých s COVID-19 na umělé plicní ventilaci se středně těžkým až těžkým syndromem akutní dechové tísně (ARDS)?

P	POPULACE/PACIENT	Dospělí s COVID-19 na umělé plicní ventilaci s přetrvávající ventilační dyssynchronií, potřebou trvalé hluboké sedace, pronační ventilace nebo přetrvávajícími vysokými platy tlaky
I	INTERVENCE	Kontinuální infuze svalových relaxancií
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; závažné nežádoucí příhody

Klinická otázka 55

Měl by být proveden časný překlad do center mimotělní membránové oxygenace (ECMO) u pacientů s COVID-19 na umělé plicní ventilaci s rozvíjejícím se refrakterním respiračním selháním?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s COVID-19 na umělé plicní ventilaci s rozvíjejícím se refrakterním respiračním selháním (navzdory optimalizované ventilaci včetně pronace a nervosvalové blokády)
I	INTERVENCE	Mimotělní membránová oxygenace (ECMO)
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; závažné nežádoucí příhody

Klinická otázka 56

Měli by být pacienti přeloženi do center mimotělní membránové oxygenace (ECMO)?

P	POPULACE/PACIENT	Nemocní s COVID-19 (dospělá i dětská populace) se syndromem akutní dechové tísně (ARDS), kteří mají navzdory protektivní plicní ventilaci refrakterní hypoxemii (tj. pacienti s poměrem parciálního tlaku kyslíku v arteriální krvi $[PaO_2]$ k inspirační frakci kyslíku $[FiO_2] < 50$ mmHg déle než 3 h a $PaO_2/FiO_2 < 80$ mmHg déle než 6 h)
I	INTERVENCE	Mimotělní membránová oxygenace (ECMO)
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; závažné nežádoucí příhody

Klinická otázka 57

Měl by být omezen běžný standard intenzivní péče v kontextu vyčerpání vzácných zdrojů během pandemie COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Pacient v intenzivní péči
C	KONCEPT	Omezení běžného standardu intenzivní péče
C	KONTEXT	Vyčerpání vzácných zdrojů během pandemie COVID-19

Klinická otázka 58

Kteří pacienti mají být upřednostněni pro alokaci vzácných zdrojů v kontextu pandemie COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Pacient v intenzivní péči
C	KONCEPT	Alokace vzácných zdrojů mezi konkrétní pacienty
C	KONTEXT	Vyčerpání vzácných zdrojů během pandemie COVID-19

Klinická otázka 59

Jaký má být rozsah intenzivní péče v kontextu vyčerpání vzácných zdrojů během pandemie COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Pacient v intenzivní péči
C	KONCEPT	Rozsah intenzivní péče
C	KONTEXT	Vyčerpání vzácných zdrojů během pandemie COVID-19

Klinická otázka 60

Jakým způsobem probíhá rozhodnutí o přijetí pacienta do intenzivní péče v kontextu nedostatku zdrojů během pandemie COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Pacient v intenzivní péči
C	KONCEPT	Rozhodnutí o přijetí pacienta do intenzivní péče
C	KONTEXT	Vyčerpání vzácných zdrojů během pandemie COVID-19

Klinická otázka 61

Jakým způsobem mají být zaznamenány důvody pro nepřijetí pacienta do intenzivní péče nebo její ukončení v kontextu nedostatku zdrojů během pandemie COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Pacient v intenzivní péči
C	KONCEPT	Zaznamenání důvodů pro nepřijetí do intenzivní péče nebo její ukončení
C	KONTEXT	Vyčerpání vzácných zdrojů během pandemie COVID-19

Klinická otázka 62

Je přípustné ukončit indikovanou léčbu u pacienta s cílem získání zdroje pro pacienta s příznivější diagnózou v kontextu nedostatku vzácných zdrojů během pandemie COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Pacient v intenzivní péči
C	KONCEPT	Ukončení indikované léčby s cílem získání zdroje pro pacienta s příznivější diagnózou
C	KONTEXT	Vyčerpání vzácných zdrojů během pandemie COVID-19

Klinická otázka 63

Je přípustné preferovat pacienty indikované do intenzivní péče, kteří nemají COVID-19 oproti pacientům se shodnou potřebou intenzivní péče, kteří mají COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Pacient COVID-19 v intenzivní péči
C	KONCEPT	Preferování péče o pacienty bez COVID-19 oproti pacientům s COVID-19
C	KONTEXT	Vyčerpání vzácných zdrojů během pandemie COVID-19

Klinická otázka 64

Měl by být používán dexamethason u dětí nebo dospívajících s akutním COVID-19, kteří nevyžadují léčbu kyslíkem?

P	POPULACE/PACIENT	Děti nebo dospívající s akutním onemocněním COVID-19, kteří nevyžadují léčbu kyslíkem
I	INTERVENCE	Denní podávání intravenózního nebo perorálního dexamethasonu po dobu maximálně 10 dní (nebo přijatelný alternativní režim)
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Celková úmrtnost; závažné nežádoucí příhody; invazivní umělá plicní ventilace nebo úmrtí; celková úmrtnost; gastrointestinální krvácení; superinfekce; hyperglykémie; neuromuskulární slabost; neuropsychiatrické účinky

Klinická otázka 65

Měl by být používán dexamethason u dětí a dospívajících s akutním onemocněním COVID-19, kteří vyžadují léčbu kyslíkem?

P	POPULACE/PACIENT	Děti a dospívající s akutním onemocněním COVID-19, kteří vyžadují léčbu kyslíkem (včetně pacientů na umělé plicní ventilaci)
I	INTERVENCE	Denní podávání intravenózního nebo perorálního dexamethasonu po dobu maximálně 10 dní (nebo přijatelný alternativní režim)
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Celková úmrtnost; závažné nežádoucí příhody; invazivní umělá plicní ventilace nebo úmrtí; celková úmrtnost; gastrointestinální krvácení; superinfekce; hyperglykémie; neuromuskulární slabost; neuropsychiatrické účinky

Klinická otázka 66

Měl by být používán inhalační budesonid u dětí a dospívajících se symptomatickým onemocněním COVID-19, kteří nevyžadují léčbu kyslíkem a kteří mají jeden nebo více rizikových faktorů pro progresi onemocnění?

P	POPULACE/PACIENT	Děti a dospívající se symptomatickým onemocněním COVID-19, kteří nevyžadují léčbu kyslíkem a kteří mají jeden nebo více rizikových faktorů pro progresi onemocnění
I	INTERVENTCE	Inhalační budesonid
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Celková úmrtnost; závažné nežádoucí příhody; invazivní umělá plicní ventilace nebo úmrtí; celková úmrtnost; gastrointestinální krvácení; superinfekce; hyperglykémie; neuromuskulární slabost; neuropsychiatrické účinky

Klinická otázka 67

Měl by být používán remdesivir u dětí a dospívajících s onemocněním COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Děti a dospívající s COVID-19
I	INTERVENTCE	Remdesivir
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtnost; respirační selhání nebo ARDS; invazivní umělá plicní ventilace nebo ECMO; pacienti vyžadující ventilaci; klinické zotavení; septický šok, závažné nežádoucí příhody, nežádoucí příhody, ukončení léčby z důvodu nežádoucích příhod během léčby; propuštění z nemocnice; doba do zotavení; doba do zlepšení

Klinická otázka 68

Měl by být používán tocilizumab u dětí a dospívajících s onemocněním COVID-19, kteří vyžadují léčbu kyslíkem?

P	POPULACE/PACIENT	Děti a dospívající, kteří vyžadují léčbu kyslíkem
I	INTERVENTCE	Tocilizumab
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtnost; invazivní umělá plicní ventilace; respirační selhání nebo ARDS; závažné nežádoucí příhody; nežádoucí příhody; septický šok; přijetí na jednotku intenzivní péče; propuštění z nemocnice; klinické zotavení; klinické zlepšení; klinická progres; doba do zhoršení stavu; doba trvání umělé plicní ventilace; doba do zlepšení stavu; doba hospitalizace

Klinická otázka 69

Měl být používán sotrovimab u dětí a dospívajících s onemocněním COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Děti a dospívající do 12 let s onemocněním COVID-19 a bez vysoce rizikových faktorů pro horší průběh onemocnění
I	INTERVENCE	Sotrovimab
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Hospitalizace nebo úmrtí; úmrtnost; přijetí na jednotku intenzivní péče; invazivní umělá plicní ventilace; neinvazivní ventilace/HFNO; nežádoucí příhody; závažné nežádoucí příhody

Klinická otázka 70

Měl by být používán sotrovimab u dětí a dospívajících s lehkým průběhem onemocnění COVID-19 a vysokým rizikem progresse onemocnění?

P	POPULACE/PACIENT	Děti a dospívající ve věku 12 let a starších a vážící alespoň 40 kg, kteří nepotřebují léčbu kyslíkem a u kterých je vysoké riziko progresse onemocnění
I	INTERVENCE	Sotrovimab
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Hospitalizace nebo úmrtí; úmrtnost; přijetí na jednotku intenzivní péče; invazivní umělá plicní ventilace; neinvazivní ventilace/HFNO; nežádoucí příhody; závažné nežádoucí příhody

Klinická otázka 71

Měl by být používán sarilumab u dětí a dospívajících s COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Děti a dospívající s COVID-19
I	INTERVENCE	Sarilumab
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Hospitalizace nebo úmrtí; úmrtnost; hospitalizace; přijetí na jednotku intenzivní péče; invazivní umělá plicní ventilace; neinvazivní ventilace/HFNO; nežádoucí příhody; závažné nežádoucí příhody

Klinická otázka 72

Měl by být používán kasirivimab plus imdevimab u seropozitivních dětí a dospívajících hospitalizovaných se středně těžkým až kritickým průběhem onemocnění COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Seropozitivní děti a dospívající hospitalizovaní se středně těžkým až kritickým průběhem onemocnění COVID-19
I	INTERVENCE	Kasirivimab plus imdevimab (REGEN-COV)
C	KOMPARACE	Standardní péče

O	VÝSTUPY	Symptomatická infekce SARS-CoV-2; délka trvání symptomatické infekce; léčbou vyvolané závažné nežádoucí příhody
----------	----------------	---

Klinická otázka 73

Měl by být používán kasirivimab plus imdevimab u dětí do 12 let bez rizikových faktorů pro progresi onemocnění, které mají mírný, nebo asymptomatický průběh onemocnění COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Děti do 12 let bez rizikových faktorů pro progresi onemocnění, které mají mírný, nebo asymptomatický průběh onemocnění COVID-19
I	INTERVENCE	Kasirivimab plus imdevimab (REGEN-COV)
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Symptomatická infekce SARS-CoV-2; délka trvání symptomatické infekce; s COVID-19 související hospitalizace nebo návštěva pohotovosti; léčbou vyvolané závažné nežádoucí příhody

Klinická otázka 74

Měl by být používán kasirivimab plus imdevimab u seronegativních dětí a dospívajících ve věku od 12 let se středně těžkým až kritickým průběhem onemocnění COVID-19, u kterých je vysoké riziko progresu onemocnění?

P	POPULACE/PACIENT	Seronegativní děti a dospívající ve věku od 12 let a vážící alespoň 40 kg se středně těžkým až kritickým průběhem COVID-19, u kterých je navíc vysoké riziko progresu onemocnění
I	INTERVENCE	Kasirivimab plus imdevimab (REGEN-COV)
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Symptomatická infekce SARS-CoV-2; délka trvání symptomatické infekce; s COVID-19 související hospitalizace nebo návštěva pohotovosti; léčbou vyvolané závažné nežádoucí příhody

Klinická otázka 75

Měl by být používán baricitinib u dětí a dospívajících s onemocněním COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Děti a dospívající s COVID-19
I	INTERVENCE	Baricitinib
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtnost; umělá plicní ventilace nebo ECMO; neinvazivní ventilace nebo HFNO; závažné nežádoucí příhody; nežádoucí příhody; ukončení léčby z důvodu nežádoucích příhod; klinické zotavení; doba hospitalizace; doba do zotavení

Klinická otázka 76

Měla by být péče o pacienty se suspektním nebo potvrzeným multisystémovým zánětlivým syndromem u dětí a mladistvých koordinována multidisciplinárním týmem?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti se suspektním nebo potvrzeným multisystémovým zánětlivým syndromem u dětí a mladistvých (MIS-C, PIMS-TS)
C	KONCEPT	Koordinace péče multidisciplinárním týmem
C	KONTEXT	Péče o pacienty s PIMS-TS

Klinická otázka 77

Měly by být používány intravenózní imunoglobuliny v kombinaci s methylprednisolonem u dětí a dospívajících, kteří splňují kritéria multisystémového zánětlivého syndromu dětí a mladistvých (MIS-C, PIMS-TS)?

P	POPULACE/PACIENT	Děti a dospívající, kteří splňují kritéria multisystémového zánětlivého syndromu
I	INTERVENCE	Intravenózní imunoglobuliny (v dávce 2 g/kg) v kombinaci s methylprednisolonem
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; přechod na umělou plicní ventilaci nebo ECMO; závažné nežádoucí příhody

Klinická otázka 78

Měla by být používána doplňková imunomodulační terapie u dětí a dospívajících s multisystémovým zánětlivým syndromem, kteří nereagují na terapii intravenózními imunoglobuliny a kortikosteroidy?

P	POPULACE/PACIENT	Děti a dospívající s multisystémovým zánětlivým syndromem (MIS-C, PIMS-TS), kteří nereagují na terapii intravenózními imunoglobuliny a kortikosteroidy
I	INTERVENCE	Imunomodulační terapie (anti IL-1, anti IL-6, nebo anti-TNF)
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtnost; dny bez umělé plicní ventilace; závažné nežádoucí příhody; dny hospitalizace

Klinická otázka 79

Měla by být používána nízko-dávkovaná kyselina acetylsalicylová u dětí léčených pro multisystémový zánětlivý syndrom dětí a mladistvých (MIS-C, PIMS-TS) intravenózními imunoglobuliny a jinými léky?

P	POPULACE/PACIENT	Děti léčené pro multisystémový zánětlivý syndrom u dětí a mladistvých (MIS-C, PIMS-TS) intravenózními imunoglobuliny a jinými léky
C	KONCEPT	Nízko-dávkovaná kyselina acetylsalicylová
C	KONTEXT	Péče o pacienty s PIMS-TS

Klinická otázka 80

Měly by být používány kortikosteroidy (bez ohledu na potřebu léčby kyslíkem) u dětí a dospívajících s diagnostikovaným multisystémovým zánětlivým syndromem?

P	POPULACE/PACIENT	Děti a dospívající s diagnostikovaným multisystémovým zánětlivým syndromem (MIS-C, PIMS-TS)
I	INTERVENCE	Kortikosteroidy (bez ohledu na potřebu léčby kyslíkem)
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Celková úmrtnost; závažné nežádoucí příhody; invazivní umělá plicní ventilace nebo úmrtí; celková úmrtnost; invazivní umělá plicní ventilace nebo úmrtí; gastrointestinální krvácení; superinfekce; hyperglykémie; neuromuskulární slabost; neuropsychiatrické účinky

Klinická otázka 81

Měla by být používána strategie s vyšší hodnotou pozitivního endexpiračního přetlaku (PEEP) u novorozenců, dětí a dospívajících s onemocněním COVID-19 na umělé plicní ventilaci se středně těžkým až těžkým syndromem akutní dechové tísně (ARDS) s atelektázou?

P	POPULACE/PACIENT	Novorozenci, děti a dospívající s COVID-19 na umělé plicní ventilaci se středně těžkým až těžkým syndromem akutní dechové tísně (ARDS) s atelektázou
C	KONCEPT	Strategie s vyšší hodnotou pozitivního endexpiračního přetlaku (PEEP)
C	KONTEXT	Péče o děti s potřebou umělé plicní ventilace

Klinická otázka 82

Měla by být používána vysokofrekvenční oscilační ventilace u novorozenců, dětí a dospívajících s těžkým onemocněním COVID-19 jako první volba umělé plicní ventilace?

P	POPULACE/PACIENT	Novorozenci, děti a dospívající s těžkým onemocněním COVID-19
C	KONCEPT	Vysokofrekvenční oscilační ventilace (HFOV) jako první volba umělé plicní ventilace
C	KONTEXT	Péče o děti s potřebou umělé plicní ventilace

Klinická otázka 83

Měla by být používána léčba kyslíkem s vysokým průtokem nebo neinvazivní plicní ventilace u novorozenců, dětí a dospívajících s hypoxemií nebo respiračním selháním asociovaným s COVID-19, u kterých není dosaženo adekvátní odpovědi na léčbu kyslíkem s nízkým průtokem?

P	POPULACE/PACIENT	Novorozenci, děti a dospívající s hypoxemií nebo respiračním selháním asociovaným s COVID-19, u kterých není dosaženo adekvátní odpovědi na léčbu kyslíkem s nízkým průtokem
C	KONCEPT	Léčba kyslíkem s vysokým průtokem (HFNO) nebo neinvazivní plicní ventilace

C	KONTEXT	Péče o děti bez adekvátní odpovědi na léčbu kyslíkem s nízkým průtokem
----------	---------	--

Klinická otázka 84

Měla by být používána pronační poloha u novorozence, děti a dospívající s COVID-19 a respiračními symptomy, kteří vyžadují neinvazivní plicní ventilaci?

P	POPULACE/PACIENT	Novorozenci, děti a dospívající s COVID-19 a respiračními symptomy, kteří vyžadují neinvazivní plicní ventilaci
C	KONCEPT	Pronační poloha
C	KONTEXT	Péče o děti bez potřeby neinvazivní plicní ventilace

Klinická otázka 85

Měla by být používána pronační poloha u novorozenců, dětí a dospívajících s COVID-19 na umělé plicní ventilaci s trvající hypoxemií přes optimalizovanou ventilaci?

P	POPULACE/PACIENT	Novorozenci, děti a dospívající s COVID-19 na umělé plicní ventilaci s trvající hypoxemií přes optimalizovanou ventilaci
C	KONCEPT	Pronační poloha
C	KONTEXT	Péče o děti na umělé plicní ventilaci

Klinická otázka 86

Měl by být podporován časný skin-to-skin kontakt po porodu a v postnatálním období u rodičů s COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Rodiče s COVID-19
C	KONCEPT	Časný skin-to-skin kontakt (kontakt kůže na kůži) po porodu a v postnatálním období
C	KONTEXT	Péče o těhotnou ženu a novorozence během porodu a těsně po něm

Vyhledávání existujících relevantních KDP

Vyhledávání existujících relevantních doporučených postupů pro tento KDP proběhlo v listopadu 2021 v „The eCOVID-19 living recommendations map and gateway to contextualisation“ (Živá mapa doporučení o COVID-19 a brána ke kontextualizaci, dále jako „mapa“, <https://covid19.recmap.org/>).

Metodika zdrojového portálu „Živá mapa doporučení COVID-19“

Mapa doporučení COVID-19 je volně přístupný portál, jehož cílem je shromažďovat a poskytovat doporučení týkající se onemocnění COVID-19 pro klinickou praxi, veřejné zdravotnictví a zdravotní politiku. Mapa je v tzv. „živém“ („living“) módu, což znamená, že je pravidelně aktualizována a doplňována jednou týdně. Jednotlivá doporučení jsou v mapě klasifikována jako doporučení (recommendations), doporučení dobré praxe (good practice statements), dodatečné pokyny (additional guidance) a doporučení pro výzkum (research recommendations). Na mapě se dne 25. 10. 2021 nacházelo celkem 3773 jednotlivých doporučení.

Klíčové body procesu vstupu doporučení na mapu jsou následující:

1. Vyhledávání existujících relevantních KDP

Denně jsou pomocí Application Process Interface (API) s předvyplněnými filtry prohledávány tyto weby a portály: World Health Organisation (WHO), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), the GIN international guideline library and registry of guidelines in development, BIGG international database of GRADE Guidelines, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), ECRI Guidelines Trust. Souběžně jsou pomocí vyhledávací strategie prohledávány databáze MEDLINE (Ovid) a Embase (Ovid).

Měsíčně je prováděno manuální prohledávání webových stránek organizací Public Health Agency of Canada (PHAC), European Centers for Disease Control and Prevention (ECDC), Canadian Task Force on Preventive Health (CTFPHC), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Centers for Disease Control and Prevention (CDC) a weby COVID-NMA, MedSci, CNKI (China Integrated Knowledge Resources System).

Při nalezení aktualizací již zveřejněných doporučení jsou tato dřívější doporučení nahrazena aktuálními verzemi.

2. Extrakce základních informací o identifikovaném dokumentu, odstranění duplicit

3. Vyřazení nerelevantních výsledků vyhledávání

Vyřazeny jsou dokumenty, které neodpovídají zahrnujícím kritériím:

- Splňují definici „practice guideline“ dle WHO.
- Týkají se tématu onemocnění COVID-19.
- Týkají se jakékoliv skupiny populace.
- Dosahují minimálního hodnocení nástrojem AGREE II pro zvolené tři domény 60 % (viz níže). Výjimku tvoří KDP, které odpovídají na mapě dosud nezodpovězenou PICO otázku a KDP publikovány vlivnou organizací.

4. Kritické hodnocení KDP pomocí nástroje AGREE II (The Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation Instrument)

Nalezené relevantní KDP jsou podrobeny nezávislému hodnocení dvěma hodnotiteli nástrojem AGREE II (Příloha A). Na mapě jsou zveřejněny výsledky hodnocení (skóre) tří z šesti domén nástroje, a to domény „rámec a účel“, „přísnost tvorby“ a „ediční nezávislost“. Skóre těchto domén má největší dopad na důvěryhodnost doporučení.

5. Extrakce dat z KDP na mapu

Na mapu se extrahují doporučení a obecné informace o KDP. Po schválení extrakčním týmem jsou informace pomocí softwaru GRADEpro automaticky publikovány na mapu.

Výsledek vyhledávání

Během vyhledávání na mapě v listopadu 2021 bylo identifikováno 79 doporučení odpovídajících předem stanoveným klinickým otázkám (viz Příloha B pro kompletní vyhledávací strategie). Vyhledávání proběhlo dne 4. 11. 2021 a znovu dne 12. 1. 2022. Během druhého vyhledávání byla přidána čtyři doporučení označená jako „předběžná“. Ta budou plně zpracována v další aktualizaci KDP.

☒ existuje relevantní KDP

☒ je kvalitní po hodnocení nástroji AGREE II (Příloha A)

→ metoda adolopment, která spojuje adaptaci kvalitních relevantních KDP s tvorbou de novo

☐ není kvalitní po hodnocení nástroji AGREE II (Příloha A)

☐ existuje relevantní a kvalitní systematické review*

→ update systematického review a tvorba nového KDP

☐ neexistuje relevantní a kvalitní systematické review*

→ tvorba nového KDP

☐ neexistuje relevantní KDP

☐ existuje relevantní a kvalitní systematické review*

→ update systematického review a tvorba nového KDP

☐ neexistuje relevantní a kvalitní systematické review*

→ tvorba nového KDP

** Proveďte se vyhledání systematického review v platformě EPISTEMONIKOS a v případě jeho dostupnosti následné zhodnocení standardizovaným nástrojem dle metodiky KDP*

Kritické hodnocení existujících KDP

Celkově byly hodnocené klinické doporučené postupy doporučeny k používání v praxi a jsou vhodné k adaptaci pro používání v České republice (viz Příloha A).

Toto rozhodnutí vycházelo z hodnocení kvality, aktuálnosti, obsahu, shody, přijatelnosti a použitelnosti doporučení ve zdrojovém KDP.

Hodnocení aktuálnosti:

Zvolené zdrojové doporučené postupy jsou aktuální.

Hodnocení obsahu:

Obsah doporučených postupů je relevantní. V případě potřeby byly provedeny a jasně vyznačeny změny autorským týmem tohoto KDP (nejčastěji v položkách dostupnosti a nákladovosti léčivých přípravků).

Hodnocení vědecké validity:

Doporučení ze zdrojových KDP byla obecně hodnocena jako vědecky validní. Shoda mezi důkazy, jejich interpretací a doporučeními je v kontextu daných KDP vysoká.

Hodnocení přijatelnosti a použitelnosti doporučení:

Doporučení byla hodnocena jako přijatelná a použitelná v kontextu českého zdravotnictví. V případě odchylek byly změny vyznačeny.

Rozhodování o přijetí doporučení a základní popis metodiky

Klinický doporučený postup byl vytvořen v souladu s Českou národní metodikou tvorby KDP,¹ která je založena na celosvětově uznávaném přístupu GRADE Working group.² KDP vznikl metodou adolopmentu doporučení dostupných na „*The eCOVID-19 living recommendations map and gateway to contextualisation*“ (Živá mapa doporučení o COVID-19 a brána ke kontextualizaci, <https://covid19.recmap.org/>, dále jen „mapa“). Adolopment je metoda tvorby klinických doporučených postupů, která kombinuje přístup adopce (přijetí existujícího kvalitního doporučení bez změn), adaptace (přijetí existujícího kvalitního doporučení s úpravami stran použitelnosti a specifik daného prostředí) a de novo tvorby v případě neexistence kvalitních doporučení. Pomocí modulu v GRADEpro je umožněn adolopment doporučení z mapy. Adoloptovaná – do lokálního kontextu zasazená – doporučení jsou zpětně zpřístupněna uživatelům mapy.

Zaměření KDP

Předložený klinický doporučený postup je zaměřen primárně na léčbu COVID-19. Zabývá se také léčivými přípravky, které nejsou doporučené k použití, orgánovou podporou, specifiky léčby u dětí a mladistvých, multisystémovým zánětlivým syndromem u dětí a mladistvých (MIS-C, PIMS-TS), prevencí žilního tromboembolismu u COVID-19 pacientů, etickými aspekty poskytování péče v situaci nedostatku vzácných zdrojů a léčbou post-covidového syndromu. Očekává se sjednocení a zkvalitnění péče o pacienty s COVID-19 a těch, kteří byli v kontaktu s pozitivními osobami a jsou ve zvýšeném riziku progresu do těžké formy onemocnění. Cílovou patientskou skupinou tohoto KDP jsou tedy lidé všech věků, včetně subpopulací (těhotné ženy, starší křehčí lidé apod.), kteří jsou vystaveni riziku onemocnění COVID-19 nebo již onemocněli a jsou v ambulantní, nemocniční nebo intenzivní péči.

KDP je určen: všem lékařům, kteří přicházejí do kontaktu s osobami s podezřením na onemocnění COVID-19 nebo jsou již pozitivní; poskytovatelům zdravotní péče; tvůrcům politik na místní i národní úrovni v České republice; osobám a organizacím zapojeným do výzkumu COVID-19.

Tvůrčí tým KDP

Po schválení tématu a garanta garanční komise a sestavení pracovního týmu specialistů v oblasti intenzivní a urgentní medicíny, mikrobiologie, pneumologie, epidemiologie, klinické imunologie a metodologie tvorby doporučených postupů (viz úvodní strany KDP a projektovou dokumentaci) stanovil garant oblasti KDP, ke kterým byly přiřazeny menší skupiny členů pracovního týmu. Následně byly ke každé oblasti KDP formulovány klinické otázky a otázky ve formátu PICO (nebo příslušné alternativy), k nimž byla vyhledávána relevantní doporučení na mapě doporučení o COVID-19. Vzhledem ke zvolené metodice tohoto KDP pracovní tým nepovažoval za potřebné samostatně shromažďovat informace o názorech a preferencích pacientů, protože ty byly již zpracovány ve zdrojových adaptovaných KDP.

Výběr doporučení v tomto KDP a proces „adolopmentu“

V tomto KDP se nacházejí doporučení, tedy formálně přijaté výroky navrhuující určitou intervenci nebo postup práce, ke kterým tým autorů zdrojových postupů určil sílu doporučení na základě stanovené jistoty důkazů dle přístupu GRADE. Dále byla přijata, nebo nově formulována tzv. „doporučení dobré praxe“ (DDP), což jsou prohlášení, která nemají určenou sílu doporučení ani jistotu důkazů.

Vyhledávání pracovním týmem na mapě probíhalo dne 4. 11. 2021 a znovu dne 12. 01. 2022 (viz kapitola Vyhledávání existujících relevantních KDP výše a Příloha B). Pro adolopment v rámci tvorby tohoto KDP byla na prvním místě preferována doporučení/doporučení pro další výzkum s hodnocením kvality dle AGREE II skóre vyšším než 60 %. Pokud nebylo pro danou PICO otázku nalezeno žádné doporučení splňující toto kritérium, byla vyhledávána doporučení se skóre nižším než 60 %. Nebylo-li nalezeno doporučení z mapy doporučení dostatečné kvality dle hodnocení AGREE II nástrojem, byla příslušná kapitola zpracována formou doporučení dobré praxe. Autorský tým přitom čerpal z aktuální odborné literatury a vědeckých důkazů, pokud to bylo možné. Nalezená relevantní doporučení byla nahrána do softwaru GRADEpro, kde probíhal samotný proces adolopmentu. Doporučení byla přeložena z původního anglického jazyku do českého a schválena celým pracovním týmem. Přeloženy byly veškeré dostupné informace ke každému doporučení a jejich kompletní znění je dostupné po rozkliknutí příslušného odkazu na mapu, které je uvedeno u jednotlivých doporučení. V tomto KDP jsou u každého doporučení uvedeny: odůvodnění vzniku doporučení, důležité vysvětlující informace, SPC léčivých přípravků, informace podstatné pro implementaci doporučení, specifika podskupin pacientů, informace o zdroji (autorech) doporučení a souhrn důkazů.

Některá doporučení byla formulována v KDP de novo pracovním týmem, viz popis metodiky použité v podkapitole Rozhodování v situaci nedostatku vzácných zdrojů během pandemie COVID-19 o intenzivní péči níže. V případě návrhu některého člena týmu změnit doporučení (hodnocení, formulaci nebo sílu a směr doporučení), byl připraven konkrétní návrh k diskusi celého týmu a proběhlo hlasování. Pro přijetí změny doporučení byla požadována minimální shoda dvou třetin pracovního týmu. U některých doporučení byly přidány informace o dostupnosti léčivých přípravků v České republice a další kontextuální důležité informace.

Metoda tvorby kapitoly 8: Rozhodování v situaci nedostatku vzácných zdrojů během pandemie COVID-19 o intenzivní péči

Tato kapitola byla zpracována z existujících dokumentů vytvořených Českou lékařskou komorou¹³ a Českou společností anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny.¹⁴ Řešení všech klinických situací vzniklých za stavu omezené dostupnosti tzv. vzácných zdrojů (kvalifikovaní zdravotničtí pracovníci, prostory zdravotnických zařízení, lůžka, přístrojové vybavení, zdravotnické prostředky, léčiva) musí reflektovat primárně existující právní rámec v ČR. Tvůrčí tým KDP shledal toto téma jako specifické pro Českou republiku, pro které by nebylo hledání vědeckých důkazů přínosné, a rozhodl se zpracovat jej formou doporučení dobré praxe vycházející z výše zmíněných dokumentů. Doporučení v této kapitole splňují všech pět kritérií pro doporučení dobré praxe (viz výše).

Metoda tvorby kapitoly 9: Léčba post-COVID syndromu

Dne 4. 11. 2021 jsme systematicky prohledali portál živé mezinárodní mapy COVID-19 doporučení (COVID19.recmap.org) pro doporučení týkající se následků onemocnění COVID-19 s použitím těchto klíčových slov: „post-COVID“ OR „long COVID“ OR „post-acute COVID“ OR „post COVID“ OR „long-term effects“. Nenalezli jsme žádný doporučený postup s hodnocením AGREE II > 60 %. Byl nalezen jeden klinický doporučený postup od společností NICE (National Institutes for Health and Care Excellence) s názvem „COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19“ (COVID-19 rychlý doporučený postup: management dlouhodobých následků COVID-19) s vyhovujícím hodnocením AGREE II (viz Příloha A). Tento klinický doporučený postup považujeme za nejkvalitnější dostupný

relevantní postup pro téma léčby následků COVID-19. Pokud byly nalezeny důkazy, jejich kvalita byla považována za velmi nízkou. Tato doporučení jsou v kapitole uvedena, ale vzhledem k nepřímosti nalezených důkazů a shodě na tom, že péče o tyto pacienty má být symptomatická, nebyla v této kapitole formálně přijata žádná doporučení.

Označování doporučení v tomto KDP

Sílu doporučení lze dle přístupu GRADE prezentovat pomocí symbolů, které prezentuje tabulka 1. Symboly označující jistotu důkazů prezentuje tabulka 2. V KDP se mohou vyskytovat všechny kombinace jistoty důkazů a síly doporučení.

Tabulka 1. Klasifikace síly a formulace doporučení použitých v tomto KDP

Síla doporučení	Symbol/zkratka	Způsob vyjádření
Silné doporučení PRO	↑↑	Doporučujeme
Slabé/podmíněné doporučení PRO	↑?	Navrhujeme zvážit
Slabé/podmíněné PROTI	↓?	Navrhujeme nepoužívat
Silné doporučení PROTI	↓↓	Doporučujeme nepoužívat
Doporučení pro výzkum	Doporučení pro výzkum	Lék je možné používat pouze v rámci registrovaných klinických studií
Doporučení dobré praxe	DDP	Navrhujeme zvážit/nepoužívat

Poznámka: V některých zdrojových KDP nebyla síla doporučení stanovena.

Tabulka 2. Klasifikace kvality (jistoty) důkazů dle GRADE

Kvalita důkazů	Vysvětlení	Symbol
Vysoká kvalita/high	Další výzkum velmi nepravděpodobně změní spolehlivost odhadu účinnosti.	⊕⊕⊕⊕
Střední kvalita/moderate	Další výzkum pravděpodobně může mít vliv na spolehlivost odhadu účinnosti a může změnit odhad.	⊕⊕⊕⊖
Nízká kvalita/low	Další výzkum velmi pravděpodobně má důležitý vliv na spolehlivost odhadu a pravděpodobně změní odhad.	⊕⊕⊖⊖
Velmi nízká kvalita/very low	Jakýkoliv odhad účinnosti je velmi nespolehlivý .	⊕⊖⊖⊖

Poznámka: V některých zdrojových KDP nebyla jistota důkazů stanovena. Jistota důkazů se nestanovuje u doporučení dobré praxe.

Vizuální transformace jistoty důkazů a síly doporučení z jiných metodik na GRADE

V tomto KDP se snažíme vyhnout adolopmentu doporučení, která byla vytvořena jinou metodikou než GRADE. V těchto případech přistupujeme k vizuální transformaci symbolů pro jistotu důkazů a sílu doporučení.¹⁵ Vizuální transformace metodiky National Institute of Health (NIH)¹⁶ na GRADE je vyobrazena v tabulkách 3 pro jistotu důkazů a 4 pro sílu doporučení, kde vlevo je původní metodika NIH a vpravo transformace na GRADE.

Tabulka 3. Vizuální transformace jistoty důkazů z NIH na GRADE

NIH		GRADE		
Úroveň	Vysvětlení	Úroveň	Symbol	Vysvětlení
I	Alespoň jedna randomizovaná studie bez větších nedostatků	Vysoká	⊕⊕⊕⊕	Další výzkum velmi nepravděpodobně změní spolehlivost odhadu účinnosti.
IIa	Jiné randomizované studie nebo analýzy podskupin	Střední	⊕⊕⊕⊖	Další výzkum pravděpodobně může mít vliv na spolehlivost odhadu účinnosti a může změnit odhad.
II nebo IIb	Nerandomizovaná studie nebo observační kohortová studie	Nízká	⊕⊕⊖⊖	Další výzkum velmi pravděpodobně má důležitý vliv na spolehlivost odhadu a pravděpodobně změní odhad.
-----	-----	Velmi nízká	⊕⊖⊖⊖	Jakýkoliv odhad účinnosti je velmi nespolehlivý.
III	Expertní názor	Žádné důkazy	DDP	Doporučení dobré praxe

Tabulka 4. Vizuální transformace síly doporučení z NIH na GRADE

NIH		GRADE	
Síla	Vysvětlení	Síla	Symbol
A	Silné doporučení	Silné doporučení pro, nebo proti intervenci	↑↑ / ↓↓
B	Střední doporučení	Slabé doporučení pro, nebo proti intervenci	↑? / ↓?
C	Volitelné doporučení	Slabé doporučení buď pro intervenci, nebo pro komparátor	?

Tabulka 5. Příklad vizuální prezentace doporučení s transformací z NIH na GRADE metodiku

Doporučení/Prohlášení	NIH		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Text doporučení	IIa	C	⊕⊕⊕⊖	?

Střet zájmu a financování

KDP byl financován z projektu Klinické doporučené postupy (CZ.03.2.63/0.0/0.0/15_039/0008221). Financující subjekt ani vedení projektu (Garanční komise) nijak neovlivnili tvorbu KDP ani znění doporučení.

Střety zájmů (formulář viz Příloha C) všech členů pracovního týmu a expertního panelu jsou součástí projektové dokumentace. Potenciální konflikty zájmů všech stran zapojených do přípravy KDP byly zjišťovány a písemně dokumentovány.

Oponentura

První verze KDP byla předložena k oponentuře třem externím oponentům, odborníkům z oblasti anesteziologie a intenzivní medicíny a infekčního lékařství. Po zapracování jejich připomínek byla vytvořena druhá verze KDP, která byla předložena k veřejné oponentuře trvající 30 dnů. Po zapracování

připomínek vznikla třetí, finální verze KDP určená k publikaci. Všechny verze byly schváleny Garanční komisí projektu.

Plánovaná aktualizace KDP

Tento KDP je v tzv. „living módu“, bude tedy aktualizován vždy nejpozději každé tři měsíce s použitím národní metodiky pro tvorbu KDP¹ a v případě potřeby i dříve. Užší tým autorů každý měsíc provede vyhledávání doporučení dle popisu výše a strategií (viz Příloha B). V případě potřeby zahájí aktualizaci KDP okamžitě, nejpozději ale každé tři měsíce. V případě, že budou některá doporučení neaktuální, budou v aktualizaci KDP odstraněna. Pracovní tým může navrhnout přidání nových klinických otázek, v tom případě se bude postupovat dle metodiky popsané výše. Ostatní kroky budou při aktualizaci stejné. Změny oproti předešlé verzi budou vyznačeny a přehledně sepsány v úvodu KDP.

Stručný obecný popis národní metodiky tvorby KDP, která vychází z metodiky GRADE, je uveden v přílohách (Příloha D).

Doporučení

V této části jsou prezentována doporučení. U každého uvádíme klinickou otázku narativně i ve formátu PICO, samotné doporučení se symboly pro úroveň jistoty důkazů a sílu doporučení, pokud byly autory zdrojových doporučení uvedeny. Poté následuje zdůvodnění doporučení, zdroj, další identifikační údaje doporučení a souhrn vědeckých důkazů. V příloze jsou pak uvedena podrobná hodnocení v tabulkách „od důkazů k doporučením“.

Předběžná doporučení

Tato doporučení byla přijata autorským týmem KDP 12. 01. 2022. Budou plně zpracována v nejbližší aktualizaci.

Doporučení – předběžné 0.1

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U ambulantních dospělých pacientů s mírným až středně těžkým onemocněním COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžké formy onemocnění, kteří nemají jinou možnost léčby, navrhuje zvážit podání molnupiraviru do 5 dnů od nástupu příznaků.	⊕⊕⊕⊖	↑?

Poznámka: Jinými možnostmi léčby se myslí nirmatrelvir/ritonavir, třídní léčba remdesivirem a neutralizující monoklonální protilátky.

Poznámky k implementaci

Na základě předběžné analýzy dostupných studií vydala EMA dne 19. listopadu 2021 doporučení k používání přípravku Lagevrio (molnupiravir) před registrací.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lagevrio-also-known-molnupiravir-mk-4482-COVID-19-article-53-procedure-assessment-report_en.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lagevrio-also-known-molnupiravir-mk-4482-COVID-19-article-53-procedure-conditions-use-conditions_en.pdf

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Infectious Diseases Society of America (IDSA)

Datum publikace: 28. 12. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Infectious Diseases Society of America 2021; Version 5.4.1. Available at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/COVID-19-guideline-treatment-and-management/>

Odkaz na doporučení: <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/COVID-19/treatment/idsa-COVID-19-gl-tx-and-mgmt---molnupiravir-2021-12-30.pdf>

Souhrn důkazů

Question: Molnupiravir compared to no molnupiravir for ambulatory patients with mild-to-moderate COVID-19 at high risk for progression to severe disease (v1)

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	molnupiravir	no molnupiravir	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
COVID-19-related mortality (follow-up: range 28 days to 29 days)												
2 ^{1,2}	randomised trials	not serious	not serious	not serious ^a	very serious ^{b,c}	none	1/764 (0.1%)	9/761 (1.2%)	RR 0.11 (0.01 to 0.86)	11 fewer per 1,000 (from 12 fewer to 2 fewer)	⊕⊕○○○ Low	CRITICAL
COVID-19-related hospitalizations (follow-up: 29 days)												
1 ¹	randomised trials	not serious	not serious	not serious ^{d,e}	very serious ^{d,f}	none	45/709 (6.3%)	64/699 (9.2%)	RR 0.68 (0.48 to 1.00)	29 fewer per 1,000 (from 48 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○○ Low	CRITICAL
Hospitalization or death (all-cause) (follow-up: 29 days)												
1 ¹	randomised trials	not serious	not serious	not serious ^e	very serious ^{b,c}	none	48/709 (6.8%)	68/699 (9.7%)	HR 0.69 (0.48 to 1.01)	29 fewer per 1,000 (from 49 fewer to 1 more)	⊕⊕○○○ Low	CRITICAL
Serious adverse events (follow-up: range 28 days to 29 days)												
2 ^{1,2}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^{f,g}	none	6/765 (0.8%)	14/763 (1.8%)	RR 0.43 (0.17 to 1.11)	10 fewer per 1,000 (from 15 fewer to 2 more)	⊕⊕○○○ Low	CRITICAL
GRADE Working Group grades of evidence												
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect												
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different												
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect												
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect												
Risk of bias: Study limitations												
Inconsistency: Unexplained heterogeneity across study findings												
Indirectness: Applicability or generalizability to the research question												
Imprecision: The confidence in the estimate of an effect to support a particular decision												
Publication bias: Selective publication of studies												

NB: Certainty ratings are derived from evidence that has not been peer reviewed or published.

CI: confidence interval; HR: hazard Ratio; RR: risk ratio

Explanations

- In Bernal 2021, after day 29, one additional death resulting from adverse events occurred in the molnupiravir group and three additional deaths occurred in the placebo group. In Fischer 2021, at day 31, one additional death resulting from hypoxia occurred in the placebo group.
- Small number of events; fragility present.
- 95% CI cannot exclude no meaningful benefit.
- COVID-19 related hospitalizations is a surrogate for ICU admission, mechanical ventilation and death. Not rated down.
- All 10 patients reported as died at day 29 had been hospitalized.
- Small number of events.
- 95% CI cannot exclude the possibility of harms.

References

- Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et. al. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. N Engl J Med 2021: Available at: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2116044> [Epub ahead of print 16 December 2021].
- Fischer WA, Eron Jr JJ, Holman W, et. al. A Phase 2a clinical trial of Molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus. Sci Transl Med 2021. Available at: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.abl7430> [Epub ahead of print 23 Dec 2021].

Doporučení – předběžné 0.2

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U středně nebo těžce imunokompromitovaných jedinců se zvýšeným rizikem nedostatečné imunitní odpovědi na vakcínu proti COVID-19 nebo s kontraindikacemi očkování navrhuje zvážit preexpozici profylaxi tixagevimabem plus cilgavimabem (Evusheld).	⊕⊕⊕⊖	↑?

Poznámky k implementaci

Evusheld (tixagevimab/cilgavimab) je od 14. 10. 2021 zvažován EMA. Další informace nejsou dostupné. Dávkování tixagevimabu/cilgavimabu je 150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu podávané jednou jako dvě samostatné po sobě jdoucí intramuskulární injekce. Měla by být zvážena místní citlivost na varianty SARS-CoV-2.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Infectious Diseases Society of America (IDSA)

Datum publikace: 23. 12. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Infectious Diseases Society of America 2021; Version 5.4.1. Available at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/COVID-19-guideline-treatment-and-management/>

Odkaz na doporučení: <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/COVID-19/treatment/idsa-COVID-19-gl-tx-and-mgmt---na-ppx-2021-12-24.pdf>

Souhrn důkazů

Question: Tixagevimab/cilgavimab compared to no tixagevimab/cilgavimab for pre-exposure prophylaxis in adults at increased risk for inadequate immune response to COVID-19 vaccine or for whom COVID-19 vaccine is not recommended

New evidence profile developed 12/23/2021

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	tixagevimab/cilgavimab	no tixagevimab/cilgavimab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
All-cause mortality (follow-up: median 6 months)												
1 ^{1,2}	randomized trials	not serious ^a	not serious	serious ^{b,c}	serious ^d	none	4/3461 (0.1%)	4/1736 (0.2%)	RR 0.50 (0.13 to 2.00)	1 fewer per 1,000 (from 2 fewer to 2 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Symptomatic COVID-19 (follow-up: median 6 months; assessed with: RT-PCR-positive symptomatic illness)												
1 ^{1,2}	randomized trials	not serious	not serious	serious ^c	serious ^d	none	11/3441 (0.3%)	31/1731 (1.8%)	HR 0.17 (0.08 to 0.33)	15 fewer per 1,000 (from 16 fewer to 12 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Serious adverse events (follow-up: median 83 days)												
1 ^{1,2}	randomized trials	not serious	not serious	serious ^c	serious ^d	none	50/3461 (1.4%)	23/1736 (1.3%)	RR 1.09 (0.67 to 1.78)	1 more per 1,000 (from 4 fewer to 10 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
GRADE Working Group grades of evidence												
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect												
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different												
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect												
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect												
Risk of bias: Study limitations												
Inconsistency: Unexplained heterogeneity across study findings												
Indirectness: Applicability or generalizability to the research question												
Imprecision: The confidence in the estimate of an effect to support a particular decision												
Publication bias: Selective publication of studies												

NB: Certainty ratings may be derived from evidence that includes pre-print articles, which have not been peer reviewed or published.

CI: Confidence interval; HR: Hazard ratio; RR: Risk ratio

Explanations

- Possible misclassification bias due to unequal rate of drop-outs after unblinding.
- 2 deaths in the control arm were attributed to COVID-19.
- Trial population indirect to the population indicated within the FDA EUA (e.g., immunocompromised).
- Small number of events; fragility present.

References

- U.S. Food and Drug Administration. FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS: EMERGENCY USE AUTHORIZATION FOR EVUSHELD™ (tixagevimab co-packaged with cilgavimab). Available at: <https://www.fda.gov/media/154701/download>. Accessed 22 December 2021.
- Levin M, Ustianowski A, De Wit S, et al. Intramuscular AZD7442 (tixagevimab/cilgavimab) for prevention of COVID-19. 2021: [Under review].

Doporučení – předběžné 0.3

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U ambulantních pacientů s mírným až středně těžkým onemocněním COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžké formy onemocnění navrhujeme zvážit léčbu nirmatrelvirem/ritonavirem zahájenou do pěti dnů od nástupu příznaků.	⊕⊕⊕⊕	↑?

Poznámky k implementaci

Léky pacientů musí být vyšetřeny na závažné lékové interakce (tj. sladění léků). Pacienti na ritonaviru nebo kobicistatu v rámci léčby HIV nebo HCV by měly pokračovat v léčbě podle indikace.

Dávkování podle funkce ledvin:

- Odhad glomerulární filtrace (eGFR) > 60 ml/min: 300 mg nirmatrelviru / 100 ritonaviru každých 12 hodin po dobu pěti dnů.
- eGFR ≤ 60 a ≥ 30 ml/min: 150 mg nirmatrelviru / 100 mg ritonaviru každých 12 hodin po dobu pěti dnů.
- eGFR < 30 ml/min: Nedoporučuje se.

Pacienti s mírným až středně závažným onemocněním COVID-19, u kterých je vysoké riziko progresu onemocnění, a kteří byli přijati do nemocnice z jiných důvodů než COVID-19, mohou také dostat léčbu nirmatrelvirem/ritonavirem.

EMA dne 10. 01. 2022 vydala doporučení před registrací o používání přípravku Paxlovid v léčbě COVID-19.

https://www.ema.europa.eu/documents/referral/paxlovid-pf-07321332-ritonavir-COVID-19-article-53-procedure-assessment-report_en.pdf

https://www.ema.europa.eu/documents/referral/paxlovid-pf-07321332-ritonavir-COVID-19-article-53-procedure-conditions-use-conditions-distribution_en.pdf

<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-paxlovid-pf-07321332-ritonavir-treatment-COVID-19-rolling-review-starts>

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Infectious Diseases Society of America (IDSA)

Datum publikace: 29. 12. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Infectious Diseases Society of America 2021; Version 5.4.1. Available at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/COVID-19-guideline-treatment-and-management/>

Odkaz na doporučení: <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/COVID-19/treatment/idsa-COVID-19-gl-tx-and-mgmt---nirmatrelvir-ritonavir-2021-12-29.pdf>

Souhrn důkazů

Question: Nirmatrelvir/ritonavir compared to no nirmatrelvir/ritonavir for ambulatory patients with mild to moderate COVID-19 at high risk for progression to severe disease

New evidence profile developed 12/23/2021

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	nirmatrelvir/ritonavir	no nirmatrelvir/ritonavir	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
All-cause mortality (follow-up: 28 days)												
1 ¹	randomized trials	serious ^a	not serious	not serious ^b	serious ^c	none	0/1039 (0.0%)	12/1046 (1.1%)	RR 0.04 (0.00 to 0.68)	11 fewer per 1,000 (from 18 fewer to 5 fewer) ^d	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
COVID-19-related hospitalizations (follow-up: 28 days)												
1 ¹	randomized trials	serious ^a	not serious	not serious ^{b,e}	serious ^c	none	8/1039 (0.8%)	54/1046 (5.2%)	RR 0.15 (0.07 to 0.31)	44 fewer per 1,000 (from 48 fewer to 36 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
COVID-19-related hospitalization or all-cause death (follow-up: 28 days)												
1 ¹	randomized trials	serious ^a	not serious	not serious ^b	serious ^c	none	8/1039 (0.8%)	66/1046 (6.3%)	RR 0.12 (0.06 to 0.25)	56 fewer per 1,000 (from 59 fewer to 47 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Serious adverse events - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
GRADE Working Group grades of evidence												
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect												
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different												
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect												
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect												
Risk of bias: Study limitations												
Inconsistency: Unexplained heterogeneity across study findings												
Indirectness: Applicability or generalizability to the research question												
Imprecision: The confidence in the estimate of an effect to support a particular decision												
Publication bias: Selective publication of studies												

NB: Certainty ratings are derived from evidence that has not been peer reviewed or published.

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- Evidence profile based on information reported in FDA EUA and due to limited available study details, unable to exclude potential risks of bias. Concerns about selective outcome reporting as hospitalization or death from any cause and all-cause mortality are reported out of 10 outcome measures identified in the trial protocol, including SAEs and adverse events.
- The primary SARS-CoV-2 variant across both treatment arms was Delta (98%), including clades 21J, 21A, and 21I.
- Small number of events; fragility present.
- Recalculated due to zero events in the intervention arm.
- COVID-19 related hospitalizations is a surrogate for ICU admission, mechanical ventilation and death. Not rated down.
- Differential post randomization event exclusions (1040 patients) in the original phase (patients without risk factors) is unknown. Publication did not provide an intention to treat analysis. Not rated down for risk of bias as the data in this evidence profile is limited to the amended phase 1,200 mg dose only and not the entire data set (1,200 mg is the currently recommended dose). However, sensitivity analysis of the entire data set showed similar results: for hospitalizations 23/2091 vs 59/1341; RR 0.25 (95% CI 0.16, 0.4); deaths: 2/2091 vs 3/1341; RR 0.43 (95% CI 0.08, 2.3).

Reference

- U.S. Food and Drug Administration. Fact Sheet for Healthcare Providers: Emergency Use Authorization for Paxlovid™. Available at: <https://www.fda.gov/media/155050/download>. Accessed 22 December 2021

Doporučení – předběžné 0.4

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U ambulantních pacientů s mírným až středně těžkým onemocněním COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžké formy onemocnění navrhujeme zvážit léčbu remdesivirem zahájenou do sedmi dnů od nástupu příznaků.	⊕⊕⊕⊕	↑?

Poznámky k implementaci

SPC [zde](#).

Dávkování remdesiviru je 200 mg první den a poté 100 mg druhý a třetí den.

Pacienti s mírným až středně závažným onemocněním COVID-19, u kterých je vysoké riziko progresse onemocnění, a kteří byli přijati do nemocnice z jiných důvodů než COVID-19, mohou také dostat léčbu remdesivirem.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Infectious Diseases Society of America (IDSA)

Datum publikace: 23. 12. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Infectious Diseases Society of America 2021; Version 5.4.1. Available at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/COVID-19-guideline-treatment-and-management/>

Odkaz na doporučení: <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/COVID-19/treatment/idsa-COVID-19-gl-tx-and-mgmt---remdesivir-2021-12-24.pdf>

Souhrn důkazů

Question: Remdesivir compared to no remdesivir for ambulatory patients at high risk for severe COVID-19

New evidence profile developed 12/23/2021

Low evidence, promise developed 12/20/2021

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	remdesivir	no remdesivir	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortality (follow-up: 28 days)												
1 ¹	randomized trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	0/279 (0.0%)	0/283 (0.0%)	not estimable		⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Hospitalization (all-cause) (follow-up: 28 days)												
1 ¹	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^b	none	5/279 (1.8%)	18/283 (6.4%)	HR 0.28 (0.10 to 0.75)	45 fewer per 1,000 (from 57 fewer to 16 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
COVID-19-related medically attended visits (follow-up: 28 days)												
1 ¹	randomized trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^b	none	4/246 (1.6%)	21/252 (8.3%)	HR 0.19 (0.07 to 0.56)	67 fewer per 1,000 (from 77 fewer to 36 fewer)	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT
Serious adverse events												
1 ¹	randomized trials	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	5/279 (1.8%)	19/283 (6.7%)	RR 0.27 (0.10 to 0.70)	49 fewer per 1,000 (from 60 fewer to 20 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
GRADE Working Group grades of evidence												
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect												
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different												
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect												
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect												
Risk of bias: Study limitations												
Inconsistency: Unexplained heterogeneity across study findings												
Indirectness: Applicability or generalizability to the research question												
Imprecision: The confidence in the estimate of an effect to support a particular decision												
Publication bias: Selective publication of studies												

NB: Certainty ratings may be derived from evidence that includes pre-print articles, which have not been peer reviewed or published.

CI: Confidence interval; HR: Hazard ratio; RR: Risk ratio

Explanations

- Zero events and relatively small sample size (less than half the patients of the planned sample size were enrolled).
- Few events do not meet the optimal information size and suggest fragility in the estimate (less than half the patients of the planned sample size were enrolled).

Reference

- Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. N Engl J Med 2021; Available at: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2116846> [Epub ahead of print 22 December 2021].

1. Charakteristika pacientů s vysokým rizikem těžkého průběhu onemocnění COVID-19

U většiny (přibližně 80 %) pacientů má onemocnění COVID-19 mírný průběh, je zvládnutelné ambulantně a nevyžaduje hospitalizaci. Ale i v této skupině by měl praktický lékař včas identifikovat osoby s vysokým rizikem závažnějšího průběhu. Tyto osoby mohou být kandidáty časného podání monoklonálních protilátek nebo antivirotik.

Rizikovým faktorem závažnějšího průběhu a smrti je především věk; do 39 let věku zemře 0,1 % pacientů, ve věku 40–49 let 0,4 %, 50–59 let 0,9 %, 60–69 let 2,4 %, 70–79 let 10,2 % a nad 80 let 29,8 % pacientů bez jiných rizikových faktorů.

Pacient s vysokým rizikem je definován jako ten, kdo splňuje alespoň jedno z následujících kritérií:

- věk ≥ 65 let,
- věk ≥ 55 let a současně alespoň jedno z níže uvedených kritérií:
 - léčená arteriální hypertenze,
 - index tělesné hmotnosti (BMI) ≥ 30 kg/m²,
 - index tělesné hmotnosti (BMI) ≥ 35 kg/m²,
- chronické onemocnění ledvin v dispenzarizaci, klasifikace CKD 3 – CKD 5 (respektive snížení clearance kreatininu pod 60 ml/min, včetně dialyzovaných osob),
- jaterní cirhóza,
- diabetes mellitus léčený perorálními antidiabetiky (PAD) či inzulínem,
- primární nebo sekundární imunodeficit, imunosupresivní léčba, tedy zejména transplantace solidního orgánu nebo transplantace kostní dřeně,
- onkologické nebo hemato-onkologické onemocnění s aktuálně probíhající léčbou:
 - biologická léčba,
 - monoterapie kortikosteroidy v denní dávce vyšší než 0,2 mg/kg/den prednisonu (nebo ekvivalentu takové dávky při použití jiného kortikosteroidu),
- chronické plicní onemocnění v dispenzarizaci:
 - chronická obstrukční plicní choroba na pravidelné farmakoterapii,
 - intersticiální plicní onemocnění,
 - obtížně léčitelné bronchiální astma na biologické léčbě,
 - plicní hypertenze,
 - cystická fibróza,
 - obstrukční a centrální spánková apnoe,
- trombofilní stav v dispenzární péči, zejména:
 - primární trombofilie (D68.5): rezistence aktivovaného proteinu C (Leidská mutace faktoru V), nedostatek antitrombinu, proteinu C nebo proteinu S, mutace protrombinového genu,
 - jiné trombofilie (D68.6): antikardiolipinový syndrom, antifosfolipidový syndrom, přítomný lupus koagulant,
 - opakovaná tromboembolická příhoda v anamnéze,
- neurologická onemocnění ovlivňující dýchání,

- jiné individuální rizikové faktory progresu COVID-19 dle posouzení ošetřujícího lékaře a na základě vyhodnocení potenciálních přínosů a rizik.

Pacienti s vysokým rizikem závažného průběhu v ambulantní péči stejně jako osoby o ně pečující by měli být řádně poučeni, mělo by být posouzeno jejich sociální zázemí, podle potřeby monitorován jejich zdravotní stav, včetně případného zajištění domácí pulzní oxymetrie nebo parametrů vitálních funkcí.

Výše uvedený text platí pro všechny klinicky relevantní varianty viru vyskytující se na území ČR do konce roku 2021. Další virové varianty mohou mít odlišné charakteristiky (stran počtu nemocných vyžadujících nemocniční péči, stran možnosti využití monoklonálních protilátek atd.).

Zdroj: Definice pacientů s vysokým rizikem závažného průběhu podle MZČR – Rozhodnutí o dočasném povolení distribuce, výdeje a používání léčivého přípravku LAGEVRIO ze dne 7. 12. 2021.^{17,18}

2. Prevence těžkého průběhu onemocnění COVID-19 u osob s vysokým rizikem

Klinická otázka 1

Měl by být používán kasirivimab plus imdevimab k profylaxi COVID-19 u seronegativních a PCR-negativních kontaktů?

P	POPULACE/PACIENT	Seronegativní nebo PCR-negativní blízké rodinné kontakty jedinců s potvrzenou nákazou COVID-19
I	INTERVENCE	Kasirivimab plus imdevimab
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Symptomatická infekce SARS-CoV-2; délka trvání symptomatické infekce; s COVID-19 související hospitalizace nebo návštěva pohotovosti; léčbou vyvolané závažné nežádoucí příhody

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U seronegativních nebo PCR-negativních blízkých rodinných kontaktů jedinců s potvrzeným onemocněním COVID-19 navrhuje zvážit použití subkutánního kasirivimabu plus imdevimabu jako profylaxi.	⊕⊕⊕⊖	↑?

Poznámka: Dávkování kasirivimabu plus imdevimabu je kasirivimab 600 mg & imdevimab 600 mg IV nebo SC jednou. Do studie zvažované pro toto doporučení byli účastníci zařazeni do 96 hodin poté, co kontakt v domácnosti obdržel diagnózu infekce SARS-CoV-2.

Zdůvodnění

V úzkém kontaktu v domácnosti pacientů s potvrzeným COVID-19 kasirivimab plus imdevimab pravděpodobně snižuje riziko infekce COVID-19 u jedinců, kteří jsou seronegativní na protilátky proti SARS-CoV-2, pokud jsou použity do 4 dnů po expozici. Z tohoto důvodu pracovní skupina dává podmíněné doporučení na podporu použití kasirivimabu plus imdevimabu v rámci randomizované studie i mimo ni.

Poznámky k implementaci

SPC [zde](#).

Při určování vhodnosti léčby je třeba vzít v úvahu následující: Očkování jedinci byli ze studie vyloučeni – schopnost kasirivimabu plus imdevimabu zabránit infekci COVID-19 u této populace není známa; Účinnost kasirivimabu plus imdevimabu v prevenci infekce COVID-19 u pacientů, kteří jsou seropozitivní na protilátky proti SARS-CoV-2 nebo kteří jsou imunosuprimováni, není známa. U jedinců, u kterých se rozvine COVID-19, není znám dopad profylaktického kasirivimabu plus imdevimabu na následné sledované výsledky, jako je hospitalizace, potřeba doplňkového kyslíku nebo mortalita. Pracovní skupina uznává, že subkutánní kasirivimab plus imdevimab mohou být podávány osobám v domácnosti, které byly v době testování PCR-negativní, ale v době podávání kasirivimabu plus imdevimabu se staly PCR-pozitivními. Ačkoli pracovní skupina v současné době nedoporučuje kasirivimab plus imdevimab pro PCR-pozitivní jedince s asymptomatickým nebo mírně symptomatickým onemocněním COVID-19, tato léčba pravděpodobně nepovede k poškození.

Specifika některých skupin pacientů

Děti nebo dospívající

Děti ve věku 12 let a starší byly způsobilé pro zařazení do studie kasirivimab plus imdevimab, ale výsledky nebyly prezentovány samostatně pro tuto podskupinu a není jasné, kolik dětí bylo zahrnuto. V důsledku toho zůstává nejistota ohledně přínosů a rizik kasirivimabu plus imdevimabu pro děti a dospívající ohrožené infekcí virem SARS-CoV-2.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Klinická otázka 2

Měl by být používán kasirivimab plus imdevimab k postexpoziční léčbě osob vystavených COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžkého COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Osoby vystavené COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžkého COVID-19
I	INTERVENCE	Postexpoziční kasirivimab plus imdevimab
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Symptomatická infekce SARS-CoV-2; délka trvání symptomatické infekce; s COVID-19 související hospitalizace nebo návštěva pohotovosti; léčbou vyvolané závažné nežádoucí příhody

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U osob vystavených COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžkého COVID-19 navrhuje zvážit postexpoziční léčbu kasirivimabem plus imdevimabem.	⊕⊕⊕⊕	↑?

Poznámka: Dávkování kasirivimabu plus imdevimabu je kasirivimab 600 mg & imdevimab 600 mg IV nebo SC jednou. Do studie zvažované pro toto doporučení byli účastníci zařazeni do 96 hodin poté, co kontakt v domácnosti obdržel diagnózu infekce SARS-CoV-2.

Poznámky k implementaci

SPC [zde](#).

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Infectious Diseases Society of America (IDSA)

Datum publikace: 18. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Infectious Diseases

Society of America 2021; Version 5.4.1. Available at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/COVID-19-guideline-treatment-and-management/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Souhrn důkazů

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Post-exposure casirivimab/idecivimab	No post-exposure casirivimab/idecivimab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Symptomatic SARS-CoV-2 infection (1,200 mg SC) (follow-up: mean 28 days; assessed with: RT-qPCR plus broad-term definition)

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	11/753 (1.5%)	59/752 (7.8%)	RR 0.19 (0.10 to 0.35)	64 fewer per 1 000 (from 71 fewer to 51 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	---------------	------------------------	--	---------------	----------

Duration of symptomatic infection (1,200 mg SC)

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	11	59	-	MD 2 higher (2.91 higher to 1.09 higher)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------	------	----	----	---	--	----------	----------

COVID-19 related hospitalizations or ER visits (1,200 mg SC) (follow-up: 28 days)

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious ^b	very serious ^{a,c}	none	0/753 (0.0%)	4/752 (0.5%)	RR 0.11 (0.01 to 2.06)	5 fewer per 1 000 (from 5 fewer to 6 more)	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	--------------------------	-----------------------------	------	--------------	--------------	------------------------	--	----------	-----------

Serious treatment-emergent adverse events (1,200 mg SC) (follow-up: 28 days)

1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^d	serious ^{a,c}	none	10/1311 (0.8%)	15/1306 (1.1%)	RR 0.66 (0.30 to 1.47)	4 fewer per 1 000 (from 8 fewer to 5 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	----------------------	------------------------	------	----------------	----------------	------------------------	--	----------	----------

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

Explanations

a. Small number of events; fragility present

b. COVID-19 related hospitalizations is a surrogate for ICU admission, mechanical ventilation and death. Not rated down.

c. 95% CI cannot exclude meaningful harm

d. Serious treatment emergent adverse events reported for entire study population (including symptomatic and asymptomatic) and may not be generalizable to seronegative population.

3. Kritéria pro přijetí pacientů s COVID-19 do nemocnice

Nemocniční léčba u pacientů s onemocněním COVID-19 zahrnují farmakologickou terapii a odlišnosti/specifika postupů orgánové podpory. Při tvorbě této kapitoly jsme čerpali z osmi zdrojů, viz seznam použité literatury.^{19–26}

Indikace k hospitalizaci

Indikace k hospitalizaci SARS-CoV-2 suspektních nebo pozitivních pacientů je vždy individuálně posouzena lékařem na základě klinického, laboratorního a zobrazovacího vyšetření a vyhodnocení tíže stavu, potenciálně nestabilních nebo domácí léčbu znemožňujících komorbidit, stupně alterace kardiopulmonálního systému, potřebných postupů orgánové podpory a rizikových faktorů pro těžký průběh. Indikace hospitalizace může být rovněž modifikována špatnou sociální situací nebo přítomností imunologicky alterovaných členů rodiny.

Indikace k hospitalizaci zahrnují, ale neomezují se pouze na následující situace:

- Je indikována oxygenoterapie (u nemocných se známkami dechové tísně, šoku, poruchou vědomí nebo křečemi a hodnotou SpO₂ pod 93 %, u nemocných bez těchto faktorů a hodnotou SpO₂ pod 90 % a u těhotných žen s hodnotou SpO₂ pod 92–94 %). (dle WHO)
- Pacient má nově vzniklou a/nebo progresivně se zhoršující dušnost.
- U pacienta došlo ke zhoršení dušnosti nebo k navýšení potřeby přívodu kyslíku.
- U nemocných s předchozím onemocněním respiračního systému.
- Pacient není schopen p.o. příjmu tekutin a léků, nelze-li zajistit podávání tekutin a farmak jiným způsobem než za hospitalizace.
- Pacient vyžaduje monitorování nebo orgánovou podporu, která je možná pouze za hospitalizace.
- Byly zjištěny závažné abnormality fyziologických vitálních funkcí a/nebo laboratorních výsledků (např. hypotenze, změna stavu vědomí, tachypnoe, závažné laboratorní výsledky – CRP, leukocytóza, vysoké D-dimery, lymfopenie, hodnota LDH), k facilitaci rozhodnutí o hospitalizaci lze využít některý z dostupných skórovacích systému.
- Další zvažované okolnosti, jako jsou věk nad 60 let nebo závažná komorbidita (kardiovaskulární onemocnění, diabetes mellitus, chronické respirační onemocnění, mentální poruchy, chronické onemocnění ledvin, cerebrovaskulární onemocnění, imunosuprese, malignity a obezita, v těhotenství vyšší věk matky, vyšší hodnota BMI, chronické stavy v těhotenství jako gestační diabetes a preeklampsie (vše dle WHO) nejsou samy o sobě indikací k hospitalizaci, ale jsou zvažovány jako rizikové faktory pro těžký průběh onemocnění.

Indikace k pobytu v intenzivní péči

Intenzivní péče je indikována u nemocných s potenciálním přínosem pobytu v intenzivní péči, kteří splňují některé z následujících kritérií:

- Je indikována invazivní nebo neinvazivní umělá plicní ventilace nebo vysoko-průtoková nosní oxygenoterapie (HFNO) u nestabilního nemocného nebo u nemocného s vysokým rizikem selhání HFNO.
- Je přítomna sepsa, šok nebo porucha vědomí.

- Je přítomna jiná obvyklá indikace k pobytu v intenzivní péči u SARS-CoV-2 pozitivního nemocného.

Indikace k odeslání nemocného praktickým lékařem ke zvážení hospitalizace

- Praktičtí lékaři jsou informováni, do jaké nemocnice a na jaké oddělení v daném spádu budou odesílat pacienty s prokázaným onemocněním SARS-CoV-2 indikované k hospitalizaci.
- Lékař při rozhodování o odeslání pacienta s prokázaným onemocněním SARS-CoV-2 k hospitalizaci zohledňuje následující hlediska:
 - přítomnost alarmujících příznaků – dušnost, hypoxémie ($\text{SpO}_2 < 93 \%$), zchvácenost, dehydratace, apatie, kolaps, oligurie, horečka (teplota $> 38,3 \text{ }^\circ\text{C}$ nereagující na antipyretika), tachykardie ($> 125/\text{min}$), tachypnoe ($> 25/\text{min}$))
 - existence vysokého rizika zhoršení stavu a/nebo smrti
 - riziko závažné dekompenzace chronického onemocnění
 - zázemí pro domácí léčbu
 - schopnost porozumět a realizovat doporučení a schopnost udržovat následný distanční kontakt
- Výjimečně praktický lékař indikuje převoz k hospitalizaci již na základě informací zjištěných při distančním kontaktu s pacientem nebo jeho rodinou.
- Indikací k přivolání ZZS u pacientů s COVID-19 a k převozu do specializované péče je zejména rychlé zhoršování stavu, středně těžký a těžký symptomatický průběh u pacienta se závažnými komorbiditami, alarmující známky (viz výše) nebo dekompenzace chronického onemocnění.

4. Monitorace pacientů s COVID-19 bez nutnosti hospitalizace

Pravidla domácí monitorace pacientů s onemocněním COVID-19 určuje praktický lékař na základě iniciačního vyhodnocení zdravotního stavu pacienta, znalosti individuálního rizika závažného průběhu onemocnění (viz níže), posouzení domácího zázemí pacienta, schopnosti porozumět a realizovat doporučení a schopnosti udržovat následný distanční kontakt s praktickým lékařem. Praktický lékař podle potřeby vystavuje pracovní neschopnost.²⁷

Ukazatele zvýšeného individuálního rizika závažného průběhu onemocnění u pacientů indikovaných k ambulantní péči:

- věk > 65 let
- absence očkování, nebo neúplné očkování
- gravidita
- chronické onemocnění plic
- kardiovaskulární onemocnění včetně arteriální hypertenze
- obezita (body mass index > 30 kg/m²)
- diabetes mellitus
- chronická renální insuficience
- primární, nebo sekundární imunodeficit
- problematické zachování domácího režimu a problematický přístup ke zdravotní péči

U pacientů indikovaných k ambulantní péči praktický lékař poučí pacienta o možných známkách zhoršení stavu a ujistí pacienta, že u většiny pacientů je průběh onemocnění lehký a nemoc během 2–3 týdnů odezní.

U pacientů v domácím léčení s rizikem závažného průběhu, především s ohledem na plicní komplikace, je indikováno domácí monitorování vitálních funkcí, a to měření periferní saturace krve kyslíkem metodou pulzní oxymetrie, měření klidové tepové frekvence, dechové frekvence a tělesné teploty. Ke správnému používání pulzního oxymetru musí být pacient řádně edukován. Známky zhoršení, na které by měl být pacient upozorněn, zahrnují: nový vznik nebo zhoršení dušnosti, klidová dechová frekvence > 20/min, klidová periferní saturace krve kyslíkem < 93 % (u těhotných < 95 %), klidová tepová frekvence > 100/min, dále horečka > 38 °C nereagující na antipyretika a bolest na hrudi.

Pacienty s rizikem závažného průběhu kontaktuje praktický lékař telefonicky či jinou předem domluvenou formou distanční komunikace dle vzájemné domluvy pravidelně dle stavu a vývoje a osobně při jakémkoliv podezření na zhoršení klinického stavu s nutností zhodnocení indikace k hospitalizaci. U pacientů bez rizika závažného průběhu je četnost distančních a osobních kontrol individuální.

Praktický lékař by měl věnovat pozornost také výskytu úzkostných a depresivních symptomů v souvislosti s onemocněním COVID-19 a výskytu symptomů svědčících pro trombotické komplikace, jako jsou hluboká žilní trombóza, plicní embolie, cévní mozková příhoda a akutní koronární syndrom. V případě klinického podezření by pak měl provést příslušná diagnostická, profylaktická, léčebná nebo organizační opatření.

Po odeznění akutní fáze lékař posoudí potřebu výstupního vyšetření v ordinaci, případně při návštěvní službě.

5. Farmakologická léčba pacientů s COVID-19

	Pre-expoziční profylaxe	Post-expoziční profylaxe	Ambulantní pacienti	Hospitalizovaní pacienti	JIP
Monoklonální protilátky					
Kasirivimab plus imdevimab	U seronegativních nebo PCR-negativních blízkých rodinných kontaktů jedinců s potvrzeným onemocněním COVID-19	U osob vystavených COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžkého onemocnění	U ambulantních pacientů s mírným až středně těžkým onemocněním COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžkého onemocnění (nepoužívat u těhotných a kojících s mírným nebo asymptomatickým průběhem)	U seronegativních pacientů hospitalizovaných se středně těžkým až kritickým COVID-19, včetně těhotných a kojících žen (nepoužívat u seropozitivních)	
Sotrovimab	X	X	U ambulantních pacientů s mírným až středně těžkým onemocněním COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžkého onemocnění	X	X
Bamlanivimab plus etesevimab	X	X	U ambulantních pacientů s mírným až středně těžkým onemocněním COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžkého onemocnění	X	X
Tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld, předběžné doporučení)	U středně nebo těžce imunokompromitovaných jedinců se zvýšeným rizikem nedostatečné imunitní odpovědi na vakcínu proti COVID-19 nebo s kontraindikacemi očkování jako pre-expoziční profylaxe (předběžné doporučení)	X	X	X	X
Kortikoidy					
Inhalační budesonid	X	X	U dospělých se symptomatickým onemocněním COVID-19, kteří nepotřebují kyslík a kteří mají jeden nebo více rizikových faktorů pro progresi onemocnění		X
Dexamethason	X	X	X	U dospělých, kteří dostávají léčbu kyslíkem (včetně pacientů na umělé plicní ventilaci) (U hospitalizovaných pacientů s těžkým COVID-19, kteří pro kontraindikace nemohou dostat kortikoidní léčbu [standard péče], navrhuje se zvážit baricitinib s remdesivirem a ne samotný remdesivir.) (U dospělých s COVID-19, kteří nepotřebují kyslík, dexamethason rutinně nepoužívat)	
Antivirotika					
Remdesivir	X	X	U ambulantních pacientů s mírným až středně těžkým	U dospělých, kteří jsou hospitalizováni se	X

	Pre-expoziční profylaxe	Post- expoziční profylaxe	Ambulantní pacienti	Hospitalizovaní pacienti	JIP
			onemocněním COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžké formy onemocnění zahájit léčbu do 7 dnů od nástupu příznaků (předběžné doporučení)	středně těžkým až těžkým COVID-19, kteří nevyžadují umělou plicní ventilaci (nepoužívat u těch, kteří potřebují UPV)	
Molnupiravir (předběžné doporučení)	X	X	U ambulantních dospělých pacientů s mírným až středně těžkým onemocněním COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžké formy onemocnění, kteří nemají jinou možnost léčby, zahájit léčbu do 5 dnů od nástupu příznaků (předběžné doporučení)	X	X
Nirmatrelvir plus ritonavir (Paxlovid) (předběžné doporučení)	X	X	U ambulantních pacientů s mírným až středně těžkým onemocněním COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžké formy onemocnění zahájit léčbu do 5 dnů od nástupu příznaků (předběžné doporučení)	X	X
Inhibitory IL-6, inhibitory Janusových kináz					
Tocilizumab nebo sarilumab	X	X	X	U pacientů s těžkým nebo kritickým onemocněním COVID-19	
Baricitinib	X	X	X	U hospitalizovaných dospělých s těžkým onemocněním COVID-19 a zvýšenými zánětlivými parametry	U hospitalizovaných dospělých s COVID-19, kteří vyžadují léčbu kyslíkem či léčbu kyslíkem s vysokým průtokem (HFNO) a/nebo neinvazivní plicní ventilaci
Tofacitinib	X	X	X	U hospitalizovaných dospělých s těžkým onemocněním COVID-19, kteří nejsou na neinvazivní plicní ventilaci nebo umělé plicní ventilaci	X
Antitrombotická a antikoagulační léčba					

	Pre-expoziční profylaxe	Post-expoziční profylaxe	Ambulantní pacienti	Hospitalizovaní pacienti	JIP
Rutinní profylaxe žilního tromboembolismu (profylaktická dávka)	X	X	X	U hospitalizovaných pacientů s COVID-19 rutinně profylaktická dávka (nepoužívat střední a terapeutické dávky)	

A. Monoklonální protilátky

Klinická otázka 3

Měly by být používány neutralizující protilátky bamlanivimab plus etesevimab, kasirivimab plus imdevimab nebo sotrovimab k léčbě ambulantních pacientů s COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžkého onemocnění?

P	POPULACE/PACIENT	Ambulantní pacienti s mírným až středně těžkým onemocněním COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžkého onemocnění
I	INTERVENCE	Neutralizující protilátky
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Celková mortalita (1 200 mg); hospitalizace související s COVID-19 (1 200 mg); vážné nežádoucí účinky (všechny dávky)

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U ambulantních pacientů s mírným až středně těžkým onemocněním COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžkého onemocnění navrhuje zvážit léčbu neutralizujícími protilátkami bamlanivimab plus etesevimab, kasirivimab plus imdevimab nebo sotrovimab.	⊕⊕⊕⊖	↑?

Poznámka: Dávkování kasirivimabu plus imdevimabu je kasirivimab 600 mg a imdevimab 600 mg intravenózně. Subkutánní injekce je rozumnou alternativou u pacientů, kterým nemůže být podána intravenózně. Pacienti s mírným až středně těžkým onemocněním COVID-19, kteří jsou ve vysokém riziku progresu do těžké formy onemocnění, přijati do nemocnice z jiných důvodů než COVID-19, mohou také dostávat bamlanivimab plus etesevimab, kasirivimab plus imdevimab nebo sotrovimab. Při volbě nejvhodnější terapie neutralizujícími protilátkami by měla být zvážena citlivost na lokální variantu. Lokální dostupnost různých kombinací monoklonálních protilátek může být ovlivněna převahou lokálních variant. K dispozici jsou omezené údaje o účinnosti bamlanivimab plus etesevimab, kasirivimab plus imdevimab nebo sotrovimab u vysoce rizikových pacientů do 18 let.

Specifika některých skupin pacientů

Viz kapitola „Charakteristika pacientů s vysokým rizikem těžkého průběhu onemocnění COVID-19“ pro definici osob s vysokým rizikem. Varianta omikron je rezistentní vůči kasirivimabu plus imdevimabu, bamlanivimabu plus etesevimabu. Sotrovimab se jeví být na omikron účinný. Před zvážením podání těchto monoklonálních protilátek je proto nutné PCR vyšetření včetně diskriminačního PCR. Bez toho není doporučeno kasirivimab plus imdevimab ani bamlanivimab plus etesevimab podat.

Poznámky k implementaci

SPC: [kasirivimab/imdevimab](#), [sotrovimab](#), [Rozhodnutí MZ ČR o dočasném povolení přípravků Bamlanivimab a Etesevimab](#).

Priority pro další pro další výzkum

Autoři zdrojového KDP si uvědomují potřebu pokračujícího výzkumu a shromažďování důkazů, zejména studií zabývajících se výstupy důležitými pro pacienty (hospitalizace postupující k nutnosti ventilace nebo smrti), existujících a nových neutralizačních protilátek a výsledků s variantami, které vyvolávají obavy (VOC).

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Infectious Diseases Society of America (IDSA)

Datum publikace: 18. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Infectious Diseases Society of America 2021; Version 5.4.1. Available at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/COVID-19-guideline-treatment-and-management/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Souhrn důkazů

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Casirivimab/imdevimab neutralizing antibody treatment	No casirivimab/imdevimab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

All-cause mortality (1,200 mg) (follow-up: 29 days)

1	randomized trials	not serious ^a	not serious	not serious	serious ^{b, c}	none	1/736 (0.1%)	1/748 (0.1%)	RR 1.02 (0.06 to 16.20)	0 fewer per 1 000 (from 4 fewer to 4 more) ^d	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	--------------------------	-------------	-------------	-------------------------	------	--------------	--------------	-------------------------	---	---------------	----------

COVID-19 related hospitalizations (1,200 mg) (follow-up: 29 days)

1	randomized trials	not serious ^a	not serious	not serious ^e	serious ^b	none	6/736 (0.8%)	23/748 (3.1%)	RR 0.27 (0.11 to 0.65)	22 fewer per 1 000 (from 27 fewer to 11 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	--------------------------	-------------	--------------------------	----------------------	------	--------------	---------------	------------------------	--	---------------	----------

Serious adverse events (all doses) (follow-up: 29 days)

1	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	50/3688 (1.4%)	74/1843 (4.0%)	RR 0.34 (0.24 to 0.48)	27 fewer per 1 000 (from 31 fewer to 21 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	--------------------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	----------------	------------------------	--	---------------	----------

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

a. Differential post randomization event exclusions (1040 participants) in the original phase (participants without risk factors) is unknown. Publication did not provide an intention to treat analysis. Not rated down for risk of bias as the data in this evidence profile is limited to the amended phase 1,200 mg dose only and not the entire data set (1,200 mg is the currently recommended dose). However, sensitivity analysis of the entire data set showed similar results: for hospitalizations 23/2091 vs 59/1341; RR 0.25 (95% CI 0.16, 0.4); deaths: 2/2091 vs 3/1341; RR 0.43 (95% CI 0.08, 2.3).

b. Small number of events; fragility present.

c. 95% CI cannot exclude no difference or increased mortality.

d. As the RR 95% CI is wide due to sparse data, absolute risk difference recalculated independently and not based on RR.

e. COVID-19 related hospitalizations is a surrogate for ICU admission, mechanical ventilation and death. Not rated down.

Klinická otázka 4

Měl by být používán kasirivimab plus imdevimab u těhotných nebo kojících žen, které mají mírný, nebo asymptomatický průběh onemocnění COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Těhotné nebo kojící ženy, které mají mírný, nebo asymptomatický průběh onemocnění COVID-19
I	INTERVENCE	Kasirivimab plus imdevimab (REGEN-COV)
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Symptomatická infekce SARS-CoV-2; délka trvání symptomatické infekce; s COVID-19 související hospitalizace nebo návštěva pohotovosti; léčbou vyvolané závažné nežádoucí příhody

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Kasirivimab plus imdevimab je u těhotných nebo kojících žen, které mají mírný nebo asymptomatický průběh onemocnění COVID-19, možné používat pouze v rámci registrovaných klinických studií.	Nestanoveno	Doporučení pro výzkum

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Klinická otázka 5

Měl by být používán sotrovimab k léčbě ambulantních pacientů s COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžkého onemocnění?

P	POPULACE/PACIENT	Ambulantní pacienti s mírným až středně těžkým onemocněním COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžkého onemocnění
I	INTERVENCE	Neutralizující protilátka sotrovimab
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Mortalita; hospitalizace (déle než 24 hodin z jakékoliv příčiny), progresu do těžkého až kritického onemocnění, závažné nežádoucí účinky

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U ambulantních pacientů s mírným až středně těžkým onemocněním COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžkého onemocnění navrhuje zvážit léčbu neutralizující protilátkou sotrovimab.	⊕⊕⊕⊖	↑?

Poznámka: Dávkování sotrovimabu je sotrovimab 500 IV jednou. Pacienti s mírným až středně závažným onemocněním COVID-19, kteří jsou ve vysokém riziku progresu do těžké formy onemocnění, přijati do nemocnice z jiných důvodů než COVID-19, mohou také dostávat bamlanivimab plus etesevimab, casirivimab plus imdevimab nebo sotrovimab. Při volbě nejvhodnější terapie neutralizujícími protilátkami by měla být zvažována citlivost na lokální variantu. Lokální dostupnost různých kombinací monoklonálních protilátek může být ovlivněna převahou lokálních variant. K dispozici jsou omezené údaje o účinnosti bamlanivimab plus etesevimab, casirivimab plus imdevimab nebo sotrovimab u vysoce rizikových pacientů do 18 let.

Specifika některých skupin pacientů

Viz kapitola „Charakteristika pacientů s vysokým rizikem těžkého průběhu onemocnění COVID-19“ pro definici osob s vysokým rizikem. Sotrovimab se jeví být na variantu omikron účinný.

Poznámky k implementaci

SPC [zde](#).

Priority pro další výzkum

Autoři zdrojového KDP si uvědomují potřebu pokračujícího výzkumu a shromažďování důkazů, zejména studií zabývajících se výstupy důležitými pro pacienty (hospitalizace postupující k nutnosti ventilace nebo smrti), existujících a nových neutralizačních protilátek a výsledků s variantami, které vyvolávají obavy (VOC).

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Infectious Diseases Society of America (IDSA)

Datum publikace: 18. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Infectious Diseases Society of America 2021; Version 5.4.1. Available at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/COVID-19-guideline-treatment-and-management/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Souhrn důkazů

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Sotrovimab neutralizing antibody treatment	No sotrovimab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Mortality (follow-up: 29 days)

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	0/291 (0.0%)	1/292 (0.3%)	RR 0.33 (0.01 to 8.18) ^b	3 fewer per 1 000 (from 10 fewer to 3 more) ^c	⊕⊕○ ○ Low	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------	------	--------------	--------------	-------------------------------------	--	-----------------	----------

Hospitalization (>24 hours for any cause) (follow-up: 29 days)

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious ^d	serious ^a	none	3/291 (1.0%)	21/292 (7.2%)	RR 0.14 (0.04 to 0.48)	62 fewer per 1 000 (from 69 fewer to 37 fewer)	⊕⊕⊕ ○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	--------------------------	----------------------	------	--------------	---------------	------------------------	--	----------------------	----------

Progression to severe or critical disease (follow-up: 29 days)

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious ^d	serious ^a	none	2/291 (0.7%)	19/292 (6.5%)	RR 0.11 (0.02 to 0.45)	58 fewer per 1 000 (from 64 fewer to 36 fewer)	⊕⊕⊕ ○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	--------------------------	----------------------	------	--------------	---------------	------------------------	--	----------------------	----------

Serious adverse events (follow-up: 29 days)

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	7/430 (1.6%)	26/438 (5.9%)	RR 0.27 (0.12 to 0.63)	43 fewer per 1 000 (from 52 fewer to 22 fewer)	⊕⊕⊕ ○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	--------------	---------------	------------------------	--	----------------------	----------

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Small number of events; fragility present
- b. RR estimated by using continuity correction of 0.5.
- c. As the RR 95% CI is wide due to sparse data, absolute risk difference recalculated independently and not based on RR.
- d. COVID-19 related hospitalizations is a surrogate for ICU admission, mechanical ventilation and death. Not rated down for indirectness.

Klinická otázka 6

Měl by být používán bamlanivimab plus etesevimab k léčbě ambulantních pacientů s onemocněním COVID-19 a s vysokým rizikem progresu do těžkého onemocnění?

P	POPULACE/PACIENT	Ambulantní pacienti s mírným až středně těžkým onemocněním COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžkého onemocnění
I	INTERVENCE	Neutralizující protilátky bamlanivimab plus etesevimab
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Mortalita; hospitalizace s onemocněním COVID-19 (déle než 24 hodin akutní péče); přetrvávající virová nálož 7. den, závažné nežádoucí účinky

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U ambulantních pacientů s mírným až středně těžkým onemocněním COVID-19 s vysokým rizikem progresu do těžkého onemocnění navrhuje zvážit léčbu neutralizujícími protilátkami bamlanivimab plus etesevimab.	⊕⊕⊕⊖	↑?

Poznámka: Dávkování bamlanivimabu plus etesevimabu je bamlanivimab 700 mg a etesevimab 1 400 mg intravenózně. Pacienti s mírným až středně těžkým onemocněním COVID-19, kteří jsou ve vysokém riziku progresu do těžké formy onemocnění, přijati do nemocnice z jiných důvodů než COVID-19, mohou také dostávat bamlanivimab plus etesevimab, casirivimab plus imdevimab nebo sotrovimab. Při volbě nejvhodnější terapie neutralizujícími protilátkami by měla být zvážena citlivost na lokální variantu. Lokální dostupnost různých kombinací monoklonálních protilátek může být ovlivněna převahou lokálních variant. K dispozici jsou omezené údaje o účinnosti bamlanivimab plus etesevimab, casirivimab plus imdevimab nebo sotrovimab u vysoce rizikových pacientů do 18 let.

Specifika některých skupin pacientů

Viz kapitola „Charakteristika pacientů s vysokým rizikem těžkého průběhu onemocnění COVID-19“ pro definici osob s vysokým rizikem. Varianta omikron je rezistentní vůči kasirivimabu plus imdevimabu, bamlanivimabu plus etesevimabu. Sotrovimab se jeví být na omikron účinný. Před zvážením podání těchto monoklonálních protilátek je proto nutné PCR vyšetření včetně diskriminačního PCR. Bez toho není doporučeno kasirivimab plus imdevimab ani bamlanivimab plus etesevimab podat.

Poznámky k implementaci

[Rozhodnutí MZ ČR o dočasném povolení přípravků bamlanivimab a etesevimab.](#)

Priority pro další výzkum

Autoři zdrojového KDP si uvědomují potřebu pokračujícího výzkumu a shromažďování důkazů, zejména studií zabývajících se výstupy důležitými pro pacienty (hospitalizace postupující k nutnosti ventilace nebo smrti), existujících a nových neutralizačních protilátek a výsledků s variantami, které vyvolávají obavy (VOC).

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Infectious Diseases Society of America (IDSA)

Datum publikace: 18. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Infectious Diseases

Society of America 2021; Version 5.4.1. Available at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/COVID-19-guideline-treatment-and-management/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Souhrn důkazů

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Bamlanivimab/etesevimab neutralizing antibody treatment	No bamlanivimab/etesevimab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Mortality (follow-up: 29 days)

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious ^a	serious ^b	none	0/518 (0.0%)	10/517 (1.9%)	RR 0.05 (0.00 to 0.80) ^c	19 fewer per 1 000 (from 31 fewer to 7 fewer) ^d	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	--------------------------	----------------------	------	--------------	---------------	-------------------------------------	--	---------------	----------

Hospitalization (>24 hours of acute care) with COVID-19 (follow-up: 29 days)

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious ^a	serious ^b	none	11/518 (2.1%)	36/517 (7.0%)	RR 0.30 (0.16 to 0.59)	49 fewer per 1 000 (from 58 fewer to 29 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	--------------------------	----------------------	------	---------------	---------------	------------------------	--	---------------	----------

Persistently high viral load at day 7 (follow-up: 7 days; assessed with: RT-PCR)

1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^{a,f}	serious ^b	none	50/508 (9.8%)	145/499 (29.1%)	RR 0.34 (0.25 to 0.46)	192 fewer per 1 000 (from 218 fewer to 157 fewer)	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	------------------------	----------------------	------	---------------	-----------------	------------------------	---	----------	-----------

Serious adverse events

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious ^a	serious ^b	none	7/518 (1.4%)	5/517 (1.0%)	RR 1.40 (0.45 to 4.37)	4 more per 1 000 (from 5 fewer to 33 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	--------------------------	----------------------	------	--------------	--------------	------------------------	--	---------------	----------

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- Estimate reflects the use of a higher dose than treatment dose approved by the FDA.
- Fragility present, low number of events.
- RR estimated by using continuity correction of 0.5.
- As the RR 95% CI is wide due to sparse data, absolute risk difference recalculated independently and not based on RR.
- Hospital admission is an intermediary outcome for morbidity, ICU admission, and need for ventilation. Not rated down.
- Measure of viral clearance is a surrogate outcome for hospital admission, need for intensive care, intubation and death.

Klinická otázka 7

Měl by být používán kasirivimab plus imdevimab u seronegativních pacientů hospitalizovaných se středně těžkým až kritickým COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Seronegativní pacienti hospitalizovaní se středně těžkým až kritickým COVID-19
I	INTERVENCE	Kasirivimab plus imdevimab
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Celková úmrtnost; invazivní umělá plicní ventilace; propuštění z nemocnice

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U seronegativních pacientů hospitalizovaných se středně těžkým až kritickým onemocněním COVID-19 navrhuje zvážit podání kasirivimabu plus imdevimabu.	⊕⊕⊕⊖	↑?

Zdůvodnění

Podání kasirivimabu/imdevimabu u seronegativních pacientů hospitalizovaných se středně těžkým až kritickým onemocněním COVID-19 snižuje v následujících 28 dnech mortalitu ze všech příčin, nutnost invazivní umělé plicní ventilace a délku hospitalizace. Jistota důkazů byla střední pro mortalitu ze všech příčin a invazivní umělou plicní ventilaci (vzhledem k závažné nepřesnosti dané závislostí na jediné studii) a nízká pro propuštění z nemocnice a délku hospitalizace (vzhledem k závažné nepřesnosti dané závislostí na jediné studii a širokým intervalem spolehlivosti).

Specifika některých skupin pacientů

Varianta omikron je rezistentní vůči kasirivimabu plus imdevimabu, bamlanivimabu plus etesivimabu. Sotrovimab se jeví být na omikron účinný. Před zvážení podání těchto monoklonálních protilátek je proto nutné PCR vyšetření včetně diskriminačního PCR. Bez toho není doporučeno kasirivimab plus imdevimab ani bamlanivimab plus etesivimab podat.

Poznámky k implementaci

SPC [zde](#).

Monitoring a hodnocení

Je nutné nadále zkoumat klinický efekt podání kasirivimabu plus imdevimabu i u nemocných nakažených novými variantami SARS-CoV-2 a u nemocných po vakcinaci či po prodělání COVID-19, zejména v případech nákazou novými variantami SARS-CoV-2. Real-world evidence bude měřitelná na základě záznamů podání léků v ISIN v korelaci s daty dostupnými v ÚZIS a daty pojišťoven.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au/>
Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Souhrn důkazů

Certainty assessment							Ne of patients		Effect		Certainty	Importance
Ne of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Casirivimab plus imdevimab	Usual care	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

All-cause mortality [All patients] Within 28 days of commencing treatment

1	randomised trials ^a	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	944/4839 (19.5%)	1026/496 (20.7%)	RR 0.94 (0.87 to 1.02)	12 fewer per 1 000 (from 27 fewer to 4 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	
---	--------------------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	------------------	------------------	------------------------	--	---------------	--

Invasive mechanical ventilation [All patients] Within 28 days of commencing treatment

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	105/0	105/1000 (10.5%)	RR 1.00 (0.89 to 1.13)	0 fewer per 1 000 (from 12 fewer to 14 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-------	------------------	------------------------	--	---------------	--

Discharged from hospital [All patients] Within 28 days of commencing treatment

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	0/0	690/1000 (69.0%)	RR 1.01 (0.98 to 1.04)	7 more per 1 000 (from 14 fewer to 28 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----	------------------	------------------------	---	---------------	--

All-cause mortality [seronegative] Within 28 days of commencing treatment

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	0/0	297/1000 (29.7%)	RR 0.82 (0.73 to 0.92)	53 fewer per 1 000 (from 80 fewer to 24 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate	
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----	------------------	------------------------	--	---------------	--

Invasive mechanical ventilation [seronegative] Within 28 days of commencing treatment

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	0/0	135/1000 (13.5%)	RR 0.88 (0.73 to 1.06)	16 fewer per 1 000 (from 36 fewer to 8 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----	------------------	------------------------	--	---------------	--

Discharged from hospital [seronegative] Within 28 days of commencing treatment

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^c	none	0/0	578/1000 (57.8%)	RR 1.11 (1.05 to 1.17)	64 more per 1 000 (from 29 more to 98 more)	⊕⊕○○ Low	
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------	------	-----	------------------	------------------------	---	----------	--

All-cause mortality [seropositive] Within 28 days of commencing treatment

Certainty assessment							Ne of patients		Effect		Certainty	Importance
Ne of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Casirivimab plus imdevimab	Usual care	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	0/0	168/1000 (16.8%)	RR 1.02 (0.92 to 1.13)	3 more per 1 000 (from 13 fewer to 22 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	

Invasive mechanical ventilation [seropositive] Within 28 days of commencing treatment

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	0/0	83/1000 (8.3%)	RR 1.08 (0.92 to 1.26)	7 more per 1 000 (from 7 fewer to 22 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----	----------------	------------------------	--	---------------	--

Discharged from hospital [seropositive] Within 28 days of commencing treatment

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	0/0	740/1000 (74.0%)	RR 0.98 (0.95 to 1.01)	15 fewer per 1 000 (from 37 fewer to 7 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----	------------------	------------------------	--	---------------	--

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

a. RECOVERY 2021

b. Only data from one study.

c. Only data from one study, Wide confidence intervals.

Klinická otázka 8

Měl by být používán kasirivimab plus imdevimab u seronegativních těhotných nebo kojících žen hospitalizovaných pro středně těžký až kritický COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Seronegativní těhotné nebo kojící ženy hospitalizované pro těžký až kritický COVID-19
I	INTERVENCE	Kasirivimab plus imdevimab (REGEN-COV)
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Celková úmrtnost do 28 dnů od zahájení léčby; invazivní umělá plicní ventilace do 28 dnů od zahájení léčby; propuštění z nemocnice do 28 dnů od zahájení léčby; celková úmrtnost do 28 dnů od zahájení léčby; invazivní umělá plicní ventilace do 28 dnů od zahájení léčby; propuštění z nemocnice

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U seronegativních těhotných nebo kojících žen hospitalizovaných pro středně těžký až kritický COVID-19 navrhuje zvážit použití kasirivimabu plus imdevimabu.	⊕⊕⊕⊖	↑?

Zdůvodnění

Podání kasirivimabu plus imdevimabu u seronegativních pacientů hospitalizovaných se středně těžkým až kritickým onemocněním COVID-19 snižuje v následujících 28 dnech mortalitu ze všech příčin, nutnost invazivní umělé plicní ventilace a délku hospitalizace. I když těhotné a kojící ženy mohly být zařazeny do klinické studie RECOVERY, v současné době přetrvává nedostatek dat pro hodnocení bezpečnosti u matky a plodu. Proto by měl být léčivý přípravek u těhotných a kojících žen použit, pokud možný profit převáží možné riziko pro matku a plod (dítě). Vzhledem k tomu, že léčivý přípravek obsahuje monoklonální imunoglobulin G (IgG), je pravděpodobné že tyto protilátky procházejí placentou. Nicméně byly již bezpečně použity i jiné IgG přípravky u těhotných a kojících žen, u kterých bylo použití indikováno. Nemáme žádné údaje o přítomnosti kasirivimabu plus imdevimabu v mléce, o jeho účinku na kojence, nebo o efektu léku na tvorbu mléka. Je známo, že mateřské IgG jsou přítomny v mléku. Vzhledem k těmto faktorům dává autorský tým zdrojového KDP podmíněné doporučení pro kasirivimab plus imdevimab pro použití mimo i v rámci klinických studií.

Specifika některých skupin pacientů

Varianta omikron je rezistentní vůči kasirivimabu plus imdevimabu, bamlanivimabu plus etesivimabu. Sotrovimab se jeví být na omikron účinný. Před zvážením podání těchto monoklonálních protilátek je proto nutné PCR vyšetření včetně diskriminačního PCR. Bez toho není doporučeno kasirivimab plus imdevimab ani bamlanivimab plus etesivimab podat. Poznámky k implementaci

SPC [zde](#).

Studie RECOVERY podávala jedinou intravenózní dávku 8 000 mg přípravku REGEN-COV (4 000 mg kasirivimabu plus 4 000 mg imdevimabu v 250 ml 0,9 % fyziologického roztoku). Dávku není potřebné upravovat pro těhotné nebo kojící ženy.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Klinická otázka 9

Měl by být používán kasirivimab plus imdevimab u seropozitivních pacientů hospitalizovaných se středně těžkým až kritickým COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Seropozitivní pacienti hospitalizovaní se středně těžkým až kritickým COVID-19
I	INTERVENCE	Kasirivimab plus imdevimab
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Celková úmrtnost; invazivní umělá plicní ventilace; propuštění z nemocnice

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U seropozitivních pacientů hospitalizovaných se středně těžkým až kritickým onemocněním COVID-19 doporučujeme nepoužívat kasirivimab plus imdevimab.	⊕⊕⊕⊖	↓↓

Zdůvodnění

U seropozitivních pacientů (s detekovanými protilátkami proti SARS-CoV-2) hospitalizovaných pro středně těžký až kritický COVID-19 má kasirivimab plus imdevimab pravděpodobně malý vliv na mortalitu, potřebu invazivní umělé plicní ventilace a propuštění z nemocnice. Vzhledem k tomu autorský tým zdrojového KDP doporučuje nepoužívat kasirivimab plus imdevimab u seropozitivních hospitalizovaných pacientů. Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Souhrn důkazů

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Casirivimab plus imdevimab	Usual care	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	0/0	207/1000 (20.7%)	RR 0.94 (0.87 to 1.02)	12 fewer per 1 000 (from 27 fewer to 4 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	

All-cause mortality [All patients] Within 28 days of commencing treatment

Invasive mechanical ventilation [All patients] Within 28 days of commencing treatment

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Casirivimab plus imdevimab	Usual care	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	105/0	105/1000 (10.5%)	RR 1.00 (0.89 to 1.13)	0 fewer per 1 000 (from 12 fewer to 14 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	
Discharged from hospital [All patients] Within 28 days of commencing treatment												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	0/0	690/1000 (69.0%)	RR 1.01 (0.98 to 1.04)	7 more per 1 000 (from 14 fewer to 28 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	
All-cause mortality [seronegative] Within 28 days of commencing treatment												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	0/0	297/1000 (29.7%)	RR 0.82 (0.73 to 0.92)	53 fewer per 1 000 (from 80 fewer to 24 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate	
Invasive mechanical ventilation [seronegative] Within 28 days of commencing treatment												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	0/0	135/1000 (13.5%)	RR 0.88 (0.73 to 1.06)	16 fewer per 1 000 (from 36 fewer to 8 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	
Discharged from hospital [seronegative] Within 28 days of commencing treatment												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^b	none	0/0	578/1000 (57.8%)	RR 1.11 (1.05 to 1.17)	64 more per 1 000 (from 29 more to 98 more)	⊕⊕○○ Low	
All-cause mortality [seropositive] Within 28 days of commencing treatment												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	0/0	168/1000 (16.8%)	RR 1.02 (0.92 to 1.13)	3 more per 1 000 (from 13 fewer to 22 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	
Invasive mechanical ventilation [seropositive] Within 28 days of commencing treatment												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	0/0	83/1000 (8.3%)	RR 1.08 (0.92 to 1.26)	7 more per 1 000 (from 7 fewer to 22 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Casirivimab plus imdevimab	Usual care	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Discharged from hospital [seropositive] Within 28 days of commencing treatment

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	0/0	740/1000 (74.0%)	RR 0.98 (0.95 to 1.01)	15 fewer per 1 000 (from 37 fewer to 7 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----	------------------	------------------------	--	---------------	--

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

a. Only data from one study.

b. Only data from one study, Wide confidence intervals.

Klinická otázka 10

Měl by být používán kasirivimab plus imdevimab u seropozitivních těhotných nebo kojících žen hospitalizovaných pro středně těžký až kritický COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Seropozitivní těhotné nebo kojící ženy hospitalizované se středně těžkým až kritickým COVID-19
I	INTERVENCE	Kasirivimab plus imdevimab (REGEN-COV)
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Celková úmrtnost do 28 dnů od zahájení léčby; invazivní umělá plicní ventilace do 28 dnů od zahájení léčby; propuštění z nemocnice do 28 dnů od zahájení léčby; celková úmrtnost do 28 dnů od zahájení léčby; invazivní umělá plicní ventilace do 28 dnů od zahájení léčby; propuštění z nemocnice

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U seropozitivních těhotných nebo kojících žen hospitalizovaných se středně těžkým až kritickým onemocněním COVID-19 doporučujeme nepoužívat kasirivimab plus imdevimab.	Nestanoveno	↓↓

Zdůvodnění

U seropozitivních pacientů (s detekovanými protilátkami proti SARS-CoV-2) hospitalizovaných se středně těžkým až kritickým onemocněním COVID-19 kasirivimab plus imdevimab má pravděpodobně minimální vliv na mortalitu, potřebu umělé plicní ventilace a propuštění z nemocnice. Vzhledem k tomu panel doporučuje nepoužívat kasirivimab plus imdevimab u seropozitivních hospitalizovaných pacientů.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Klinická otázka 11

Měl by být používán regdanvimab k léčbě onemocnění COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s COVID-19
I	INTERVENCE	Regdanvimab
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Symptomatická infekce SARS-CoV-2; délka trvání symptomatické infekce; s COVID-19 související hospitalizace nebo návštěva pohotovosti; léčbou vyvolané závažné nežádoucí příhody

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Monoklonální protilátku regdanvimab je k léčbě onemocnění COVID-19 možné používat pouze v rámci registrovaných klinických studií.	⊕⊕⊕⊕	Doporučení pro výzkum

Poznámka: Autorský tým tohoto KDP zvážil použití regdanvimabu i mimo výzkum, nicméně pro nedostatek přesvědčivých důkazů a nedostatečnou shodu týmu, zůstává regdanvimab doporučen jen v rámci klinických studií. V ČR je lék registrován pod názvem Regkirona a dle SPC je možné jej používat podobně jako kasirivimab plus imdevimab.

Zdůvodnění

Obecná dospělá populace

V současnosti existují omezené důkazy o dopadu regdanvimabu na výsledky léčby COVID-19 relevantní pro pacienta. Panel má značné obavy ohledně potenciálních škod způsobených neověřenou léčbou. Proto doporučujeme, aby byl regdanvimab používán k léčbě COVID-19 pouze v kontextu registrovaných randomizovaných studií.

Děti a dospívající, těhotné a kojící ženy, lidé vyžadující paliativní péči a starší křehčí lidé s kognitivními poruchami

Existuje naléhavá potřeba studií, které zahrnují tyto populace. Vzhledem k omezeným důkazům u obecné dospělé populace je třeba se použití regdanvimabu k léčbě onemocnění COVID-19 u těchto populací vyhnout, dokud nebudou k dispozici důkazy.

Regdanvimab byl posuzován v multicentrické randomizované studii CT-P59, do které bylo ve fázi 3 zařazeno 1 315 osob s mírným či středně závažným COVID-19 vyvolaným alfa variantou SARS-CoV-2, za riziko progresu byl považován věk nad 60 let, nebo věk nad 50 let a současně přítomná pneumonie nevyžadující suplementaci kyslíku. Do studie nebyly zařazené osoby imunokompromitované na základě onemocnění či imunosupresivní léčby. Neutralizující protilátka musela být podána do 7 dnů od počátku příznaků. V léčené skupině bylo dosaženo 72% relativní redukce hospitalizace nebo smrti u osob v riziku

progrese a 70% relativní redukce u celé populace. Na základě předložených dat schválila EMA registraci přípravku pro osoby starší 18 let, které nevyžadují suplementární kyslíkovou terapii a jsou ve zvýšeném riziku progrese do těžkého onemocnění COVID-19. Jedná se o monokomponentní přípravek, u kterého může docházet k vyšší selekci rezistentních mutant než u přípravků kombinovaných. Účinnost na variantu delta je doložena z neutralizačních testů in vitro a pokusů na zvířatech.

Účinnost na variantu omikron není nyní známa.

Priority pro další výzkum

Je potřeba dalších klinických studií zařazujících děti a adolescenty, těhotné a kojící ženy, starší křehké jedince a jedince, kterým je poskytována paliativní péče

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

B. Kortikoidy

Klinická otázka 12

Měl by být používán inhalační budesonid u dospělých s COVID-19, kteří nevyžadují léčbu kyslíkem a mají jeden nebo více rizikových faktorů pro progresi onemocnění?

P	POPULACE/PACIENT	Dospělí se symptomatickým COVID-19, kteří nepotřebují kyslík a mají jeden nebo více rizikových faktorů pro progresi onemocnění
I	INTERVENCE	Inhalační budesonid
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Celková úmrtnost; závažné nežádoucí příhody; invazivní umělá plicní ventilace nebo úmrtí; gastrointestinální krvácení; superinfekce; hyperglykémie; neuromuskulární slabost; neuropsychiatrické účinky

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U dospělých se symptomatickým onemocněním COVID-19, kteří nepotřebují léčbu kyslíkem a kteří mají jeden nebo více rizikových faktorů pro progresi onemocnění, navrhuje se zvážit použití inhalačního budesonidu.	⊕⊕⊕⊖	↑?

Poznámka: Výsledky jsou primárně založeny na studii PRINCIPLE, ve které byli dospělí léčeni inhalačním budesonidem (dechem aktivovaným inhalátorem) 800 µg dvakrát denně po dobu až 14 dnů. Na základě kritérií pro zařazení do této studie zahrnují rizikové faktory progresi onemocnění věk ≥ 65 let, nebo ≥ 50 let s jednou nebo více z následujících komorbidit: diabetes (neléčený inzulinem); srdeční onemocnění a/nebo hypertenze; astma nebo onemocnění plic; oslabený imunitní systém v důsledku vážného onemocnění nebo léků (například chemoterapie); mírné poškození jater; mrtvice nebo jiný neurologický problém.

Zdůvodnění

U dospělých, kteří nepotřebují kyslík a kteří mají jeden nebo více rizikových faktorů pro progresi onemocnění, budesonid snižuje riziko potřeby podání kyslíku. Z tohoto důvodu panel dává podmíněné doporučení pro inhalační budesonid v rámci randomizované studie i mimo ni.

Specifika některých skupin pacientů

Budesonid je bezpečný pro použití v těhotenství a během kojení, ale u této populace nebyl testován k léčbě COVID-19.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Klinická otázka 13

Měl by být používán dexamethason (nebo jiné kortikosteroidy) u dospělých s COVID-19, kteří nepotřebují léčbu kyslíkem?

P	POPULACE/PACIENT	Dospělí s COVID-19, kteří nepotřebují kyslík
I	INTERVENCE	Dexamethason (nebo jiné kortikosteroidy)
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Celková úmrtnost; závažné nežádoucí příhody; invazivní umělá plicní ventilace nebo úmrtí; gastrointestinální krvácení; superinfekce; hyperglykémie; neuromuskulární slabost; neuropsychiatrické účinky

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U dospělých s COVID-19, kteří nepotřebují léčbu kyslíkem, navrhuje nepoužívat dexamethason (nebo jiné kortikosteroidy) rutinně .	⊕⊕⊕⊖	↓?

Poznámka: Kortikosteroidy mohou být stále zvažovány pro jiné indikace založené na důkazech u lidí, kteří mají COVID-19.

Zdůvodnění

Důkazy naznačují, že dexamethason u pacientů s COVID-19, kteří nepotřebují léčbu kyslíkem, může zvýšit riziko úmrtí. Proto u této populace nedoporučujeme dexamethason a další kortikosteroidy, pokud neexistuje alternativní indikace pro jejich použití založená na důkazech.

Poznámky k implementaci

Kortikosteroidy mohou být stále zvažovány pro další indikace založené na důkazech u pacientů, kteří mají COVID-19.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Klinická otázka 14

Měl by být používán dexamethason u těhotných nebo kojících žen s COVID-19, které nevyžadují léčbu kyslíkem?

P	POPULACE/PACIENT	Těhotné nebo kojící ženy s COVID-19, které nepotřebují kyslík
I	INTERVENCE	Dexamethason 6 mg denně intravenózně, nebo perorálně po dobu maximálně 10 dnů
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Celková úmrtnost; závažné nežádoucí příhody; invazivní umělá plicní ventilace nebo úmrtí; gastrointestinální krvácení; superinfekce; hyperglykémie; neuromuskulární slabost; neuropsychiatrické účinky

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U těhotných nebo kojících žen s COVID-19, které nepotřebují léčbu kyslíkem, navrhujeme nepoužívat dexamethason rutinně (nebo jiné kortikosteroidy).	⊕⊕⊕⊕	↓?

Poznámka: Předporodní kortikosteroidy by se měly i nadále používat k dozrávání plic plodu u těhotných žen s rizikem předčasného porodu, které mají také COVID-19. U těhotných a kojících žen, které mají COVID-19, by se dexamethason a další kortikosteroidy měly i nadále používat pro další indikace založené na důkazech.

Zdůvodnění

Důkazy naznačují, že dexamethason u těhotných a kojících žen s COVID-19, které nepotřebují kyslík, může zvýšit riziko úmrtí. Proto u této populace nedoporučujeme dexamethason a jiné kortikosteroidy, pokud neexistuje alternativní indikace pro jejich použití založená na důkazech.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Klinická otázka 15

Měl by být používán dexamethason u dospělých s onemocněním COVID-19, kteří dostávají kyslík (včetně pacientů na umělé plicní ventilaci)?

P	POPULACE/PACIENT	Dospělí s COVID-19, kteří dostávají kyslík (včetně pacientů na umělé plicní ventilaci)
I	INTERVENCE	Dexamethason 6 mg denně intravenózně, nebo perorálně po dobu maximálně 10 dnů (nebo přijatelný alternativní režim)
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Celková úmrtnost; invazivní umělá plicní ventilace; propuštění z nemocnice

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U dospělých s onemocněním COVID-19, kteří dostávají léčbu kyslíkem (včetně pacientů na umělé plicní ventilaci), doporučujeme používat dexamethason 6 mg denně intravenózně, nebo perorálně po dobu maximálně 10 dnů (nebo přijatelný alternativní režim).	⊕⊕⊕⊖	↑↑

Zdůvodnění

Vzhledem ke snížení počtu úmrtí, bez významných dopadů na zdroje a pravděpodobné přijatelnosti těchto léků, doporučujeme kortikosteroidy pro dospělé s COVID-19, kteří dostávají kyslík (včetně mechanicky ventilovaných pacientů).

Specifika některých skupin pacientů

Není jasné, zda starší křehcí lidé či lidé s kognitivní poruchou, nebo ti, kteří vyžadují paliativní péči, byli zahrnuti do studií, na kterých je toto doporučení založeno. Dokud nebudou k dispozici další důkazy u těchto populací, pracovní skupina se nedomnívá, že by se mělo použít jiné doporučení, pokud není kontraindikováno.

Poznámky k implementaci

Doporučený režim užívání kortikosteroidů je 6 mg dexamethasonu (perorálně, nebo intravenózně) denně po dobu až 10 dnů. U pacientů, pro které není dexamethason k dispozici, přijatelné alternativní režimy zahrnují: hydrokortizon: intravenózní (50 mg), každých 6 hodin po dobu až 10 dnů; prednisolon: perorální (50 mg), denně po dobu až 10 dnů; methylprednisolon může být také přijatelnou alternativou, avšak nevhodnější dávka je nejistá.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Souhrn důkazů

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Dexamethasone 6 mg daily intravenously or orally for up to 10 days (or acceptable alternative regimen)	Standard care	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

All-cause mortality [adults requiring oxygen] (follow-up: mean 28 days)

9	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	0/0	316/1000 (31.6%)	RR 0.84 (0.73 to 0.98)	51 fewer per 1 000 (from 85 fewer to 6 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate	
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	-----	------------------	------------------------	---	---------------	--

Serious adverse events [adults requiring oxygen] (follow-up: mean 28 days)

6	randomised trials	not serious	serious ^b	not serious	not serious	none	0/0	234/1000 (23.4%)	RR 0.80 (0.53 to 1.19)	47 fewer per 1 000 (from 110 fewer to 44 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	-----	------------------	------------------------	--	---------------	--

Invasive mechanical ventilation or death [adults requiring oxygen] (follow-up: mean 28 days)

9	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^c	none	0/0	320/1000 (32.0%)	RR 0.88 (0.79 to 0.97)	38 fewer per 1 000 (from 67 fewer to 10 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate	
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----	------------------	------------------------	--	---------------	--

Discharge from hospital [adults requiring oxygen] (follow-up: mean 28 days)

2	randomised trials	not serious	serious ^d	not serious	not serious	none	0/0	582/1000 (58.2%)	RR 1.10 (1.06 to 1.15)	58 more per 1 000 (from 35 more to 87 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	-----	------------------	------------------------	---	---------------	--

All-cause mortality [adults not requiring oxygen] (follow-up: mean 28 days)

9	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious	none	0/0	140/1000 (14.0%)	RR 1.27 (1.00 to 1.61)	51 fewer per 1 000 (from 0 fewer to 85 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------	------	-----	------------------	------------------------	--	---------------	--

Invasive mechanical ventilation or death [adults not requiring oxygen] (follow-up: mean 28 days)

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Dexamethasone 6 mg daily intravenously or orally for up to 10 days (or acceptable alternative regimen)	Standard care	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
9	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious	none	0/0	155/1000 (15.5%)	RR 1.25 (1.00 to 1.57)	39 more per 1 000 (from 0 fewer to 88 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	
Discharge from hospital [adults not requiring oxygen] (follow-up: mean 28 days)												
6	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious	none	0/0	804/1000 (80.4%)	RR 0.96 (0.90 to 1.01)	32 fewer per 1 000 (from 80 fewer to 8 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	
Gastrointestinal bleeding												
6	randomised trials	not serious	not serious	serious	serious	none	0/0	48/1000 (4.8%)	RR 1.06 (0.85 to 1.33)	3 more per 1 000 (from 7 fewer to 16 more)	⊕⊕○○ Low	
Super infections												
6	randomised trials	not serious	not serious	serious	serious	none	0/0	186/1000 (18.6%)	RR 1.01 (0.90 to 1.13)	2 more per 1 000 (from 19 fewer to 24 more)	⊕⊕○○ Low	
Hyperglycaemia												
24	randomised trials	not serious	not serious	serious	not serious	none	0/0	286/1000 (28.6%)	RR 1.16 (1.08 to 1.25)	46 more per 1 000 (from 23 more to 72 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	
Neuromuscular weakness												
8	randomised trials	not serious	not serious	serious	serious	none	0/0	69/1000 (6.9%)	RR 1.09 (0.86 to 1.39)	6 more per 1 000 (from 10 fewer to 27 more)	⊕⊕○○ Low	

Neuropsychiatric effects

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Dexamethasone 6 mg daily intravenously or orally for up to 10 days (or acceptable alternative regimen)	Standard care	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
7	randomised trials	not serious	not serious	serious	serious	none	0/0	35/1000 (3.5%)	RR 0.81 (0.41 to 1.63)	7 fewer per 1 000 (from 21 fewer to 22 more)	⊕⊕○○ Low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- The direction of the effect is not consistent between the included studies.
- The direction of the effect is not consistent between the included studies.
- Only data from one study.
- The confidence interval of some of the studies do not overlap with those of most included studies/ the point estimate of some of the included studies

C. Antivirová terapie

Klinická otázka 16

Měl by být používán remdesivir u dospělých hospitalizovaných se středně těžkým až těžkým onemocněním COVID-19, kteří nevyžadují umělou plicní ventilaci?

P	POPULACE/PACIENT	Dospělí, kteří jsou hospitalizováni se středně těžkým až těžkým COVID-19, kteří nevyžadují umělou plicní ventilaci
I	INTERVENCE	Remdesivir
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Celková úmrtnost; invazivní umělá plicní ventilace; propuštění z nemocnice

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U dospělých, kteří jsou hospitalizováni se středně těžkým až těžkým onemocněním COVID-19, kteří nevyžadují umělou plicní ventilaci, navrhuje se zvážit léčbu remdesivirem.	⊕⊕⊕⊖	↑?

Zdůvodnění

U pacientů hospitalizovaných s COVID-19, kteří nevyžadují ventilaci, remdesivir pravděpodobně snižuje riziko úmrtí. Z tohoto důvodu bylo rozhodnuto formulovat podmíněné doporučení pro použití remdesiviru v rámci randomizovaných kontrolovaných studií i mimo ně.

Poznámky k implementaci

SPC [zde](#).

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Souhrn důkazů

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Remdesivir	Standard care	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

All-cause mortality [hospital no ventilation] Within 28 days of commencing treatment

8	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious	none	0/0	88/1000 (8.8%)	RR 0.81 (0.65 to 1.01)	17 fewer per 1 000 (from 31 fewer to 1 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------	------	-----	----------------	------------------------	--	---------------	--

All-cause mortality [ventilation] Within 28 days of commencing treatment

5	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious	none	0/0	219/1000 (21.9%)	RR 1.16 (0.96 to 1.41)	35 more per 1 000 (from 9 fewer to 90 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------	------	-----	------------------	------------------------	---	---------------	--

Respiratory failure or ARDS Within 28 days of commencing treatment

3	randomised trials	not serious	serious	not serious	serious	none	0/0	121/1000 (12.1%)	RR 0.82 (0.50 to 1.33)	22 fewer per 1 000 (from 61 fewer to 40 more)	⊕⊕○○ Low	
---	-------------------	-------------	---------	-------------	---------	------	-----	------------------	------------------------	---	----------	--

Invasive mechanical ventilation or ECMO Within 28 days of commencing treatment

1	randomised trials	serious	not serious	not serious	serious	none	0/0	225/1000 (22.5%)	RR 0.57 (0.42 to 0.79)	97 fewer per 1 000 (from 131 fewer to 47 fewer)	⊕⊕○○ Low	
---	-------------------	---------	-------------	-------------	---------	------	-----	------------------	------------------------	---	----------	--

Patients requiring ventilation (Within 28 days of commencing treatment)

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious	none	0/0	114/1000 (11.4%)	RR 1.04 (0.89 to 1.21)	5 more per 1 000 (from 13 fewer to 24 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------	------	-----	------------------	------------------------	---	---------------	--

Clinical recovery

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Remdesivir	Standard care	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
3	randomised trials	serious	serious	not serious	not serious	none	0/0	711/1000 (71.1%)	RR 0.99 (0.86 to 1.14)	7 fewer per 1 000 (from 100 fewer to 100 more)	⊕⊕○○ Low	

Septic shock (Within 28 days of commencing treatment)

2	randomised trials	serious	serious	not serious	not serious	none	0/0	10/1000 (1.0%)	RR 1.02 (0.34 to 3.01)	0 fewer per 1 000 (from 7 fewer to 20 more)	⊕⊕○○ Low	
---	-------------------	---------	---------	-------------	-------------	------	-----	----------------	------------------------	---	----------	--

Serious adverse events (End of follow-up)

4	randomised trials	serious	not serious	not serious	not serious	none	0/0	273/1000 (27.3%)	RR 0.82 (0.65 to 1.04)	49 fewer per 1 000 (from 96 fewer to 11 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	
---	-------------------	---------	-------------	-------------	-------------	------	-----	------------------	------------------------	---	---------------	--

Adverse events (End of follow-up)

4	randomised trials	serious	not serious	not serious	not serious	none	0/0	553/1000 (55.3%)	RR 1.03 (0.92 to 1.16)	17 more per 1 000 (from 44 fewer to 88 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	
---	-------------------	---------	-------------	-------------	-------------	------	-----	------------------	------------------------	--	---------------	--

Discontinuation due to adverse events During treatment

3	randomised trials	serious	not serious	not serious	serious	none	0/0	93/1000 (9.3%)	RR 1.73 (0.57 to 5.28)	68 more per 1 000 (from 40 fewer to 398 more)	⊕⊕○○ Low	
---	-------------------	---------	-------------	-------------	---------	------	-----	----------------	------------------------	---	----------	--

Discharge from hospital Within 28 days of commencing treatment

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Remdesivir	Standard care	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious	none	0/0	693/1000 (69.3%)	RR 1.03 (0.94 to 1.13)	21 more per 1 000 (from 42 fewer to 90 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	

Time to recovery (Days)

2	randomised trials	serious	not serious	not serious	not serious	none	0/0	0/0	HR 1.24 (1.08 to 1.42)	1 fewer per 1 000 (from 1 fewer to 1 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate	
---	-------------------	---------	-------------	-------------	-------------	------	-----	-----	------------------------	---	---------------	--

Time to improvement (Days)

2	randomised trials	serious	not serious	not serious	not serious	none	0/0	0/0	HR 1.17 (1.00 to 1.38)	1 fewer per 1 000 (from 1 fewer to 1 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate	
---	-------------------	---------	-------------	-------------	-------------	------	-----	-----	------------------------	---	---------------	--

CI: confidence interval; HR: hazard Ratio; RR: risk ratio

Klinická otázka 17

Měla by být používána kombinace baricitinib s remdesivirem u hospitalizovaných pacientů s těžkým COVID-19, kteří pro kontraindikace nemohou dostat kortikoidní léčbu?

P	POPULACE/PACIENT	Hospitalizovaní pacienti s těžkým COVID-19, kteří pro kontraindikace nemohou dostat kortikoidní léčbu
I	INTERVENCE	Kombinace baricitinib s remdesivirem
C	KOMPARACE	Samotný remdesivir
O	VÝSTUPY	Úmrtnost; hospitalizace vyžadující doplňkovou neinvazivní ventilací nebo příjem vysoko-průtokového kyslíku; potřeba neinvazivní ventilace nebo HFNO, invazivní umělé plicní ventilace nebo ECMO; nové použití umělé plicní ventilace nebo ECMO; závažné nežádoucí příhody

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U hospitalizovaných pacientů s těžkým onemocněním COVID-19, kteří pro kontraindikace nemohou dostat kortikoidní léčbu (standard péče), navrhuje se zvážit baricitinib s remdesivirem a nepodávat samotný remdesivir.	⊕⊕⊕⊖	↑?

Poznámka: Baricitinib v dávce 4 mg denně po dobu 14 dnů nebo do propuštění z nemocnice. Přínos použití baricitinibu plus remdesiviru pro osoby na umělé plicní ventilaci není jasný.

Poznámky k implementaci

SPC: [baricitinib](#), [remdesivir](#).

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Infectious Diseases Society of America (IDSA)

Datum publikace: 18. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Infectious Diseases Society of America 2021; Version 5.4.1. Available at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/COVID-19-guideline-treatment-and-management/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Souhrn důkazů

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Baricitinib with remdesivir	Remdesivir alone	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Mortality (follow-up: 28 days)

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	24/515 (4.7%)	37/518 (7.1%)	HR 0.65 (0.39 to 1.09)	24 fewer per 1 000 (from 43 fewer to 6 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	---------------	------------------------	--	---------------	----------

Clinical recovery - hospitalized requiring supplemental O2/receiving noninvasive ventilation or high-flow O2 (ordinal 5+6) (assessed with: Ordinal scale <4)

1	randomised trials	serious ^b	not serious	not serious	serious ^c	none	344/391 (88.0%)	316/389 (81.2%)	RR 1.08 (1.02 to 1.15)	65 more per 1 000 (from 16 more to 122 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----------------	-----------------	------------------------	--	----------	----------

Clinical recovery - receiving noninvasive ventilation or high-flow O2, invasive mechanical ventilation or ECMO (ordinal 6+7; stratified) (assessed with: Ordinal scale <4)

1	randomised trials	not serious ^d	not serious	not serious	serious ^e	none	122/176 (69.3%)	114/191 (59.7%)	HR 1.29 (1.00 to 1.66) ^d	93 more per 1 000 (from 0 fewer to 182 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	--------------------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----------------	-----------------	-------------------------------------	--	---------------	----------

New use of mechanical ventilation or ECMO (follow-up: 29 days)

1	randomised trials	serious ^f	not serious	not serious	serious ^g	none	46/461 (10.0%)	70/461 (15.2%)	RR 0.66 (0.46 to 0.93)	52 fewer per 1 000 (from 82 fewer to 11 fewer)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	----------------	------------------------	--	----------	----------

Serious adverse events (follow-up: 28 days)

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^g	none	81/507 (16.0%)	107/509 (21.0%)	RR 0.76 (0.59 to 0.99)	50 fewer per 1 000 (from 86 fewer to 2 fewer) ^h	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	-----------------	------------------------	--	---------------	----------

CI: confidence interval; HR: hazard Ratio; RR: risk ratio

Explanations

- 95% CI includes substantial benefits as well as substantial harms
- Non-stratified subgroup post-hoc analysis.
- Lower boundary of the 95% CI crosses our threshold for a meaningful difference.
- Data from table S6. Although described as "analysis as randomized" in this stratum of severe COVID-19 patients, the analysis included moving patient from a baseline of "moderate" to "severe" post hoc (19 in the baricitinib group vs 21 in the placebo group), thus altering the original stratification. However, re-analysis using to original strata data (ordinal scale 6 and 7 from table 2) and 28-day cutoff (as a binary, non-time to event analysis) produce a similar result (RR 1.2, 95% CI 1.005 to 1.43). Not rated down for post-hoc analysis concerns.
- 95% CI includes substantial benefits as well as no effect
- Not a predefined stratum. Secondary analysis.
- Less than 300 events; concern for fragility
- SAEs in 5 or more participants in any preferred term by treatment group. 6/507 were thought related to study drug in the baricitinib group; 5/509 were thought to be related to the study drug in the placebo group.

Klinická otázka 18

Měl by být používán remdesivir u dospělých hospitalizovaných pacientů COVID-19 s potřebou umělé plicní ventilace?

P	POPULACE/PACIENT	Dospělí hospitalizovaní pacienti se středně těžkým až těžkým COVID-19, pacienti s COVID-19 s potřebou umělé plicní ventilace
I	INTERVENCE	Remdesivir
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Celková úmrtnost; respirační selhání nebo ARDS; invazivní umělá plicní ventilace nebo ECMO; pacienti vyžadující ventilaci; klinické zotavení; septický šok; závažné nežádoucí příhody; nežádoucí příhody; ukončení léčby z důvodu nežádoucích příhod během léčby; propuštění z nemocnice; doba do zotavení; doba do zlepšení

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U dospělých hospitalizovaných pacientů s COVID-19 s potřebou umělé plicní ventilace doporučujeme nepoužívat remdesivir.	⊕⊕⊕⊖	↓↓

Zdůvodnění

Remdesivir pravděpodobně u této populace zvyšuje riziko úmrtí a neměl by se podávat.

Specifika některých skupin pacientů

Není jasné, jak se dostupné důkazy vztahují na populaci seniorů nebo pacientů v paliativní péči. Do doby, než bude více dat, doporučujeme aplikovat i na tuto populaci obecná doporučení.

Poznámky k implementaci

V léčbě remdesivirem by se mělo pokračovat, pokud již byla zahájena před invazivní nebo neinvazivní ventilací nebo ECMO.

Priority pro další výzkum

Remdesivir může být zvažován v rámci randomizovaných kontrolovaných studií.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Souhrn důkazů

Viz klinická otázka 16 – Souhrn důkazů.

D. Vybraná imunomodulační farmaka – Inhibitory interleukinu-6

Klinická otázka 19

Měly by být používány inhibitory IL-6 (tocilizumab nebo sarilumab) u pacientů s těžkým nebo kritickým onemocněním COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s těžkým nebo kritickým onemocněním COVID-19
I	INTERVENCE	Inhibitory IL-6 (tocilizumab or sarilumab)
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtnost; umělá plicní ventilace; nežádoucí příhody vedoucí k ukončení léčby; bakteriální infekce; doba trvání umělé plicní ventilace; doba hospitalizace

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U pacientů s těžkým nebo kritickým onemocněním COVID-19 doporučujeme léčbu inhibitory IL-6 (tocilizumab nebo sarilumab).	⊕⊕⊕⊖	↑↑

Zdůvodnění

Dosud byly pacientům s těžkým nebo kritickým onemocněním COVID-19 doporučovány kortikosteroidy, nyní doporučujeme u pacientů, kteří splňují kritéria závažnosti onemocnění, podávat současně kortikosteroidy s inhibitory interleukinu 6 (v literatuře je používán někdy i termín blokátory IL-6). Když se přesuneme od důkazů k silnému doporučení využití inhibitorů IL-6 (tocilizumab nebo sarilumab) u pacientů s těžkým nebo kritickým průběhem onemocnění COVID-19, je nutno s vysokým stupněm jistoty důkazů zdůraznit zejména zlepšení přežití. Další data studie REMAP-CAP poskytla ještě průkaznější důkazy rovnocennosti tocilizumabu a sarilumabu. Je nutno vzít na vědomí nejasná data ohledně závažných nežádoucích účinků a bakteriálních infekcí, nicméně převažují důkazy o prospěchu obou nejdůležitějších benefitů pro pacienta, což zaručuje silné doporučení. Je nutno brát zřetel na cenu a dostupnost, bylo rozpoznáno, že toto doporučení může zhoršit nerovnosti v poskytování zdravotní péče. Nelze popřít významnou variabilitu mezi hodnotami a preferencemi pacientů, souvislosti dalších faktorů by neměly toto doporučení ovlivnit.

Specifika některých skupin pacientů

Nebyly zjištěny žádné důkazy pro různé účinky u podskupin pacientů s různým stupněm tíže onemocnění (těžké vs. kritické) nebo při porovnání jednotlivých inhibitorů IL-6 (tocilizumab vs. sarilumab). Nejsou dostatečná data k vyhodnocení podskupin pacientů na podkladě elevace zánětlivých parametrů nebo věku. I když byla zvažována analýza podskupin pacientů léčených kortikoidy, nebo bez nich, tato analýza není potřebná, protože všichni pacienti s těžkým nebo kritickým průběhem COVID-19 by na podkladě dřívějších silných doporučení měli kortikosteroidy užívat. Závěrem lze shrnout, že doporučení se vztahuje na tocilizumab i sarilumab u všech dospělých pacientů s těžkým nebo kritickým průběhem COVID-19.

Poznámky k implementaci

SPC: [tocilizumab](#), [sarilumab](#).

Podání: Inhibitory IL-6 se podávají nitrožilně pro léčbu pacientů s těžkým nebo kritickým průběhem onemocnění COVID-19; podkožní podání se v tomto případě nevyužívá. Inhibitory IL-6 by měly být aplikovány v kombinaci se systémovými kortikosteroidy podanými perorálně nebo intravenózně s ohledem na jejich vysokou biologickou dostupnost ale i možnou malabsorpci v případě intestinální dysfunkce kriticky nemocných.

Délka léčby: Tocilizumab a sarilumab se podávají jako jedna intravenózní dávka podaná v průběhu jedné hodiny. Druhá dávka může být podána po 12 až 48 hodinách po první dávce; tak to bylo v různé míře aplikováno v rámci velkých klinických studií na základě úsudku ošetřujících lékařů, když klinická odpověď nebyla dostatečná. Doba současného podávání kortikoidů byla zpravidla do 10 dnů, i když se jednalo o rozmezí mezi 5 a 14 dny.

Dávka: Tocilizumab je dávkován 8 mg na kilogram aktuální tělesné váhy do maximální hodnoty 800 mg. Sarilumab je nejčastěji podáván v dávce 400 mg, v souladu s dávkováním ve studii REMAP-CAP. Ani u jednoho z léků se zatím dávka neupravuje na podkladě renálních funkcí.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: World Health Organization (WHO)

Datum publikace: 24. 09. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Therapeutics and COVID-19: living guideline, 6 July 2021. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342368>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Souhrn důkazů

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	IL-6 inhibitor (tocilizumab or sarilumab)	Standard care	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Mortality

27	randomised trials ^a	not serious	not serious	not serious	not serious	none	114/1000 (11.4%)	130/1000 (13.0%)	OR 0.86 (0.79 to 0.95)	16 fewer per 1 000 (from 24 fewer to 6 fewer)	⊕⊕⊕⊕ High	
----	--------------------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	------------------	------------------	------------------------	---	-----------	--

Mechanical ventilation

9	randomised trials ^b	not serious	not serious	not serious	not serious	none	63/1000 (6.3%)	86/1000 (8.6%)	OR 0.72 (0.57 to 0.90)	23 fewer per 1 000 (from 35 fewer to 8 fewer)	⊕⊕⊕⊕ High	
---	--------------------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	----------------	----------------	------------------------	---	-----------	--

Adverse events leading to drug discontinuation

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	IL-6 inhibitor (tocilizumab or sarilumab)	Standard care	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2	randomised trials ^c	serious ^d	not serious	not serious	very serious ^e	none	5/1000 (0.5%)	9/1000 (0.9%)	OR 0.50 (0.03 to 9.08)	4 fewer per 1 000 (from 9 fewer to 67 more)	⊕○○○ Very low	

Bacterial infections

18	randomised trials	serious ^d	not serious	not serious	serious ^f	none	96/1000 (9.6%)	101/1000 (10.1%)	OR 0.95 (0.72 to 1.29)	5 fewer per 1 000 (from 26 fewer to 26 more)	⊕⊕○○ Low	
----	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	------------------	------------------------	--	-------------	--

Duration of mechanical ventilation

10	randomised trials	serious ^g	not serious	not serious	serious ^h	none	0	1189	-	MD 1.2 lower (2.3 lower to 0.3 lower)	⊕⊕○○ Low ^g	
----	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	---	------	---	---------------------------------------	--------------------------	--

Duration of hospitalization

9	randomised trials	serious ^g	serious ⁱ	not serious	not serious	none	0	6665	-	MD 4.5 lower (6.7 lower to 2.3 lower)	⊕⊕○○ Low	
---	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	-------------	------	---	------	---	---------------------------------------	-------------	--

CI: confidence interval; MD: mean difference; OR: odds ratio

Explanations

a. Systematic review (The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies [REACT] Working Group. Association of administration of interleukin-6. antagonists with mortality and other outcomes among hospitalized patients with COVID-19: a prospective meta-analysis. JAMA 2021. Website). Baseline/comparator: Primary study (WHO SOLIDARITY Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 - interim WHO SOLIDARITY trial results. New Eng J Med 2021; 384:497-511. Pubmed Journal.) Baseline risk for mortality and mechanical ventilation were derived from the WHO SOLIDARITY trial for patients with severe and critical COVID-19, adjusted for corticosteroids as part of standard of care (16% baseline risk x RR 0.79 for corticosteroids = 13%). The control arm of the WHO SOLIDARITY trial, performed across a wide variety of countries and geographical regions, was identified by the GDG panel as generally representing the most relevant source of evidence for baseline risk estimates for mortality

b. Systematic review (Zeraatkar D, Cusano E, Diaz Martinez JP, Qasim A, Mangala S, Kum E, et al. Tocilizumab and sarilumab alone or in combination with corticosteroids for COVID-19: a systematic review and network meta-analysis. 2021.) Baseline/comparator: Primary study) WHO SOLIDARITY Trial Baseline risk for mortality and mechanical ventilation were derived from the WHO SOLIDARITY trial for patients with severe and critical COVID-19, adjusted for corticosteroids. as part of standard of care (16% baseline risk x RR 0.79 for corticosteroids = 13%). The control arm of the WHO SOLIDARITY trial, performed across a wide variety of countries and geographical regions, was identified by the GDG panel as generally representing the most relevant source of evidence for baseline risk estimates for mortality and mechanical ventilation for severely and critically ill patients with COVID-19.

c. Systematic review (Zeraatkar D, Cusano E, Diaz Martinez JP, Qasim A, Mangala S, Kum E, et al. Tocilizumab and sarilumab alone or in combination. with corticosteroids for COVID-19: a systematic review and network meta-analysis. 2021) Baseline/comparator: Control arm of reference used for intervention. We used the median event rate for all patients randomized to usual care across included studies

d. We downgraded for some concerns regarding risk of bias due to lack of blinding and ascertainment bias

e. We downgraded due to very wide confidence intervals crossing the null

f. Downgraded due to wide confidence intervals crossing the null

g. We downgraded for some concerns regarding risk of bias due to lack of blinding

h. We downgraded as the lower limit of the confidence interval was close to the null

i. Downgraded due to differences in point estimates and lack of overlap in confidence intervals.

E. Vybraná imunomodulační farmaka – Inhibitory Janusových kináz (JAK) a Brutonovy tyrozinkinázy (BTK)

Klinická otázka 20

Měl by být používán baricitinib u hospitalizovaných dospělých s těžkým onemocněním COVID-19 a zvýšenými zánětlivými parametry?

P	POPULACE/PACIENT	Hospitalizovaní dospělí s těžkým onemocněním COVID-19 a zvýšenými zánětlivými parametry, kteří však nevyžadují umělou plicní ventilaci
I	INTERVENCE	Baricitinib
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtnost; dny bez umělé plicní ventilace; závažné nežádoucí příhody; dny hospitalizace

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U hospitalizovaných dospělých s těžkým onemocněním COVID-19 a zvýšenými zánětlivými parametry navrhuje zvážit léčbu baricitinibem.	⊕⊕⊕⊖	↑?

Poznámka: Baricitinib v dávce 4 mg denně (nebo v odpovídajícím dávkování na podkladě renální funkce) po dobu 14 dní nebo do propuštění z nemocnice. Baricitinib pravděpodobně přináší největší prospěch pacientům na léčbě kyslíkem s vysokým průtokem/neinvazivní ventilací v době nasazení. Omezená data naznačují snížení mortality dokonce u pacientů vyžadujících umělou plicní ventilaci. Pacienti, kterým je podáván baricitinib k léčbě COVID-19, by neměli být léčeni tocilizumabem nebo jinými inhibitory IL-6.

Zdůvodnění

Jistota důkazů je hodnocena jako střední s ohledem na obavy z nepřesnosti, jelikož některé výstupy mohou být nestabilní. Doporučení ocenilo implikaci podkladů zohledňující dávku a dobu udanou ve studii (4 mg denně po dobu 14 dní). Další doplňující data z malé studie hospitalizovaných pacientů s kritickým onemocněním COVID-19 naznačují konzistentní benefity, i když také sdílí obavy z nepřesnosti založené na malém vzorku. Na podkladě toho byla populace v doporučení rozšířena na hospitalizované dospělé s těžkým onemocněním COVID-19 a zvýšenými zánětlivými parametry se zahrnutím pacientů na umělé plicní ventilaci.

Poznámky k implementaci

SPC [zde](#).

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Infectious Diseases Society of America (IDSA)

Datum publikace: 18. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Infectious Diseases Society of America 2021; Version 5.4.1. Available at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/COVID-19-guideline-treatment-and-management/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Souhrn důkazů

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Baricitinib	No baricitinib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortality (follow-up: 60 days)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	23/51 (45.1%)	31/50 (62.0%)	HR 0.56 (0.33 to 0.97) ^b	202 fewer per 1 000 (from 347 fewer to 11 fewer)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
Invasive mechanical ventilation-free days (follow-up: 60 days)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^{a,c}	none	51	50	-	MD 2.36 vent free days more (6.1 more to 1.4 fewer) ^{d,e}	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT
Serious adverse events (follow-up: 28 days)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	25/50 (50.0%)	35/49 (71.4%)	RR 0.70 (0.50 to 0.97)	214 fewer per 1 000 (from 357 fewer to 21 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
Days of hospitalization (follow-up: 60 days)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^{a,f}	none	51	50	-	MD 2.3 days fewer (4.6 fewer to 0)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL

CI: confidence interval; HR: hazard Ratio; MD: mean difference; RR: risk ratio

Explanations

- Few numbers of events, does not meet optimal information size
- Pooled mortality event data RR: 0.73 (95% CI: 0.50, 1.06) cannot exclude no meaningful benefit and therefore suggests fragility when compared with the HR.
- 95% CI includes both the possibility of benefit and risk of harm
- Adjusted for age (<65, >65) and region (U.S., rest of the world)
- Multiple imputation includes N=756 for placebo and N=762 for baricitinib
- 95% CI cannot exclude no benefit.

Klinická otázka 21

Měl by být používán tofacitinib u hospitalizovaných dospělých s těžkým onemocněním COVID-19, kteří nejsou na neinvazivní plicní ventilaci nebo umělé plicní ventilaci?

P	POPULACE/PACIENT	Hospitalizovaní dospělí s těžkým onemocněním COVID-19, kteří nejsou na neinvazivní plicní ventilaci nebo umělé plicní ventilaci
I	INTERVENCE	Tofacitinib
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; přechod na umělou plicní ventilaci nebo ECMO; závažné nežádoucí příhody

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U hospitalizovaných dospělých s těžkým onemocněním COVID-19, kteří nejsou na neinvazivní plicní ventilaci nebo umělé plicní ventilaci, navrhuje zvážit léčbu tofacitinibem.	⊕⊕⊕⊕	↑?

Poznámka: Zdá se, že tofacitinib přináší největší prospěch pacientům s těžkým onemocněním COVID-19, kteří jsou na léčbě kyslíkem nebo léčbě kyslíkem s vysokým průtokem. Pacienti léčení tofacitinibem by měli dostávat minimálně profylaktické dávky antikoagulantů. Pacienti s tofacitinibem by neměli být léčeni na COVID-19 tocilizumabem nebo jiným inhibítor IL-6. Studie STOP-COVID nezahrnovala imunokompromitované pacienty.

Poznámky k implementaci

SPC [zde](#).

S ohledem na zvýšené riziko tromboembolických komplikací u léčby tofacitinibem by pacienti měli během pobytu v nemocnici dostávat minimálně profylaktické dávky antikoagulantů. Pacienti léčení JAK inhibitory by neměli dostávat tocilizumab ani další imunomodulátory, protože není dostatek důkazů pro jejich kombinované použití.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Infectious Diseases Society of America (IDSA)

Datum publikace: 18. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Infectious Diseases Society of America 2021; Version 5.4.1. Available at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/COVID-19-guideline-treatment-and-management/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Souhrn důkazů

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tofacitinib	No tofacitinib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Death or respiratory failure (follow-up: 28 days)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^{a,b}	none	26/144 (18.1%)	42/145 (29.0%)	RR 0.63 (0.41 to 0.97)	107 fewer per 1 000 (from 171 fewer to 9 fewer)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
Mortality (follow-up: 28 days)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^{a,c}	none	4/144 (2.8%)	8/145 (5.5%)	RR 0.49 (0.15 to 1.63)	28 fewer per 1 000 (from 47 fewer to 35 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
Progression to mechanical ventilation or ECMO (follow-up: 28 days)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	1/144 (0.7%)	4/145 (2.8%)	RR 0.25 (0.03 to 2.20)	21 fewer per 1 000 (from 27 fewer to 33 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
Serious adverse events (follow-up: 28 days)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^{a,c}	none	20/142 (14.1%)	17/142 (12.0%)	RR 1.18 (0.64 to 2.15)	22 more per 1 000 (from 43 fewer to 138 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Small number of events; fragility present.
b. Upper boundary of the 95% CI crosses a threshold of meaningful effect.
c. 95% CI cannot exclude no harm.

Klinická otázka 22

Měl by být používán baricitinib u hospitalizovaných dospělých s COVID-19, kteří vyžadují podpůrnou léčbu kyslíkem či léčbu kyslíkem s vysokým průtokem (HFNO) a/nebo neinvazivní plicní ventilaci?

P	POPULACE/PACIENT	Hospitalizovaných dospělých s COVID-19, kteří vyžadují podpůrnou léčbu kyslíkem či léčbu kyslíkem s vysokým průtokem (HFNO) a/nebo neinvazivní plicní ventilaci
I	INTERVENCE	Baricitinib
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtnost ze všech příčin do 28 dnů od zahájení léčby; invazivní umělá plicní ventilace nebo ECMO; neinvazivní ventilace nebo HFNO; závažné nežádoucí příhody; nežádoucí příhody; ukončení léčby z důvodu nežádoucích příhod; klinické zotavení; doba hospitalizace; doba do zotavení

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U hospitalizovaných dospělých s COVID-19, kteří vyžadují léčbu kyslíkem či léčbu kyslíkem s vysokým průtokem (HFNO) a/nebo neinvazivní plicní ventilaci, navrhuje zvážit baricitinib.	⊕⊕⊕⊖	↑?

Zdůvodnění

U hospitalizovaných pacientů s COVID-19, kteří vyžadují léčbu kyslíkem, baricitinib pravděpodobně snižuje riziko úmrtí. Proto je podmíněně doporučena léčba baricitinibem v rámci i mimo randomizované studie.

Specifika některých skupin pacientů

Vzhledem k nejistotě účinku baricitinibu u pacientů, kteří vyžadují umělou plicní ventilaci, bude zapotřebí dalších důkazů pro informovanou péči o tuto populaci.

Poznámky k implementaci

SPC [zde](#).

V souladu se studiemi ACTT-II a COV-BARRIER, baricitinib může být podán v perorální dávce 4 mg denně po dobu 14 dní.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Souhrn důkazů

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Baricitinib	Standard care	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

All-cause mortality Within 28 days of commencing treatment

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	0/0	107/1000 (10.7%)	RR 0.63 (0.48 to 0.81)	40 fewer per 1 000 (from 56 fewer to 20 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate	
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----	------------------	------------------------	--	---------------	--

Invasive mechanical ventilation or ECMO

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^b	none	0/0	152/1000 (15.2%)	RR 0.66 (0.46 to 0.93)	52 fewer per 1 000 (from 82 fewer to 11 fewer)	⊕⊕○○ Low	
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------	------	-----	------------------	------------------------	--	----------	--

Non-invasive ventilation or HFNO

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious	none	0/0	236/1000 (23.6%)	RR 0.83 (0.63 to 1.10)	40 fewer per 1 000 (from 87 fewer to 24 more)	⊕⊕○○ Low	
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	--------------	------	-----	------------------	------------------------	---	----------	--

Serious adverse events

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	0/0	192/1000 (19.2%)	RR 0.79 (0.67 to 0.94)	40 fewer per 1 000 (from 63 fewer to 12 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate	
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----	------------------	------------------------	--	---------------	--

Adverse events

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	0/0	451/1000 (45.1%)	RR 0.95 (0.87 to 1.04)	23 fewer per 1 000 (from 59 fewer to 18 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----	------------------	------------------------	---	---------------	--

Discontinuation due to adverse events

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^b	none	0/0	0/0	RR 0.80 (0.57 to 1.12)	1 fewer per 1 000 (from 1 fewer to 1 fewer)	⊕⊕○○ Low	
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------	------	-----	-----	------------------------	---	----------	--

Clinical recovery

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Baricitinib	Standard care	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^b	none	0/0	0/0	RR 1.07 (1.01 to 1.14)	1 fewer per 1 000 (from 1 fewer to 1 fewer)	⊕⊕○○ Low	

Duration of hospitalisation

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^c	none	0/0	0/0	not estimable		⊕⊕○○ Low	
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------	------	-----	-----	---------------	--	-------------	--

Time to recovery

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^c	none	0/0	0/0	not estimable		⊕⊕○○ Low	
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------	------	-----	-----	---------------	--	-------------	--

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- Due to only 2 studies.
- Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study.
- Wide confidence intervals, Only data from one study.

F. Jiná farmaka nebo jiné léčivé přípravky (doporučení pro výzkum)

Klinická otázka 23–32

Měl by být používán imunoglobulin / imunoglobulin plus methylprednisolon / anakinra / favipiravir / ivermektin / ivermektin plus doxycyklin / analogy vitamínu D (kalcifediol/cholecalciferol) / zinek / N-acetylcystein / vitamin C k léčbě onemocnění COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s COVID-19
I	INTERVENCE	Imunoglobulin / imunoglobulin plus methylprednisolon / anakinra / favipiravir / ivermektin / ivermektin plus doxycyklin / analogy vitamínu D (kalcifediol/cholecalciferol) / zinek / N-acetylcystein / vitamin C
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; přechod na umělou plicní ventilaci nebo ECMO; závažné nežádoucí příhody

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Imunoglobulin je k léčbě onemocnění COVID-19 možné používat pouze v rámci registrovaných klinických studií.	⊕⊕⊕⊕	Doporučení pro výzkum
Imunoglobulin plus methylprednisolon je k léčbě onemocnění COVID-19 možné používat pouze v rámci registrovaných klinických studií.	⊕⊕⊕⊕	Doporučení pro výzkum
Anakinru je k léčbě onemocnění COVID-19 možné používat pouze v rámci registrovaných klinických studií.	⊕⊕⊕⊕	Doporučení pro výzkum
Favipiravir je k léčbě onemocnění COVID-19 možné používat pouze v rámci registrovaných klinických studií.	⊕⊕⊕⊕	Doporučení pro výzkum
Ivermektin je k léčbě onemocnění COVID-19 možné používat pouze v rámci registrovaných klinických studií.	⊕⊕⊕⊕	Doporučení pro výzkum
Ivermektin plus doxycyklin je k léčbě onemocnění COVID-19 možné používat pouze v rámci registrovaných klinických studií.	⊕⊕⊕⊕	Doporučení pro výzkum
Analogy vitamínu D (kalcifediol/cholecalciferol) je k léčbě onemocnění COVID-19 možné používat pouze v rámci registrovaných klinických studií.	⊕⊕⊕⊕	Doporučení pro výzkum
Zinek je k léčbě onemocnění COVID-19 možné používat pouze v rámci registrovaných klinických studií.	⊕⊕⊕⊕	Doporučení pro výzkum
N-acetylcystein je k léčbě onemocnění COVID-19 možné používat pouze v rámci registrovaných klinických studií.	⊕⊕⊕⊕	Doporučení pro výzkum
Vitamin C je k léčbě onemocnění COVID-19 možné používat pouze v rámci registrovaných klinických studií.	⊕⊕⊕⊕	Doporučení pro výzkum

Zdůvodnění

Obecná dospělá populace:

V současné době jsou k dispozici jen omezené důkazy o vlivu těchto léčivých přípravků na výsledky léčby COVID-19, které jsou pro pacienta relevantní. Autorský tým zdrojového KDP má značné obavy ohledně možného poškození neověřenou léčbou. Doporučujeme proto, aby se tyto přípravky používaly k léčbě COVID-19 pouze v rámci registrovaných klinických studií.

Děti a dospívající, těhotné a kojící ženy, osoby vyžadující paliativní péči a starší křehké osoby nebo osoby žijící s kognitivními poruchami:

Existuje naléhavá potřeba studií, které by zahrnovaly tyto skupiny populace, a poskytly tak informace o klinické léčbě COVID-19. Vzhledem k omezeným důkazům u běžné dospělé populace je třeba se použití výše zmíněných léčivých přípravků k léčbě COVID-19 u těchto skupin obyvatelstva vyhnout, dokud nebudou k dispozici důkazy.

Poznámky k implementaci

Doporučení se netýká použití těchto léčivých přípravků u dětí a adolescentů při léčbě PIMS-TS, Kawasakiho nemoci nebo syndromu toxického šoku v souvislosti s COVID-19.

Priority pro další výzkum

Výzkumy jsou potřebné pro specifické populace: děti, adolescenti, těhotné a kojící ženy, starší křehcí lidé a lidé v paliativní péči.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný:

Pro klinickou otázku 23 [zde](#).

Pro klinickou otázku 24 [zde](#).

Pro klinickou otázku 25 [zde](#).

Pro klinickou otázku 26 [zde](#).

Pro klinickou otázku 27 [zde](#).

Pro klinickou otázku 28 [zde](#).

Pro klinickou otázku 29 [zde](#).

Pro klinickou otázku 30 [zde](#).

Pro klinickou otázku 31 [zde](#).

Pro klinickou otázku 32 [zde](#).

G. Léky, které se nedoporučuje používat

Klinická otázka 33–36

Měl by být používán kolchicin / kyselina acetylsalicylová / hydroxychlorochin / rekonvalescentní plazma k léčbě onemocnění COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s COVID-19
I	INTERVENCE	Kolchicin, kyselina acetylsalicylová, hydroxychlorochin, rekonvalescentní plazma
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; přechod na umělou plicní ventilaci nebo ECMO; závažné nežádoucí příhody

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Doporučujeme nepoužívat kolchicin k léčbě onemocnění COVID-19.	⊕⊕⊕⊕	↓↓
Doporučujeme nepoužívat kyselinu acetylsalicylovou k léčbě onemocnění COVID-19.	⊕⊕⊕⊖	↓↓
Doporučujeme nepoužívat hydroxychlorochin k léčbě onemocnění COVID-19.	⊕⊕⊕⊕	↓↓
Doporučujeme nepoužívat rekonvalescentní plazmu k léčbě onemocnění COVID-19.	⊕⊕⊕⊖	↓↓

Zdůvodnění

Na základě dostupných důkazů nejsou tyto léčivé přípravky při léčbě pacientů s COVID-19 účinnější než standardní péče. Proto doporučujeme, aby se nepoužívaly.

Poznámky k implementaci

Toto doporučení se týká dospělých, dětí a dospívajících, těhotných a kojících žen, starších lidí žijících v oslabení a těch, kteří dostávají paliativní péči. Použití těchto léčivých přípravků může být stále zvažováno v kontextu registrovaných klinických studií.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný:

Pro klinickou otázku 33 [zde](#).

Pro klinickou otázku 34 [zde](#).

Pro klinickou otázku 35 [zde](#).

Pro klinickou otázku 36 [zde](#).

Klinická otázka 37

Měl by být používán lopinavir/ritonavir k léčbě onemocnění COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s COVID-19
I	INTERVENCE	Lopinavir/ritonavir
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtnost; umělá plicní ventilace; virová clearance; akutní poškození ledvin; průjem; nevolnost/zvracení; doba do klinického zlepšení; doba hospitalizace

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Doporučujeme nepoužívat lopinavir/ritonavir k léčbě onemocnění COVID-19.	⊕⊕⊖⊖	↓↓

Zdůvodnění

Při přechodu od důkazů k důraznému doporučení proti používání lopinaviru/ritonaviru u pacientů s onemocněním COVID-19 tvůrčí skupina zdrojového KDP zdůraznila střední jistotu důkazů, že pravděpodobně nedojde ke snížení úmrtnosti nebo potřeby umělé plicní ventilace. Rovněž zaznamenala důkazy naznačující možné poškození spojené s léčbou, s vyšší četností nevolností a průjmů. Nepředpokládala významnou variabilitu v hodnotách a preferencích pacientů a další kontextové faktory, jako jsou úvahy o zdrojích, dostupnost, proveditelnost a dopad na rovnost zdraví, by doporučení nezměnily.

Specifika některých skupin pacientů

Toto doporučení platí pro všechny pacienty bez ohledu na závažnost průběhu a trvání příznaků.

Autorský tým zdrojového KDP se domnívá, že by děti odpověděly na léčbu podobně jako dospělí. Podobně uvažoval i o těhotných ženách.

Použití lopinaviru/ritonaviru u nemocných s HIV může podpořit rezistenci na důležitou antiretrovirovou léčbu. Rozšířené podávání lopinaviru/ritonaviru nemocným s COVID-19 může být problematické (nedostatek léků pro lidi s HIV).

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: World Health Organization (WHO)

Datum publikace: 24. 09. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: World Health Organization. (2021). Therapeutics and COVID-19: living guideline, 6 July 2021. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342368>.

License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný zde.

Souhrn důkazů

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Lopinavir-ritonavir	Standard care	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortality												
4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	106/1000 (10.6%)	106/1000 (10.6%)	OR 1.00 (0.82 to 1.20)	0 fewer per 1 000 (from 17 fewer to 19 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	
Mechanical ventilation												
3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	122/1000 (12.2%)	105/1000 (10.5%)	RR 1.16 (0.98 to 1.36)	17 more per 1 000 (from 2 fewer to 38 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	
Viral clearance												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^b	none	246/1000 (24.6%)	483/1000 (48.3%)	OR 0.35 (0.04 to 1.97)	237 fewer per 1 000 (from 447 fewer to 165 more)	⊕⊕○○ Low	
Acute kidney injury												
2	randomised trials	not serious ^c	not serious	not serious	very serious	none	25/1000 (2.5%)	45/1000 (4.5%)	not estimable	20 fewer per 1 000 (from 70 fewer to 20 more)	⊕⊕○○ Low	
Diarrhoea												
4	randomised trials	serious ^c	not serious	not serious	serious ^d	strong association	235/1000 (23.5%)	67/1000 (6.7%)	OR 4.28 (1.99 to 9.18)	168 more per 1 000 (from 58 more to 330 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	
Nausea/Vomiting												
4	randomised trials	serious ^c	not serious	not serious	serious	none	177/1000 (17.7%)	17/1000 (1.7%)	not estimable	160 more per 1 000 (from 100 more to 210 more)	⊕⊕○○ Low	

Certainty assessment							Ne of patients		Effect		Certainty	Importance
Ne of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Lopinavir-ritonavir	Standard care	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Time to clinical improvement (assessed with: days)

1	randomised trials	serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	0	0	-	MD 1 days lower (4.1 lower to 3.2 higher)	⊕○○○ Very low	
---	-------------------	---------	-------------	-------------	---------------------------	------	---	---	---	---	------------------	--

Duration of hospitalization (assessed with: days)

2	randomised trials	serious	not serious	not serious	serious ^b	none	0	0	-	MD 3 days lower (3 lower to 2.5 higher)	⊕⊕○○ Low	
---	-------------------	---------	-------------	-------------	----------------------	------	---	---	---	---	-------------	--

CI: confidence interval; MD: mean difference; OR: odds ratio; RR: risk ratio

Explanations

- a. The 95% CI crosses the minimally important difference (2% reduction in mortality).
- b. Wide confidence intervals.
- c. Concerns mitigated because of large effect and indirect evidence showing consistent results.
- d. Few patients and events.
- e. Wide confidence intervals, fewer number of patients

Klinická otázka 38

Měla by být používána kombinace hydroxychlorochin s azitromycinem u hospitalizovaných pacientů s onemocněním COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Hospitalizovaní pacienti s COVID-19
I	INTERVENCE	Kombinace hydroxychlorochin s azitromycinem
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Mortalita; klinický stav; virologické selhání; prodloužení QT intervalu; prodloužení QT intervalu; závažné nežádoucí příhody

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Doporučujeme nepodávat kombinaci hydroxychlorochin s azitromycinem u hospitalizovaných pacientů s onemocněním COVID-19.	⊕⊕⊕⊕	↓↓

Poznámka: Přípravky hydroxychlorochin a chlorochin jsou považovány za analogické.

Zdůvodnění

Nalezli jsme dvě RCT studie, čtyři komparativní kohortové studie, jednu studii případů a kontrol a tři jednoramenné studie s adjustovanými analýzami u hospitalizovaných pacientů s potvrzeným onemocněním COVID-19 léčenými hydroxychlorochinem a azitromycinem s výstupy: mortalita, selhání virologického clearance (dle PCR testu), klinické zlepšení a nežádoucí účinky.

Priority pro další výzkum

Není doporučeno podání samotného hydroxychlorochinu ani jeho kombinace s azitromycinem hospitalizovaným pacientům. Podání nemá zásadní pozitivní efekt například na mortalitu. K dalšímu posouzení je třeba provést velmi kvalitní randomizované klinické studie.

Toto doporučení se netýká podání azitromycinu v léčbě sekundární bakteriální pneumonie u nemocných s COVID-19.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Infectious Diseases Society of America (IDSA)

Datum publikace: 18. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Infectious Diseases Society of America 2021; Version 5.4.1. Available at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/COVID-19-guideline-treatment-and-management/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Souhrn důkazů

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Hydroxychloroquine and Azithromycin	No Hydroxychloroquine/ Azithromycin	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Mortality (RCTs) (follow up: range 22 days to 49 days)

1	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious ^b	very serious ^{c,d}	none	5/172 (2.9%)	6/173 (3.5%)	HR 0.64 (0.18 to 2.21)	12 fewer per 1 000 (from 28 fewer to 40 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
---	-------------------	--------------------------	-------------	--------------------------	-----------------------------	------	--------------	--------------	------------------------	---	----------	----------

Mortality (NRS)

3	observational studies	very serious ^e	not serious	not serious	serious ^d	none	Three non-randomized studies failed to identify an association between persons treated with HCQ + AZ and mortality: Ip reported an adjusted HR of 0.98 (95% CI: 0.75, 1.28); Magagnoli reported an adjusted HR in a subset after propensity score adjustment of 0.89 (95% CI: 0.45, 1.77); Rosenberg 2020 reported an adjusted hazard ratio (HR) of 1.35 (95% CI: 0.79, 2.40)(Ip, Magagnoli 2020, Rosenberg 2020).			⊕○○○ Very low	CRITICAL
---	-----------------------	---------------------------	-------------	-------------	----------------------	------	--	--	--	---------------	----------

Clinical status (assessed with: 7-point scale, higher values represent worse clinical outcomes)

1	randomised trials	serious ^f	not serious	not serious ^b	serious ^{d,g}	none	172	173	-	MD 0.99 higher (0.57 higher to 1.73 higher)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	-------------	--------------------------	------------------------	------	-----	-----	---	---	----------	----------

Virologic Failure (follow up: range 5 days to 6 days; assessed with: PCR Test)

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Hydroxychloroquine and Azithromycin	No Hydroxychloroquine/Azithromycin	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2	observational studies	very serious ^h	serious ⁱ	serious ^j	serious ^c	none	29/71 (40.8%) ^k	12/12 (100.0%) ^l	not estimable		⊕○○○ Very low	IMPORTANT

QT prolongation (RCTs)

1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^{m,n}	serious ^c	none	17/116 (14.7%)	1/58 (1.7%)	RR 8.50 (1.16 to 62.31)	129 more per 1 000 (from 3 more to 1 000 more)	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	------------------------	----------------------	------	----------------	-------------	-------------------------	--	-------------	-----------

QT prolongation (NRS)

2	observational studies	very serious ^h	not serious	serious ⁿ	serious ^c	none	10/95 (10.5%) ⁿ	0/0	not estimable		⊕○○○ Very low	IMPORTANT
---	-----------------------	---------------------------	-------------	----------------------	----------------------	------	----------------------------	-----	---------------	--	------------------	-----------

Serious adverse events

1	randomised trials	serious ^f	not serious	not serious ^o	serious ^{c,d}	none	5/239 (2.1%)	0/50 (0.0%)	RR 2.34 (0.13 to 41.61)	0 fewer per 1 000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	-------------	--------------------------	------------------------	------	--------------	-------------	-------------------------	---	-------------	----------

CI: confidence interval; HR: hazard Ratio; MD: mean difference; RR: risk ratio

Explanations

- Co-interventions were provided to patients but balanced across arms. Cavalcanti 2020 was open label; however, likely did not influence the outcome of mortality.
- Cavalcanti 2020 excludes persons receiving supplemental oxygen at a rate of more than 4 liters per minute.
- A very small number of events. Optimal information size not met.
- The 95% CI includes the potential for both benefit and harm.
- Concerns with unmeasured and residual confounding. Multiple co-interventions received across arms.
- Cavalcanti was an open-label trial.
- Optimal information size not met.
- No contemporaneous control groups; no adjustment for baseline severity, resulting in high risk for residual confounding
- 2 case series from France showed divergent results
- Surrogate marker for mortality or resolution of COVID-19.
- Indirect measure of arrhythmia-specific mortality.
- Azithromycin and hydroxychloroquine can independently cause QT prolongation. Used together there can be an additive effect. Caution should be exercised with other agents known to prolong the QT interval.
- Goutret reported 21/61 patients as positive at day 6 (estimate from supplied graph); Molina reported 8/10 patients positive at day 5 or 6. Pooled rates of virologic failure using fixed effects inverse variance method resulted in a 43% failure rate (95% CI, 32% to 54%)
- Gautret reported on a historical viral clearance rate in symptomatic patients from a separate hospital. Criteria for selection of patients remains unclear, as presumably a sizable number of untreated patients could have been available with data on viral clearance.
- Molina 2020: 1/11 leading to treatment discontinuation; Chorin 2020: 9/84 with significant QTc prolongation of more than 500 ms.

Léky doporučené k omezenému použití v léčbě onemocnění COVID-19 jen v rámci výzkumu z důvodu nedostatku robustních vědeckých důkazů	Léky, které NENÍ doporučeno používat v léčbě onemocnění COVID-19
Uvedeno v tomto KDP Regdanvimab Imunoglobulin Imunoglobulin plus methylprednisolon Anakinra Favipiravir Ivermektin Ivermektin plus doxycyklin Analogy vitamínu D Zinek N-acetylcystein Vitamin C	Kolchicin Kyselina acetylsalicylová Lopinavir plus ritonavir Hydroxychlorochin Hydroxychlorochin s azitromycinem Rekonvalescentní plazma
Další léky dle KDP od Australian National COVID-19 Task Force Dutasterid Angiotensin 2 receptor agonist (C21, stimulant angiotensin 2 receptoru) Kamostat mesilat Chlorochin Doxycyclin Nitazoxanid Telmisartan Sulodexid Baloxavir marboxil Darunavir-cobicistat Enisamium Sofosbuvir-daclatasvir Triazavirin Umifenovir Lidské mesenchymální kmenové buňky z pučnickové krve Lenzilumab Ruxolitinib Interferon β -1a (inhalovaný) Interferon β -1b Interferon gamma Interferon kappa plus trefoil factor 2 (IFN- κ plus TFF2) Peginterferon lambda Aprepitant Bromhexin hydrochlorid Fluvoxamin Rekombinantní lidský G-CSF (rhG-CSF) Kombinované aktivátory metabolismu (CMA)	Azitromycin Interferon β -1a Interferon β -1a plus lopinavir-ritonavir

6. Antitrombotická a antikoagulační léčba pacientů s COVID-19

Akutní onemocnění COVID-19 je spojeno se zvýšeným rizikem hluboké žilní trombózy. Cílem doporučení je poskytnout lékařům podporu v rozhodování o způsobech farmakologické profylaxe hluboké žilní trombózy na základě dostupných vědeckých důkazů. Doporučení jsou založena na důkazech nízké síly. V subpopulaci dospělých pacientů hospitalizovaných mimo intenzivní péči na nízkém průtoku kyslíku očekáváme v krátké době aktualizaci na základě výsledků studií ACTION, ACTIVE-4a-ATTACC-REMAP-CAP a RAPID.

Klinická otázka 39

Měla by být používána rutinní profylaxe žilního tromboembolismu u hospitalizovaných pacientů s onemocněním COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti hospitalizovaní s COVID-19
I	INTERVENCE	Rutinní používání profylaxe žilního tromboembolismu
C	KOMPARACE	Bez profylaxe žilního tromboembolismu
O	VÝSTUPY	Úmrtnost ze všech příčin; plicní embolie; hluboká žilní trombóza horní končetiny; žilní tromboembolie; závažné krvácení; multiorgánové selhání; ischemická cévní mozková příhoda (závažná); intrakraniální krvácení; invazivní ventilace; amputace končetiny; hospitalizace na JIP; infarkt myokardu s elevací ST

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Doporučujeme rutinní používání profylaxe žilního tromboembolismu u hospitalizovaných pacientů s onemocněním COVID-19.	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Brazilian Association of Intensive Care Medicine, Brazilian Society of Infectious Diseases, Brazilian Society of Pulmonology and Tisiology

Datum publikace: 13. 07. 2020

Odkaz na zdroj doporučení: Falavigna M, Colpani V, Stein C, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of COVID-19. The task-force/consensus guideline of the Brazilian Association of Intensive Care Medicine, the Brazilian Society of Infectious Diseases and the Brazilian Society of Pulmonology and Tisiology. Rev Bras Ter Intensiva. 2020;32(2):166-196. doi:10.5935/0103-507x.20200039

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Klinická otázka 40

Měla by být používána antikoagulace ve střední nebo terapeutické dávce u pacientů s akutním onemocněním COVID-19 bez potvrzeného nebo suspektního žilního tromboembolismu?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s akutním onemocněním COVID-19 bez potvrzeného nebo suspektního žilního tromboembolismu
I	INTERVENCE	DOACs, LMWH, nefrakcionovaný heparin, fondaparinux, argatroban, nebo bivalirudin ve střední nebo terapeutické dávce
C	KOMPARACE	Profylaktická dávka
O	VÝSTUPY	Úmrtnost ze všech příčin; plicní embolie; hluboká žilní trombóza horní končetiny; žilní tromboembolie; závažné krvácení; multiorgánové selhání; ischemická cévní mozková příhoda (závažná) (jakákoli doba sledování, hodnoceno jako jakákoliv ischemická cévní mozková příhoda); intrakraniální krvácení; invazivní ventilace; amputace končetiny; hospitalizace na JIP; infarkt myokardu s elevací ST

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U pacientů s akutním onemocněním COVID-19 bez potvrzeného nebo suspektního žilního tromboembolismu navrhuje nepoužívat antikoagulaci ve střední nebo terapeutické dávce, tj. zvolit antikoagulaci v profylaktické dávce.	⊕⊕⊕⊕	↓?

Poznámka: V době mezi zveřejněním tohoto doporučení online (27. října 2020) a jeho publikováním v časopise Blood Advances byla vydána tisková zpráva popisující výsledky plánované průběžné analýzy tří randomizovaných kontrolovaných studií REMAP-CAP, ACTIV-4 a ATTACC (NCT 02735707, 04505774, resp. 04372589). V těchto studiích byla porovnávána terapeutická dávka antikoagulace s profylaktickou dávkou antikoagulace u středně těžce nemocných hospitalizovaných pacientů s onemocněním COVID-19. Panel pro doporučení ASH plánuje toto doporučení aktualizovat, až budou k dispozici úplné výsledky studií REMAP-CAP, ACTIV-4 a ATTACC. Lékaři by měli při péči o své pacienty zvážit potenciální přínosy a rizika na základě nejnovějších dostupných důkazů.

Zdůvodnění

Celkové zdůvodnění

Ačkoli autoři zdrojového KDP posoudili jistotu důkazů jako velmi nízkou jak pro žádoucí, tak pro nežádoucí účinky, vzal v úvahu velké množství nepřímých důkazů, které potvrzují na dávce závislé zvýšení závažného krvácení při antikoagulaci. Proto se panel shodl, že existuje menší nejistota ohledně zvýšení nežádoucích účinků (krvácení) ve srovnání s vlivem na žádoucí účinky (tj. snížení mortality, VTE) uváděných u antikoagulace ve střední nebo terapeutické dávce. Bez přesvědčivých důkazů o prospěšnosti bylo navrženo postupovat běžným způsobem a podávat profylaktickou dávku antikoagulace stejně jako u akutně nemocných pacientů bez COVID-19, přičemž bylo zdůrazněno, že je nutné individuální rozhodování. Toto doporučení bude aktualizováno.

Podrobné zdůvodnění

V době adolopmentu byly již k dispozici nové vědecké důkazy týkající se různé dávky antikoagulace.²⁸ Tři randomizované kontrolované studie (ACTION, ACTIVE-4a-ATTACC-REMAP-CAP a RAPID) hodnotily, zda použití terapeutické dávky antikoagulace zlepší klinický výsledek hospitalizovaných dospělých pacientů s mírným onemocněním COVID-19 (definováno jako potřeba podávání kyslíku nízkým průtokem). Studie ukázaly trend směrem k nižší mortalitě ve skupině s terapeutickou dávkou ve

srovnání se skupinou s profylaktickou dávkou antikoagul a RAPIDancia. Jedna studie (ACTIVE-4a-ATTACC-REMAP-CAP) neprokázala žádný rozdíl v přežití do propuštění z nemocnice a prokázala statisticky významný vzestup počtu dnů bez orgánové podpory ke 28. dni.

Specifika některých skupin pacientů

U pacientů s extrémní tělesnou hmotností nebo poruchou funkce ledvin může být vhodná úprava profylaktické dávky antikoagulace.

Poznámky k implementaci

Existují modely pro hodnocení rizika trombózy a krvácení u hospitalizovaných pacientů bez onemocnění COVID-19. Tyto nástroje však nebyly validovány u pacientů hospitalizovaných pro COVID-19.

Monitoring a hodnocení

U pacientů, kteří dostávají profylaktickou, střední nebo terapeutickou dávku antikoagulancia je třeba pravidelně přehodnocovat riziko trombózy a krvácení. Je důležité často hodnotit a optimalizovat faktory ovlivňující bezpečnost antikoagulační léčby (např. funkce ledvin, trombocytopenie, léčba krevního tlaku, minimalizace souběžné antiagregační léčby). U akutně nemocných pacientů je také nutné časté klinické hodnocení příznaků a symptomů tromboembolie a krvácení.

Autorský tým zdrojového KDP se nezabýval monitorací antikoagulace pomocí měření anti-Xa ani používáním screeningové ultrasonografie dolních končetin u asymptomatických pacientů. Tato opatření nejsou rutinně doporučována pro monitorování akutně nemocných pacientů dostávajících antikoagulancia.

Priority pro další výzkum

- Studie hodnotící výchozí riziko VTE u akutně nemocných pacientů na profylaktické dávce antikoagulancia.
- Randomizované kontrolované studie srovnávající antikoagulační léčbu různé dávky (profylaktická vs. středně intenzivní vs. terapeutická).
- Studie zkoumající vliv neantikoagulačních intervencí (např. antikomplementová terapie, kortikosteroidy, antivirová terapie, antiagregační terapie, anticytokinová terapie, terapie monoklonálními protilátkami, rekonvalescentní plazma) na trombotické riziko.
- Vývoj nebo validace modelů hodnocení rizika trombózy a krvácení u pacientů s akutním onemocněním COVID-19.
- Studie zkoumající dopady antikoagulační léčby na výsledky trombózy a krvácení u pacientů různé rasy/etnika.
- Studie srovnávající mortalitu, trombózu, krvácení a funkční výsledky při použití různých dostupných antikoagulačních látek a dávek.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: American Society of Hematology (ASH)

Datum publikace: 08. 10. 2020

Odkaz na zdroj doporučení: ASH Guidelines on Use of Anticoagulation in Patients with COVID-19.
Accessed from <https://www.hematology.org/education/clinicians/guidelines-and-quality-care/clinical-practice-guidelines/venous-thromboembolism-guidelines/ash-guidelines-on-use-of-anticoagulation-in-patients-with-COVID-19>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Souhrn důkazů

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	DOACs, LMWH, UFH, Fondaparinux, Argatroban, or Bivalirudin at intermediate-intensity or therapeutic-intensity	Prophylactic intensity	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

All-cause mortality (follow-up: 14 days)^{ab}

1	observational studies ^c	serious ^d	not serious	not serious	not serious	none	0/766 (0.0%)	14.8% ^e	HR 0.86 (0.73 to 1.02) ^f	19 fewer per 1 000 (from 38 fewer to 3 more)	⊕○○○ Very low	CRITICAL
---	------------------------------------	----------------------	-------------	-------------	-------------	------	--------------	--------------------	-------------------------------------	--	------------------	----------

Pulmonary embolism (follow-up: range 4 days to 28 days)^a

1	observational studies ^g	serious ^d	not serious	not serious	very serious ^h	none ⁱ	2/18 (11.1%)	1.6% ⁱ	OR 0.09 (0.02 to 0.57) ^k	15 fewer per 1 000 (from 16 fewer to 7 fewer)	⊕○○○ Very low	CRITICAL
---	------------------------------------	----------------------	-------------	-------------	---------------------------	-------------------	--------------	-------------------	-------------------------------------	---	------------------	----------

Deep Venous Thrombosis of the upper leg (Proximal lower extremity DVT) (follow-up: 28 days)^a

1	observational studies ^l	serious ^m	not serious	not serious	very serious ^h	none	2/8 (25.0%)	1.9% ⁿ	OR 0.35 (0.06 to 2.02) ^p	13 fewer per 1 000 (from 18 fewer to 19 more)	⊕○○○ Very low	CRITICAL
---	------------------------------------	----------------------	-------------	-------------	---------------------------	------	-------------	-------------------	-------------------------------------	---	------------------	----------

Venous thromboembolism (follow-up: range 6 days to 28 days)^a

1	observational studies ^{p,q}						Baseline risk (Prophylactic intensity only) ranged from 2.0% to 3.1% (Al-Samkari, Mei, Pesavento, all 2020). Study by Middeldorp et al. 2020 showed 0/19 patients (0%) who continued Therapeutic anticoagulation for other indications during admission developed VTE compared with 39/179 of the remaining patients who received Prophylactic or Intermediate intensity anticoagulation (22%)				-	CRITICAL
---	--------------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---	----------

Major bleeding (follow-up: 14 days)^a

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	DOACs, LMWH, UFH, Fondaparinux, Argatroban, or Bivalirudin at intermediate-intensity or therapeutic-intensity	Prophylactic - intensity	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2	observational studies ^c	serious ^d	not serious	not serious	not serious	none	Pooled baseline risk of 1.7% from five studies (Al-Samkari, Hanif, Mazzaccaro, Nadkarni, Pesavento, all 2020). Given that the follow up time for studies that showed high event rates were shorter than 14 days (for estimating the baseline risk), we included other plausible estimates from studies that had follow up between 4 days and 12 days. The effect on bleeding in two studies was lowest with matched case-control OR = 1.42 in Martin et al. 2020, and highest with adjusted HR 3.89 in Pesavento et al. 2020. This translates into 7 more per 1000 to 46 more major bleedings per 1000 patients.				⊕○○○ Very low	CRITICAL

Multiple organ failure

0 ^s							0/0	3.1% ⁱ	not estimable		-	CRITICAL
----------------	--	--	--	--	--	--	-----	-------------------	---------------	--	---	----------

Ischemic stroke (severe) (follow up: any duration of follow up; assessed with: any ischemic stroke) (assessed with: any ischemic stroke)

0 ^s							0/0	0/0	not estimable		-	CRITICAL
----------------	--	--	--	--	--	--	-----	-----	---------------	--	---	----------

Intracranial hemorrhage

0 ^s							0/0	0.2% ^u	not estimable		-	CRITICAL
----------------	--	--	--	--	--	--	-----	-------------------	---------------	--	---	----------

Invasive ventilation (follow-up: 14 days)^{ab}

1 ^v	observational studies ^c	serious ^d	not serious	not serious	not serious	none	0/766 (0.0%)	16.4% ^w	HR 0.94 (0.74 to 1.21) ^j	9 fewer per 1 000 (from 40 fewer to 31 more)	⊕○○○ Very low	CRITICAL
----------------	------------------------------------	----------------------	-------------	-------------	-------------	------	--------------	--------------------	-------------------------------------	--	------------------	----------

Limb amputation

0 ^s							0/0	0/0	not estimable		-	CRITICAL
----------------	--	--	--	--	--	--	-----	-----	---------------	--	---	----------

ICU hospitalization

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	DOACs, LMWH, UFH, Fondaparinux, Argatroban, or Bivalirudin at intermediate-intensity or therapeutic-intensity	Prophylactic - intensity	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
0 ^s							0/0	10.4% ^x	not estimable ^y		-	CRITICAL

ST-elevation myocardial infarction

0 ^s							0/0	0/0	not estimable		-	CRITICAL
----------------	--	--	--	--	--	--	-----	-----	---------------	--	---	----------

CI: confidence interval; HR: hazard Ratio; OR: odds ratio

Explanations

- Length of follow-up based on studies informing about baseline risk
- Approximate mean follow-up
- Nadkarni et al. 2020. Therapeutic versus Prophylactic anticoagulation intensity. Relative effect estimate adjustment: stabilized weight adjusted cumulative incidence curves for the effect of anticoagulation on in-hospital mortality with discharge as a competing risk. The estimates are adjusted for the inverse probability of treatment weighting (IPTW) using propensity scores. Other studies comparing Therapeutic and Prophylactic intensity were identified, but Nadkarni was used as this had a lower risk of bias and higher precision. Among the other studies, Bousquet et al. 2020 adjusted for ADL, muscle weakness, Mini GDS, D-dimer, LDH, intensive care; effect size: aHR = 1.20 [0.43-3.31] for Prophylactic versus Therapeutic. Four studies provided unadjusted estimates (Pesavento et al. 2020, Secco et al. 2020 [adjustment not described], Hanif et al. 2020, Nadkarni et al. 2020) which showed a pooled unadjusted OR of 1.27 (95% 0.95 - 1.69)
- Selection bias, residual confounding, and other risk of bias lowering certainty in the non-randomized studies
- We have not listed the baseline risk of 6.3% and 30.3% observed in two of the studies as it likely presents a random high and we listed the average across four studies (Mei, Nadkarni, Santoliquido, Tang, all 2020)
- Adjusted relative effect estimate of Therapeutic versus Prophylactic anticoagulation intensity, started within 48 hours after admission, in Nadkarni et al. 2020. Absolute number of events not available, only measure of relative effect
- Taccone et al. 2020. Intermediate versus Prophylactic anticoagulation intensity in critically ill COVID-19 patients. Relative effect estimate adjusted for: age, immunosuppressive agents, hypertension, obesity, D-dimers on admission, Wells score, time from admission to CT-scan, C-reactive protein on the day of CTPA and use of prone positioning. Other variables, such as D-Dimers on the day of CTPA, tidal volume or volume ventilation on the day of CTPA, were not included because considered as the result of EP (i.e., thrombus formation and dead space). Fauvel et al. 2020 could not be used as it is not clear when PE occurred and what the comparator is
- Very small number of events and patients included in the intervention studies lowering the certainty by two levels for imprecision
- Large effect upgrading does not apply because only one imprecise study was available
- Pooled baseline risk from five studies (Artifoni, Fauvel, Mei, Middeldorp, Pesavento, all 2020). Given that the follow up time for studies that showed higher event rates were shorter than 14 days (for estimating the baseline risk), we included other plausible estimates from studies that had follow up between 7 days and 13 days
- Adjusted relative effect estimate for Intermediate anticoagulation intensity (n=18) versus 'others' (Prophylactic anticoagulation intensity n=22, Not on anticoagulation n=42) in Critically ill COVID-19 patients. No comparative studies were identified for acutely ill COVID-19 patients
- Trigonis et al. 2020. Intermediate versus Prophylactic anticoagulation intensity in critically ill COVID-19 patients
- High risk of bias as relative effect estimate is not adjusted for potential confounders
- Baseline risk estimate from Mei et al. 2020
- Unadjusted relative effect estimates for Intermediate versus Prophylactic anticoagulation intensity
- Middeldorp et al. 2020. Therapeutic versus Intermediate/Prophylactic intensity anticoagulation
- Given that the follow up time for other studies that showed higher event rates were shorter! than 14 days (for estimating the baseline risk), we included other plausible estimates from studies that had follow up between 6 days and 12 days
- Two studies reporting adjusted relative effect estimates for Therapeutic versus Prophylactic intensity anticoagulation. Pesavento et al. 2020 adjusted for age >80 years, single antiplatelet therapy, dual antiplatelet therapy. Martin et al. 2020 reported case-control analyses matched for age, sex, presence of coronary artery disease
- No studies identified measuring this outcome for the comparison of different anticoagulation intensities in COVID-19 patients. No relative and absolute effects could be calculated
- Baseline risk from Mazzaccaro et al. 2020; unknown duration of follow up

- u. Pooled baseline risk from Al-Samkari et al. 2020 (6 days) and Pesavento et al. 2020 (12 days)
v. We became aware of this relative effect estimate after the EtD was discussed with the panel
w. Pooled baseline risk from three studies (Artifoni, Guaraldi, Mei, all 2020). This estimate is slightly higher than the admission to ICU which should be lower than the patients receiving invasive mechanical ventilation. This is because the estimates are coming from different studies. Therefore, this is an approximate estimate and is based on very low certainty evidence
x. Pooled baseline risk based on four studies. Passavento 2020 and Artifoni 2020, with 12 and 13 days follow-up respectively, had estimates of 2.9% and 18.3%. Two additional studies (Fogarty 2020 and Mazzaccaro 2020) had event rates of 27.7% and 6.3% respectively, but unknown duration of follow-up
y. One unadjusted study showed an OR of 9.39 (3.89 - 22.67) for ICU admission when comparing Therapeutic and Prophylactic intensity anticoagulation (Pesavento et al. 2020)

Klinická otázka 41

Měla by být používána antikoagulace ve střední nebo terapeutické dávce u kriticky nemocných pacientů s onemocněním COVID-19 bez potvrzeného nebo suspektního žilního tromboembolismu?

P	POPULACE/PACIENT	Kriticky nemocní pacienti s COVID-19 bez potvrzeného nebo suspektního žilního tromboembolismu
I	INTERVENCE	DOACs, LMWH, nefrakcionovaný heparin, Fondaparinux, Argatroban nebo Bivalirudin ve střední nebo terapeutické dávce
C	KOMPARACE	Profylaktická dávka
O	VÝSTUPY	Úmrtnost ze všech příčin; plicní embolie; hluboká žilní trombóza horní končetiny; žilní tromboembolie; závažné krvácení; multiorgánové selhání; ischemická cévní mozková příhoda (závažná) (jakákoli doba sledování, hodnoceno jako jakákoliv ischemická cévní mozková příhoda); intrakraniální krvácení; invazivní ventilace; amputace končetiny; hospitalizace na JIP; infarkt myokardu s elevací ST

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U kriticky nemocných pacientů s COVID-19 bez potvrzeného nebo suspektního žilního tromboembolismu navrhuje nepoužívat antikoagulaci ve střední nebo terapeutické dávce, tj. zvolit antikoagulaci v profylaktické dávce.	⊕⊕⊕⊕	↓?

Poznámka: V době mezi zveřejněním tohoto doporučení online (27. října 2020) a jeho publikováním v časopise Blood Advances byla vydána tisková zpráva popisující výsledky plánované průběžné analýzy tří randomizovaných kontrolovaných studií REMAP-CAP, ACTIV-4 a ATTACC (NCT 02735707, 04505774, resp. 04372589). V těchto studiích byla porovnávána terapeutická dávka antikoagulace s profylaktickou dávkou antikoagulace u středně těžce nemocných hospitalizovaných pacientů s onemocněním COVID-19. Panel pro doporučení ASH plánuje toto doporučení aktualizovat, až budou k dispozici úplné výsledky studií REMAP-CAP, ACTIV-4 a ATTACC. Lékaři by měli při péči o své pacienty zvážit potenciální přínosy a rizika na základě nejnovějších dostupných důkazů.

Zdůvodnění

Celkové zdůvodnění

Ačkoli autorský tým zdrojového KDP posoudil jistotu důkazů jako velmi nízkou jak pro žádoucí, tak pro nežádoucí účinky, vzal v úvahu velké množství nepřímých důkazů, které potvrzují na dávce závislé zvýšení závažného krvácení při antikoagulaci. Proto se shodl, že existuje menší nejistota ohledně zvýšení nežádoucích účinků (krvácení) ve srovnání s vlivem na žádoucí účinky (tj. snížení mortality, žilního tromboembolismu) uváděných u antikoagulace ve střední nebo terapeutické dávce. Bez přesvědčivých důkazů o prospěšnosti bylo navrženo postupovat běžným způsobem a podávat profylaktickou dávku antikoagulace stejně jako u akutně nemocných pacientů bez COVID-19, přičemž

bylo vzato na vědomí, že je nutné individuální rozhodování. Toto doporučení bude aktualizováno na základě živých přehledů vyvíjejících se důkazů.

Specifika některých skupin pacientů

U pacientů s extrémní tělesnou hmotností nebo poruchou funkce ledvin může být vhodná úprava profylaktické dávky antikoagulace.

Poznámky k implementaci

Existují modely pro hodnocení rizika trombózy a krvácení u hospitalizovaných pacientů bez COVID-19. Tyto nástroje však nebyly validovány u pacientů hospitalizovaných pro COVID-19.

Monitoring a hodnocení

U pacientů, kteří dostávají profylaktickou, střední nebo terapeutickou dávku antikoagulancia je třeba pravidelně přehodnocovat riziko trombózy a krvácení. Je důležité často hodnotit a optimalizovat faktory ovlivňující bezpečnost antikoagulační léčby (např. funkce ledvin, trombocytopenie, léčba krevního tlaku, minimalizace souběžné antiagregační léčby). U akutně nemocných pacientů je také nutné časté klinické hodnocení příznaků a symptomů tromboembolie a krvácení.

Autorský tým zdrojového KDP se nezabýval monitorací antikoagulace pomocí měření anti-Xa ani používáním screeningové ultrasonografie dolních končetin u asymptomatických pacientů. Tato opatření nejsou rutinně doporučována pro monitorování akutně nemocných pacientů dostávajících antikoagulancia.

Priority pro další výzkum

Viz doporučení 40 – Priority pro další výzkum.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: American Society of Hematology (ASH)

Datum publikace: 08. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: ASH Guidelines on Use of Anticoagulation in Patients with COVID-19.

Accessed from <https://www.hematology.org/education/clinicians/guidelines-and-quality-care/clinical-practice-guidelines/venous-thromboembolism-guidelines/ash-guidelines-on-use-of-anticoagulation-in-patients-with-COVID-19>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Souhrn důkazů

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	DOACs, LMWH, UFH, Fondaparinux, Argatroban, or Bivalirudin at intermediate-intensity or therapeutic-intensity	Prophylactic-intensity	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Mortality (follow-up: range 14 days to 22 days)^a

1	observational studies ^b	serious ^c	not serious	not serious	very serious ^d	none	12/46 (26.1%)	23.6% ^e	OR 0.73 (0.33 to 1.76) ^f	52 fewer per 1 000 (from 143 fewer to 116 more)	⊕○○○ Very low	CRITICAL
---	------------------------------------	----------------------	-------------	-------------	---------------------------	------	---------------	--------------------	-------------------------------------	---	---------------	----------

Pulmonary embolism (follow up: range 14 days to 20 days)^a

1	observational studies ^g	serious ^c	not serious	not serious	very serious ^d	none ^h	2/18 (11.1%)	9.8% ⁱ	OR 0.09 (0.02 to 0.57) ^j	88 fewer per 1 000 (from 96 fewer to 40 fewer)	⊕○○○ Very low	CRITICAL
---	------------------------------------	----------------------	-------------	-------------	---------------------------	-------------------	--------------	-------------------	-------------------------------------	--	---------------	----------

Deep Venous Thrombosis of the upper leg (Proximal lower extremity DVT) (follow up: range 14 days to 20 days)^a

1	observational studies ^k	serious ^l	not serious	not serious	very serious ^d	none	2/8 (25.0%)	10.6% ^m	OR 0.35 (0.06 to 2.02) ⁿ	66 fewer per 1 000 (from 99 fewer to 87 more)	⊕○○○ Very low	CRITICAL
---	------------------------------------	----------------------	-------------	-------------	---------------------------	------	-------------	--------------------	-------------------------------------	---	---------------	----------

Venous thromboembolism (follow up: range 18 days to 28 days; assessed with: DVT or PE)^a

2	observational studies ^o	serious ^c	not serious	not serious	very serious ^d	none	30/67 (44.8%)	13.0% ^p	OR 0.87 (0.45 to 1.67) ^q	15 fewer per 1 000 (from 67 fewer to 70 more)	⊕○○○ Very low	CRITICAL
---	------------------------------------	----------------------	-------------	-------------	---------------------------	------	---------------	--------------------	-------------------------------------	---	---------------	----------

Major bleeding (follow up: mean 16 days)^a

1	observational studies ^b	serious ^c	not serious	not serious	very serious ^d	none	12/46 (26.1%)	8.4% ^r	OR 3.84 (1.44 to 10.21) ^s	176 more per 1 000 (from 33 more to 400 more)	⊕○○○ Very low	CRITICAL
---	------------------------------------	----------------------	-------------	-------------	---------------------------	------	---------------	-------------------	--------------------------------------	---	---------------	----------

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	DOACs, LMWH, UFH, Fondaparinux, Argatroban, or Bivalirudin at intermediate-intensity or therapeutic-intensity	Prophylactic - intensity	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Multiple Organ Failure (follow up: mean 14 days; assessed with: Requirement for Renal replacement therapy) 0 t

0 ^t							0/0	12.5% ^u	not estimable		-	CRITICAL
----------------	--	--	--	--	--	--	-----	--------------------	---------------	--	---	----------

Ischemic stroke (severe) (assessed with: any ischemic stroke)

0 ^t							0/0	3.4% ^v	not estimable		-	CRITICAL
----------------	--	--	--	--	--	--	-----	-------------------	---------------	--	---	----------

Intracranial hemorrhage

1	observational studies ^w	serious ^c	not serious	not serious	very serious ^d	none	0/0	0.0% ^t	OR 6.16 (0.25 to 154.17) ^x	0 fewer per 1 000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕○○○ Very low	CRITICAL
---	------------------------------------	----------------------	-------------	-------------	---------------------------	------	-----	-------------------	---------------------------------------	---	------------------	----------

Invasive ventilation (follow up: any duration)

0 ^t							0/0	71.9% ^y	not estimable		-	CRITICAL
----------------	--	--	--	--	--	--	-----	--------------------	---------------	--	---	----------

Limb amputation

0 ^t							0/0	0/0	not estimable		-	CRITICAL
----------------	--	--	--	--	--	--	-----	-----	---------------	--	---	----------

ICU hospitalization

0 ^t							0/0	0/0	not estimable		-	CRITICAL
----------------	--	--	--	--	--	--	-----	-----	---------------	--	---	----------

ST-elevation myocardial infarction (follow up: mean 18 days)

0 ^t							0/0	2.1% ^z	not estimable		-	CRITICAL
----------------	--	--	--	--	--	--	-----	-------------------	---------------	--	---	----------

CI: confidence interval; OR: odds ratio

Explanations

a. Length of follow-up based on studies informing about baseline risk

b. Ferguson et al. 2020. Therapeutic versus Prophylactic anticoagulation intensity. Relative effect estimate adjusted for adjuvant therapy. Intervention group: Therapeutic anticoagulation was administered as either a continuous infusion of heparin dose-adjusted based on unfractionated heparin levels (UFH), or by subcutaneous 1 mg/kg twice daily or 1.5 mg/kg daily low molecular weight heparin (LMWH). LMWH dose adjustments were made based on anti-Xa levels in the event of renal insufficiency. Patients who were receiving oral

anticoagulation prior to admission and remaining on anticoagulation were included in the therapeutic anticoagulation group. Control group: All patients in the control group received DVT chemoprophylaxis in the form of enoxaparin 40 mg subcutaneously daily, enoxaparin 30 mg twice daily, enoxaparin 0.5 mg/kg twice daily, or heparin 5,000 units subcutaneously two or three times daily.

c. Selection bias, residual confounding, and other risk of bias lowering certainty in the non-randomized studies

d. Very small number of events and patients included in the intervention studies, lowering the certainty by two levels for imprecision

e. Pooled average across four baseline risk studies

f. Adjusted relative effect estimate of Therapeutic versus Prophylactic anticoagulation intensity. Unadjusted studies (Llitos 2020 and Ferguson 2020) showed a OR (pooled) of 0.89 (0.43-1.84)

g. Taccone et al. 2020. Intermediate versus Prophylactic anticoagulation intensity. Relative effect estimate adjusted for: age, immunosuppressive agents, hypertension, obesity, D-dimers on admission, Wells score, time from admission to CT-scan, C-reactive protein on the day of CTPA and use of prone positioning. Other variables, such as D-Dimers on the day of CTPA, tidal volume or volume ventilation on the day of CTPA, were not included because considered as the result of EP (i.e. thrombus formation and dead space)

h. Large effect upgrading does not apply because only one imprecise study was available

i. We have not listed the baseline risk of 35.3% observed in one of the studies and a risk of 4.2% in another study as they likely present random high and low values and we listed the pooled average across three studies

j. Adjusted relative effect estimate for Intermediate anticoagulation intensity (n=18) versus 'others' (Prophylactic anticoagulation intensity n=22, Not on anticoagulation n=42)

k. Trigonis et al. 2020. Intermediate versus Prophylactic anticoagulation intensity

l. High risk of bias as relative effect estimate is not adjusted for potential confounders

m. Pooled estimate of two studies with likely random low (0.5%) and high (27.5%) baseline risk estimates

n. Unadjusted relative effect estimates for Intermediate versus Prophylactic anticoagulation intensity

o. Fraise et al. 2020, Llitos et al. 2020. Therapeutic versus Prophylactic anticoagulation intensity

p. Pooled average across three baseline risk studies

q. The average relative effect estimates of two unadjusted studies (Llitos 2020 and Fraise 2020) showed a OR (pooled) of 0.87 (0.45-1.67)

r. Baseline risk estimate from Ferguson et al. 2020

s. Unadjusted relative effect estimates for Therapeutic versus Prophylactic anticoagulation intensity

t. No studies identified measuring this outcome for the comparison of different anticoagulation intensities in COVID-19 patients. No relative and absolute effects could be calculated

u. Baseline risk estimate for renal replacement therapy from Klok et al. 2020

v. Pooled baseline risk from two studies

w. Ferguson et al. 2020. Therapeutic versus Prophylactic anticoagulation intensity

x. No intracranial hemorrhages in Prophylactic intensity group (baseline risk), and 1 intracranial hemorrhage in Therapeutic intensity group

y. Pooled baseline risk across four studies

z. Baseline risk from Lodigiani et al. 2020

7. Postupy přístrojové podpory orgánových funkcí a jejich specifika v kontextu COVID-19

Problematika přístrojové podpory orgánových funkcí u onemocnění COVID19 se významně neodlišuje od jiných stavů kritického onemocnění s ekvivalentní tíží orgánové dysfunkce. Zásadním problémem u této populace nemocných je plicní postižení a rezultující akutní respirační insuficience a syndrom akutní dechové tísně (ARDS). Léčba se tedy významně neodlišuje od postupů při akutní respirační insuficienci například u chřipkového onemocnění. Vzhledem k tomu se v reálné každodenní péči o pacienty s onemocněním COVID-19 využívají od počátku pandemie standardní zavedené postupy orgánové podpory a podpory výměny plynů. I z tohoto důvodu se až dosud výzkumné úsilí zaměřovalo spíše na farmakologické ovlivnění průběhu choroby a většina následujících doporučení se opírá o data ze studií u ne-COVIDové populace pacientů s oxigenačním selháním a ARDS. V rámci poskytování orgánových podpor výměny plynů jsou v rámci pandemie COVID-19 patrné dvě zásadní odlišnosti. Zaprvé je to masivnost zasažení populace vedoucí k nutnosti poskytovat ventilační podporu pacientům i v nestandardních podmínkách (tedy mimo zavedené jednotky intenzivní péče vyššího typu) nebo dosud ne zcela běžně používanými postupy (například masivní používání léčby kyslíkem s vysokým průtokem). Druhou odlišností je významnější rizikovost přenosu onemocnění na zdravotnický personál a ostatní pacienty, což je nutné zohlednit hlavně při postupech s rizikem vzniku významného množství potenciálně infekčního aerosolu (tzv. aerosol generující procedury).

Klinická otázka 42

Neinvazivní ventilace (NIV) je formou podpory dýchání, která je definována jako neinvazivní ventilace pozitivním tlakem (NIPPV) nebo dvouúrovňová podpora pozitivního tlaku (BiPAP). Přetlak je při režimu BiPAP dodáván během celého dýchacího cyklu pomocí pevně padnoucí nosní nebo obličejové masky. Pacient spontánně dýchá, a spouští tím cyklus dechové podpory. Vyšší úroveň tlaku je poskytována během inspirační fáze pro zlepšení ventilace, zatímco nižší úroveň nepřetržitě pozitivního tlaku je dodávána během expirační fáze (také známý jako pozitivní end-expirační tlak nebo PEEP). Prostřednictvím zařízení lze také navýšit koncentraci kyslíku ve vdechované směsi.

Léčba kyslíkem s vysokým průtokem (HFNO) je metoda orgánové podpory výměny plynů, která umožňuje pacientovi vdechovat dostatečně zvlhčenou a ohřátou směs plynů o průtocích až 60 litrů/minutu, což jednak napomáhá eliminaci CO₂ „vymytím mrtvého prostoru“ a dále umožňuje podávání kyslíku o vysoké inspirační frakci (až FiO₂ 1,0). Vysoký průtok ohřáté a zvlhčené směsi podávaný specifickými nostrilami také vytváří dynamický přetlak v dýchacích cestách odpovídající kontinuálnímu pozitivnímu tlaku (CPAP) až 8 cm H₂O.

Měla by být používána neinvazivní plicní ventilace u pacientů s hypoxemií spojenou s COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s hypoxemií spojenou s COVID-19
I	INTERVENCE	Neinvazivní plicní ventilace (helma nebo obličejová maska)
C	KOMPARACE	Podpurná léčba kyslíkem, léčba kyslíkem s vysokým průtokem (HFNO)
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; přechod na umělou plicní ventilaci nebo ECMO; závažné nežádoucí příhody

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U pacientů s hypoxemií spojenou s COVID-19 navrhuje zvážit neinvazivní plicní ventilaci za předpokladu, že bude zajištěno, aby byla používána opatrně a bude věnována řádná pozornost bezpečnosti personálu včetně používání vhodných osobních ochranných prostředků (OOP), ideálně by měla být použita v podtlakové místnosti. Pokud podtlakový prostor není k dispozici, je možnou alternativou využití jednolůžkových pokojů nebo prostor sdíleného oddělení s kohortou pouze pacientů s potvrzeným onemocněním COVID-19.	⊕⊕⊕⊖	↑?

Zdůvodnění

NIV nebo HFNO mohou zlepšit oxygenaci u pacientů s hypoxémií, ale může být spojena s vysokou mírou selhání a opožděnou intubací. NIV je spojena se zvýšeným rizikem vzniku potenciálně infekčního aerosolu, a doporučuje se proto pouze v nemocničních prostorách, které omezují riziko přenosu, a při zohlednění opatrnosti a bezpečnosti personálu.

Poznámky k implementaci

Z důvodů úzkosti nebo deliria může být u některých pacientů významně snížena tolerance k přetlaku v dýchacích cestách nebo nasazení masky při NIV. Pokud není NIV tolerována po provedení počáteční zkoušky, mělo by se včas uvažovat o ukončení této formy podpory. Čistý klinický přínos pro každého pacienta by měl být zvažován přísně individuálně, protože faktory, jako je křehkost, pokročilé onemocnění nebo komorbidita, mohou snížit přínos a zvýšit potenciální poškození pacienta. Rozhodnutí o přechodu k invazivnějším formám podpory ventilace by mělo být prodiskutováno s pacientem nebo osobou pověřenou / osobou, která rozhoduje o léčbě. Cíle péče o pacienta musí zohledňovat jeho preference a hodnoty na základě předchozí diskuse a stanoveného léčebného plánu nebo předem vysloveného přání, pokud jsou k dispozici, a také musí zohlednit předpokládanou krátkodobou a dlouhodobou léčebnou odpověď na invazivnější formy léčby.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Klinická otázka 43

Neinvasivní formy ventilační podpory (NIV i HFNO) jsou spojeny s významným zvýšením úniku plynů z dýchacího systému do okolí pacienta. U pacienta s floridním onemocněním COVID-19 tím vzniká velké množství potenciálně infekčního aerosolu, s nímž je nutno počítat v rámci hygienicko-epidemiologického režimu příslušného oddělení.

Měla by být používána neinvasivní plicní ventilace u pacientů s hypoxemií spojenou s COVID-19 na odděleních urgentního příjmu nebo jejich ekvivalentech nebo v průběhu transportu během mezinemocničního přesunu?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s hypoxemií spojenou s COVID-19 na odděleních urgentního příjmu nebo jejich ekvivalentech nebo v průběhu transportu během mezinemocničního přesunu
I	INTERVENCE	Neinvasivní plicní ventilace
C	KOMPARACE	Podpurná léčba kyslíkem, léčba kyslíkem s vysokým průtokem (HFNO)
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; přechod na umělou plicní ventilaci nebo ECMO; závažné nežádoucí příhody

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U pacientů s hypoxemií spojenou s COVID-19 na odděleních urgentního příjmu nebo jejich ekvivalentech nebo v průběhu transportu během mezinemocničního přesunu pacienta doporučujeme nepoužívat neinvasivní plicní ventilaci.	⊕⊕⊕⊕	↓↓

Zdůvodnění

NIV nebo HFNO je spojena se zvýšeným rizikem vzniku infekčního aerosolu. Její použití je doporučeno pouze v nemocničních prostorách, kde je dostatečně omezeno riziko přenosu infekce a je věnována dostatečná pozornost na bezpečnost personálu. Není proto vhodné NIV používat na sdílených odděleních, v kójkách urgentního příjmu nebo při mezinemocničním transportu pacienta kvůli zvýšenému riziku přenosu v těchto prostředích.

Poznámky k implementaci

Rozhodnutí týkající se přikročení k invazivnějším formám léčby by mělo být projednáno s pacientem nebo s jeho zákonným zástupcem / osobou s rozhodovací pravomocí. Cíle péče o pacienty musí vzít v potaz preference a hodnoty pacienta na základě předchozího pohovoru nebo domluveného plánu péče / předem vyslovených přání, pokud jsou k dispozici, a také očekávaný krátkodobý a dlouhodobý přínos invazivnější formy léčby.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Klinická otázka 44

Běžnou polohou pro ošetřování pacientů s respirační tísní je poloha vsedě nebo vleže na zádech. Za určitých okolností, a zvláště u pacientů s rozvojem ventilačně-perfuzního nepoměru při kolapsu bazálních/dorzálních částí plic, se může jevit jako výhodné polohování pacienta na břicho (pronační poloha). Při této poloze dochází ke změně distribuce ventilace i průtoku a zlepšení ventilačně-perfuzního poměru. Kromě zlepšení plicní mechaniky má pronační poloha potenciál ke zlepšení výměny plynů. Polohování bdělých pacientů s respirační tísní je ovšem významně limitováno tolerancí pacienta.

Mělo by být používáno polohování do pronační polohy u spolupracujících těžce nemocných pacientů hospitalizovaných s COVID-19, kteří vyžadují léčbu kyslíkem (včetně léčby kyslíkem s vysokým průtokem, HFNO) nebo neinvazivní plicní ventilaci?

P	POPULACE/PACIENT	Spolupracující těžce nemocní pacienti hospitalizovaní s COVID-19, kteří vyžadují léčbu kyslíkem (včetně léčby kyslíkem s vysokým průtokem, HFNO) nebo neinvazivní plicní ventilaci
I	INTERVENCE	Polohování do pronační polohy se standardem péče Polohování do pronační polohy v bdělém stavu plus běžná péče
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtnost; potřeba intubace; nežádoucí účinky (bolest nebo diskomfort)

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Navrhujeme polohování do pronační polohy u spolupracujících těžce nemocných pacientů hospitalizovaných s COVID-19, kteří vyžadují léčbu kyslíkem (včetně léčby kyslíkem s vysokým průtokem, HFNO) nebo neinvazivní plicní ventilaci.	⊕⊕⊕⊕	↑?

Zdůvodnění

Při přechodu od důkazů k podmíněnému doporučení pro použití polohy na břicho u bdělých těžce nemocných hospitalizovaných pacientů s COVID-19 autorský tým zdrojového KDP zdůraznil nízkou jistotu důkazů o snížení úmrtnosti, oproti důkazům s vyšší jistotou u kriticky nemocných pacientů se syndromem akutní respirační tísně (ARDS). Rovněž si všiml, že dosavadní zkušenosti s polohováním na břicho u bdělých pacientů v různých situacích poukazují na minimální riziko poškození pacientů.

Specifika některých skupin pacientů

Autorský tým zdrojového KDP komentoval potřebu získání dalších údajů u konkrétních populací, jmenovitě u dětí, starších pacientů a těhotných žen v prvních dvou trimestrech.

Poznámky k implementaci

Autorský tým zdrojového KDP vydal podmíněné doporučení pro polohování na břicho u bdělých, těžce nemocných pacientů s onemocněním COVID-19 vyžadujících léčbu kyslíkem (včetně HFNO) nebo neinvazivní ventilaci. Vzhledem k nejistým přínosům pronace u bdělého pacienta by měla být zachována vysoká úroveň ostražitosti a pacienti by měli být pečlivě sledováni kvůli známám klinického

zhoršení. Důležitou součástí implementace pronační polohy u bdělých pacientů je školení ošetřujícího personálu poskytovatelů péče ve sledování pacientů včetně využití zdravotnických prostředků. Stran délky trvání pronační polohy navrhuji někteří autoři režimy, jejichž cílem je být v bdělé poloze na břiše po dobu 8–12 hodin/den, rozdělených do kratších období během dne.

Priority pro další výzkum

Autorský tým zdrojového KDP komentoval potřebu studia vlivu pronační polohy u bdělých pacientů v konkrétních populacích, jmenovitě u dětí, starších lidí a těhotných žen v prvních dvou trimestrech. Bylo doporučeno provedení dalších RCT k lepšímu definování přínosů a nežádoucích účinků, jakož i ke studiu konkrétních zájmových skupin.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: World Health Organization (WHO)

Datum publikace: 25. 01. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: COVID-19 Clinical Management. 2021 [version WHO/2019-nCoV/clinical/2021.1]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338882>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Souhrn důkazů

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Awake prone positioning plus usual care	Usual care	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Mortality

17	observational studies	serious	not serious	not serious	very serious	none	17 single arm (no comparator group) studies that enrolled a total of 334 participants. 37/334 (110 per 1000) patients positioned prone while receiving oxygen supplementation or NIV dead.				⊕○○○ Very low	
----	-----------------------	---------	-------------	-------------	--------------	------	--	--	--	--	---------------	--

Intubation

25	observational studies	serious	not serious	not serious	very serious	none	25 single arm (no comparator group) studies that enrolled a total of 450 participants. 130/450 (289 per 1000) patients positioned prone while receiving oxygen supplementation or NIV required intubation.				⊕○○○ Very low	
----	-----------------------	---------	-------------	-------------	--------------	------	--	--	--	--	---------------	--

Adverse effect (pain or discomfort)

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Awake prone positioning plus usual care	Usual care	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
6	observational studies	serious	not serious	not serious	very serious	none	6 single arm (no comparator group) studies that enrolled a total of 151 participants. 29/151 (192 per 1000) patients positioned prone while receiving oxygen supplementation or NIV reported pain or discomfort.				⊕⊕⊕⊕ Very low	

CI: confidence interval

Explanations

a. Risk of bias: serious. Imprecision: very serious

Klinická otázka 45

Měla by být používána videolaryngoskopie u novorozenců, dětí a dospívajících s COVID-19, kteří podstupují tracheální intubaci?

P	POPULACE/PACIENT	Novorozenci, děti a dospívající s COVID-19, kteří podstupují tracheální intubaci
I	INTERVENCE	Videolaryngoskopie
C	KOMPARACE	Přímá laryngoskopie
O	VÝSTUPY	Úspěšnost intubace na první pokus; esofageální intubace; vzdálenost intubujícího v cm; čas potřebný k intubaci

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Navrhujeme u novorozenců, dětí a dospívajících s COVID-19, kteří podstupují tracheální intubaci, zvážit použití videolaryngoskopie místo přímé laryngoskopie, pokud je tato dostupná a intubující absolvoval výcvik v jejím používání.	⊕⊕⊕⊕	↑?

Zdůvodnění

Videolaryngoskopie umožňuje větší vzdálenost mezi intubujícím a pacientem a může snížit riziko expozice aerosolu.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Souhrn důkazů

Videolaryngoscopy vs Direct laryngoscopy Patients requiring emergency intubation				
4 Outcomes Summary				
Outcome Timeframe	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)
		Direct laryngoscopy	Videolaryngoscopy	
First-pass intubation success	Relative risk 1.05 (CI 95% 0.94 — 1.17) Based on data from 1186 participants in 7 studies	716 per 1000	752 per 1000	Very low Due to serious risk of bias, inconsistency and indirectness
Oesophageal intubation	Relative risk 0.40 (CI 95% 0.17 — 0.93) Based on data from 795 participants in 4 studies	50 per 1000	20 per 1000	Low Due to serious risk of bias and indirectness
Operator distance in cm 3 Critical	Measured by: distance analysed from videorecording High better Based on data from 25 participants in 1 study	16.4 centimetres (Mean)	35.6 centimetres (Mean)	Very low Due to serious risk of bias, indirectness and imprecision
Time to successful intubation 7 Critical	Based on data from 988 participants in 6 studies	The heterogeneity for this outcome was too high to combine in a meta-analysis. Two studies reported shorter time to successful intubation with direct laryngoscopy, two with videolaryngoscopy, and two reported the same or very similar durations.		Very low Due to serious risk of bias, indirectness and imprecision, and very serious inconsistency

Klinická otázka 46

Měla by být prováděna tracheální intubace pacientů se syndromem akutní dechové tísně (ARDS) a COVID-19 vycvičeným a zkušeným pracovníkem za použití opatření proti šíření nákazy SARS-CoV-2 vzduchem?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti se syndromem akutní dechové tísně (ARDS) a COVID-19, kteří potřebují intubaci a umělou plicní ventilaci
I	INTERVENCE	Tracheální intubace prováděná vycvičeným a zkušeným pracovníkem za použití opatření proti šíření nákazy SARS-CoV-2 vzduchem
C	KOMPARACE	Jakýkoliv pracovník bez specifikace
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; závažné nežádoucí příhody

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U pacientů se syndromem akutní dechové tísně (ARDS) a COVID-19, kteří potřebují intubaci a umělou plicní ventilaci, má tracheální intubaci provádět vycvičený a zkušený pracovník za použití opatření proti šíření nákazy SARS-CoV-2 vzduchem.	DDP	

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: World Health Organization (WHO)

Datum publikace: 25. 01. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: COVID-19 Clinical Management. 2021 [version WHO/2019-nCoV/clinical/2021.1]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338882>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Klinická otázka 47

Měly by být používány uzavřené odsávací systémy u pacientů se syndromem akutní dechové tísně (ARDS) a COVID-19 v situacích nutnosti rozpojení dýchacího okruhu?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti se syndromem akutní dechové tísně (ARDS) a COVID-19 na umělé plicní ventilaci v situacích nutnosti rozpojení dýchacího okruhu
I	INTERVENCE	Uzavřený odsávací systém
C	KOMPARACE	Alternativy
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; závažné nežádoucí příhody

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U pacientů se syndromem akutní dechové tísně (ARDS) a COVID-19 na umělé plicní ventilaci v situacích nutnosti rozpojení dýchacího okruhu (např. při výměně ventilátoru) používejte uzavřené odsávací systémy a zasvorkujte tracheální rourku.	DDP	

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: World Health Organization (WHO)

Datum publikace: 13. 03. 2020

Odkaz na zdroj doporučení: World Health Organization. (2020). Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Klinická otázka 48

Měla by být používána umělá plicní ventilace s nižšími dechovými objemy a nižšími inspiračními tlaky u pacientů s COVID-19 na umělé plicní ventilaci se syndromem akutní dechové tísně (ARDS)?

P	POPULACE/PACIENT	Dospělí na umělé plicní ventilaci a pediatričtí pacienti s ARDS
I	INTERVENCE	Umělá plicní ventilace s nižšími dechovými objemy (4–8 ml/kg predikované tělesné hmotnosti – predicted body weight [PBW]) a nižšími inspiračními tlaky (plató tlak < 30 cm H ₂ O).
C	KOMPARACE	Standardní postup
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; závažné nežádoucí příhody

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U nemocných s COVID-19 na umělé plicní ventilaci se syndromem akutní dechové tísně (ARDS) doporučujeme použití umělé plicní ventilace s nižšími dechovými objemy (4–8 ml/kg predikované tělesné hmotnosti – predicted body weight [PBW]) a nižšími inspiračními tlaky (plató tlak < 30 cm H ₂ O).	Nestanoveno	↑↑

Specifika některých skupin pacientů

Použití umělé plicní ventilace s nižšími dechovými objemy a nižšími inspiračními tlaky je silným doporučením z klinických doporučení pro pacienty s ARDS a je také navrhováno pro pacienty se sepsí indukovanou respiračním selháním, kteří nesplňují kritéria ARDS. Iniciálním dechovým objemem je objem 6 ml/kg; dechový objem do 8 ml/kg PBW je přípustný s přihlédnutím k plató tlaku, dochází-li k nežádoucím vedlejším účinkům (tj. dyssynchronie, je přítomno pH < 7,15). Je dovolena permissivní hyperkapnie. K dispozici jsou ventilační protokoly. K dosažení kontroly dechového úsilí a cílových dechových objemů může být nutná hluboká sedace.

U dětí je cílem dosažení nižší úrovně plató tlaku (< 28 cm H₂O) a je přípustný nižší cíl hodnoty pH (7,15–7,30). Dechové objemy by měly být přizpůsobeny tíži onemocnění: 3–6 ml/kg PBW při nízké complianci respiračního systému a 5–8 ml/kg PBW při lépe zachované complianci.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: World Health Organization (WHO)

Datum publikace: 25. 01. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: COVID-19 Clinical Management. 2021 [version WHO/2019-nCoV/clinical/2021.1]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338882>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Klinická otázka 49

Měly by být cílové plató tlaky < 30 cm H₂O u pacientů s COVID-19 a syndromem akutní dechové tísně (ARDS) na umělé plicní ventilaci?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s COVID-19 a syndromem akutní dechové tísně (ARDS) na umělé plicní ventilaci
I	INTERVENCE	Cílové plató tlaky < 30 cm H ₂ O
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; závažné nežádoucí příhody

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	NIH		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
U pacientů s COVID-19 a syndromem akutní dechové tísně (ARDS) na umělé plicní ventilaci doporučujeme cílové plató tlaky < 30 cm H ₂ O.	Ila	A	⊕⊕⊕⊖	↑↑

Zdůvodnění

Neexistují důkazy, že by měl být ventilační management pacientů s hypoxemickým respiračním selháním v důsledku COVID-19 odlišný od ventilačního managementu pacientů s hypoxemickým respiračním selháním z jiných příčin.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: National Institutes of Health (NIH)

Datum publikace: 19. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: National Institutes of Health. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Available from: <https://www.COVID19treatmentguidelines.nih.gov/about-the-guidelines/whats-new/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Klinická otázka 50

Mělo by být testováno použití vyšších hodnot pozitivního endexpiračního přetlaku (PEEP) u pacientů s COVID-19 na umělé plicní ventilaci se středním a těžkým syndromem akutní dechové tísně (ARDS)?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s COVID-19 na umělé plicní ventilaci se středním a těžkým syndromem akutní dechové tísně (ARDS)
I	INTERVENCE	Testování použití vyšších hodnot pozitivního endexpiračního přetlaku (PEEP)
C	KOMPARACE	Použití nižších hodnot PEEP
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; závažné nežádoucí příhody

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U nemocných s COVID-19 na umělé plicní ventilaci se středním a těžkým syndromem akutní dechové tísně (ARDS) navrhujeme zvážit použití vyšších hodnot pozitivního endexpiračního přetlaku (PEEP) proti použití nižších hodnot PEEP za zvážení poměru rizik a přínosů.	Nestanoveno	↑?

Poznámka: Navrhujeme u nemocných s COVID-19 individualizaci PEEP a v průběhu titrace PEEP monitorovat příznivé a nepříznivé důsledky PEEP a jeho vliv na hodnotu tzv. driving pressure.

Poznámky k implementaci

Titrace PEEP vyžaduje zvážit příznivé účinky (redukce atelektromatu a zlepšení alveolárního recruitmentu) vs rizika (end-inspirační nadměrnou distenzi vedoucí k plicnímu poškození a zvýšení plicní vaskulární rezistence). Jsou k dispozici tabulky umožňující titraci PEEP v závislosti na hodnotě FiO₂ nezbytné k udržení SpO₂. U mladších dětí je maximální hodnota PEEP tlak 15 cm H₂O. Vysoký driving pressure (plató tlak – PEEP) může predikovat riziko smrti u ARDS, údaje z randomizovaných klinických studií ventilačních strategií, jejichž cílem byla hodnota tzv. driving pressure, nejsou v současnosti k dispozici.

S titrací PEEP spojených otevíracích manévrů (recruitment – RM), aplikovaných buď jako epizodické periody vysoké hodnoty CPAP (30–40 cm H₂O), nebo progresivní zvyšování PEEP s konstantní hodnotou driving pressure, nebo pomocí vysokého driving pressure, platí obdobné úvahy o přínosech a rizicích. Vyšší hodnoty PEEP a RM byly podmíněčně doporučeny v klinických doporučeních. Pro PEEP je doporučení založeno na metaanalýze individuálních patientských dat ze tří randomizovaných klinických studií. Následující randomizovaná klinická studie s vysokou hodnotou PEEP a prolongovaným RM prováděným s vysokými tlaky ale ukázala škodlivý efekt naznačující, že protokol použitý v této studii by neměl být používán. Je navrženo monitorování pacientů s cílem identifikovat ty, kteří odpovídají na iniciační aplikaci vyšších hodnot PEEP nebo jiného protokolu RM manévru příznivě, a ukončit tyto intervence u pacientů bez příznivé odpovědi.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: World Health Organization (WHO)

Datum publikace: 25. 01. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: COVID-19 Clinical Management. 2021 [version WHO/2019-nCoV/clinical/2021.1]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338882>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Klinická otázka 51

Měly by být používány tzv. otevírací manévry nebo jiné tzv. rescue postupy u dospělých s COVID-19 na umělé plicní ventilaci s těžkým syndromem akutní dechové tísně (ARDS) a hypoxemií navzdory optimalizované ventilaci?

P	POPULACE/PACIENT	Dospělí s COVID-19 na umělé plicní ventilaci s těžkým syndromem akutní dechové tísně (ARDS) a hypoxemií navzdory optimalizované ventilaci
I	INTERVENCE	Tzv. otevírací manévry
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; závažné nežádoucí příhody

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	NIH		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
U dospělých s COVID-19 na umělé plicní ventilaci s těžkým syndromem akutní dechové tísně (ARDS) a hypoxemií navzdory optimalizované ventilaci navrhuje zvážit použití tzv. otevíracích manévrů nebo jiných tzv. rescue postupů.	Ila	C	⊕⊕⊕⊖	?

Zdůvodnění

Dosud neexistují žádné studie hodnotící vliv různých otevíracích manévrů na okysličení u těžkého ARDS v důsledku onemocnění COVID-19. Systematické review a metaanalýza šesti studií otevíracích manévrů u pacientů s ARDS bez COVID-19 však zjistila, že otevírací manévry snížily úmrtnost, zlepšily okysličení 24 hodin po manévru a snížily potřebu dalších rescue postupů. Protože otevírací manévry mohou

způsobit barotrauma nebo hypotenzi, pacienti by měli být během otevíracího manévru pečlivě sledováni. Pokud dojde u pacienta během otevíracího manévru k dekompenzaci, měl by být manévr okamžitě zastaven. Důležitost řádného provádění otevíracích manévrů byla ilustrována analýzou osmi randomizovaných kontrolovaných studií u pacientů bez COVID-19 ($n = 2\,544$), které zjistily, že otevírací manévry nesnižily nemocniční mortalitu (RR 0,90; 95% CI, 0,78–1,04). Analýza podskupin zjistila, že tradiční otevírací manévry významně snížily nemocniční mortalitu (RR 0,85; 95% CI, 0,75–0,97), zatímco inkrementální titrační manévry pomocí navyšování PEEP mortalitu zvýšily (RR 1,06; 95% CI, 0,97–1,17). Ačkoli neexistují žádné publikované studie k využití inhalačního oxidu dusnatého u pacientů s COVID-19, Cochrane review 13 studií užívání inhalačního oxidu dusnatého u pacientů s ARDS nezjistilo žádný přínos stran mortality. Protože toto review ukázalo přechodný přínos v oxygenaci, je rozumné pokusit se o použití inhalačního oxidu dusnatého jako záchranné terapie u pacientů s COVID-19 s těžkým ARDS poté, co ostatní možnosti selhaly. Pokud však oxygenace inhalovaným oxidem dusnatým nepřináší žádný přínos, měla by být rychle snižována, aby se předešlo náhlému zhoršení plicní vazokonstrikce (rebound efekt), ke které může dojít při rychlém vysazení po delším užívání.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: National Institutes of Health (NIH)

Datum publikace: 19.10.2021

Odkaz na zdroj doporučení: National Institutes of Health. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Available from: <https://www.COVID19treatmentguidelines.nih.gov/about-the-guidelines/whats-new/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Klinická otázka 52

Měla by být u pacientů na umělé plicní ventilaci s COVID-19 použita metoda postupného navyšování pozitivního endexpiračního přetlaku (PEEP)?

P	POPULACE/PACIENT	Dospělí pacienti na umělé plicní ventilaci s COVID-19 a těžkým syndromem akutní dechové tísně (ARDS) a hypoxemií navzdory optimalizované ventilaci, u kterých jsou při využití dalších tzv. rescue postupů použity tzv. otevírací manévry
I	INTERVENCE	Metoda postupného navyšování pozitivního endexpiračního přetlaku (PEEP).
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; závažné nežádoucí příhody

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	NIH		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
U dospělých pacientů na umělé plicní ventilaci s COVID-19 a těžkým syndromem akutní dechové tísně (ARDS)	Ila	A	⊕⊕⊕⊖	↓↓

a hypoxemií navzdory optimalizované ventilaci, u kterých jsou při využití dalších tzv. rescue postupů použity tzv. otevírací manévry, doporučujeme nepoužívat metodu postupného navyšování pozitivního endexpiračního přetlaku (PEEP).				
--	--	--	--	--

Zdůvodnění

Viz doporučení 51 – Zdůvodnění.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: National Institutes of Health (NIH)

Datum publikace: 19. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Available from: <https://www.COVID19treatmentguidelines.nih.gov/about-the-guidelines/whats-new/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Klinická otázka 53

Měla by být u dospělých pacientů s COVID-19 na umělé plicní ventilaci použita pronační poloha?

P	POPULACE/PACIENT	Dospělí pacienti s COVID-19 na umělé plicní ventilaci s těžkým syndromem akutní dechové tísně (ARDS) ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mmHg}$)
I	INTERVENCE	Zavedení pronační polohy
C	KOMPARACE	Ventilace v supinační poloze
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; závažné nežádoucí příhody

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U dospělých pacientů s COVID-19 na umělé plicní ventilaci s těžkým syndromem akutní dechové tísně (ARDS) ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mmHg}$) doporučujeme zavedení pronační polohy po dobu 12–16 hodin denně.	Nestanoveno	↑↑

Specifika některých skupin pacientů

Aplikace pronační ventilace se doporučuje u dospělých pacientů, nejlépe po dobu 16 hodin denně, a lze ji zvážit u pediatrických pacientů s těžkým ARDS. Aby však bylo zajištěno bezpečné provedení, je zapotřebí dostatečného množství zdravotnického personálu s náležitými odbornými znalostmi. Protokoly (včetně videí) jsou k dispozici.

Existuje jen málo důkazů o polohování do pronační polohy u těhotných žen s ARDS; to by mohlo být zvažováno v časném těhotenství. Těhotné ženy ve třetím trimestru mohou mít prospěch z umístění do polohy na boku.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: World Health Organization (WHO)

Datum publikace: 25. 01. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: COVID-19 Clinical Management. 2021 [version WHO/2019-nCoV/clinical/2021.1]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338882>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Klinická otázka 54

Měla by být používána kontinuální infuze svalových relaxancií u dospělých s COVID-19 na umělé plicní ventilaci se středně těžkým až těžkým syndromem akutní dechové tísně (ARDS)?

P	POPULACE/PACIENT	Dospělí s COVID-19 na umělé plicní ventilaci s přetrvávající ventilační dyssynchronií, potřebou trvalé hluboké sedace, pronační ventilace nebo přetrvávajícími vysokými platy tlaky
I	INTERVENCE	Kontinuální infuze svalových relaxancií
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; závažné nežádoucí příhody

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U dospělých s COVID-19 na umělé plicní ventilaci se středně těžkým až těžkým syndromem akutní dechové tísně (ARDS) navrhuje nepoužívat kontinuální infuzi svalových relaxancií rutinně .	⊕⊕⊕⊕	↓?

Poznámka: Pokud však plíce-šetřící ventilace nelze dosáhnout, použití svalových relaxancií zvažte, a to až na dobu 48 hodin. Pokud je to indikováno, zvažte cisatracurium jako relaxans první volby, pokud cisatracurium k dispozici není, mezi alternativy patří atracurium nebo vekuronium kontinuálně.

Zdůvodnění

Rutinní používání kontinuálních infuzí svalových relaxancií by mohlo mít negativní účinky na intubované pacienty, například svalovou slabost a potíže s odpojením od umělé plicní ventilace.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Klinická otázka 55

Mimotělní membránová oxygenace (ECMO) je způsob podpory životních funkcí, při kterém je velkou kanylou odváděna krev z těla, okysličeána a zbavena oxidu uhličitého mimo tělo a poté vrácena zpět do těla. Venovenózní (VV) ECMO poskytuje pouze oxygenační podporu plic, zatímco venoarteriální (VA) ECMO podporuje srdce a plíce.

Měl by být proveden časný překlad do center mimotělní membránové oxygenace (ECMO) u pacientů s COVID-19 na umělé plicní ventilaci s rozvíjejícím se refrakterním respiračním selháním?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s COVID-19 na umělé plicní ventilaci s rozvíjejícím se refrakterním respiračním selháním (navzdory optimalizované ventilaci včetně pronace a nervosvalové blokády)
I	INTERVENCE	Mimotělní membránová oxygenace (ECMO)
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; závažné nežádoucí příhody

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U pacientů s onemocněním COVID-19 na umělé plicní ventilaci s rozvíjejícím se refrakterním respiračním selháním (navzdory optimalizované ventilaci včetně pronace a nervosvalové blokády) navrhuje se zvážit časný překlad do center mimotělní membránové oxygenace (ECMO).	⊕⊕⊕⊕	↑?

Poznámky k implementaci

Kvůli vysokým nárokům ECMO na zdroje a potřebu zkušených center, zdravotníků a infrastruktury by ECMO mělo být zvažováno pouze u vybraných pacientů s COVID-19 a těžkým ARDS. Čistý klinický přínos pro každého pacienta by měl být hodnocen individuálně. Faktory, jakou jsou křehkost, pokročilé onemocnění nebo komorbidit, mohou snížit přínos metody a zvýšit potenciální škody. Rozhodování o zavedení více invazivních forem léčby by mělo zahrnout zvážení preferencí pacienta a také to, zda má stanoven další plán léčby, a vše by mělo být diskutováno s pacientem nebo jeho zástupcem.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný zde.

Klinická otázka 56

Měli by být pacienti přeloženi do center mimotělní membránové oxygenace (ECMO)?

P	POPULACE/PACIENT	Nemocní s COVID-19 (dospělá i dětská populace) se syndromem akutní dechové tísně (ARDS), kteří mají navzdory protektivní plicní ventilaci refrakterní hypoxemii (tj. pacienti s poměrem parciálního tlaku kyslíku v arteriální krvi $[PaO_2]$ k inspirační frakci kyslíku $[FiO_2] < 50$ mmHg déle než 3 h a $PaO_2/FiO_2 < 80$ mmHg déle než 6 h)
I	INTERVENCE	Mimotělní membránová oxygenace (ECMO)
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; závažné nežádoucí příhody

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Navrhujeme, aby v místech s přístupem k odborným znalostem v oblasti mimotělní membránové oxygenace (ECMO) byl zvažován překlád COVID-19 nemocných se syndromem akutní dechové tísně (ARDS), kteří mají navzdory protektivní plicní ventilaci refrakterní hypoxemii (tj. pacienti s poměrem parciálního tlaku kyslíku v arteriální krvi $[PaO_2]$ k inspirační frakci kyslíku $[FiO_2] < 50$ mmHg déle než 3 h a $PaO_2/FiO_2 < 80$ mmHg déle než 6 h).	Nestanoveno	↑?

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: World Health Organization (WHO)

Datum publikace: 25. 01. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: COVID-19 Clinical Management. 2021 [version WHO/2019-nCoV/clinical/2021.1]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338882>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

8. Rozhodování v situaci nedostatku vzácných zdrojů během pandemie COVID-19 o intenzivní péči

V souvislosti s nárůstem pacientů s onemocněním COVID-19 směřovaných k zahájení zdravotní péče poskytované na pracovištích typu JIP/ARO (dále uváděno jako „intenzivní péče“) nebo (v případě vyčerpání jejich kapacity) na reprofilizovaných lůžkách určených k zajištění předmětné péče stoupá pravděpodobnost výskytu situací rozporu mezi potřebou léčebné péče a schopností zdravotnických zařízení ji poskytnout.

Etické aspekty epidemie COVID-19 jsou předmětem řady prací celosvětově a nepoměr mezi dostupnými zdroji pro poskytování zdravotní péče (zejména intenzivní péče) a jejich potřebou vedl v mnoha zemích k otevření otázky, zda dosavadní pravidla pro rozhodování u pacientů jsou použitelná i v rámci epidemie COVID-19. I přes téměř 2leté trvání epidemie COVID-19 není na řadu aspektů názorová shoda mezi zdravotnickými pracovníky (nejenom lékaři), etiky, mnohdy ani právními experty a téma je trvale tématem probíhající diskuze.^{29–32}

Etickými aspekty poskytování intenzivní péče se zabývá Doporučení České lékařské komory z roku 2010,¹³ které formuluje základní principy, na kterých má být rozhodování lékařů u dospělých pacientů v intenzivní péči neschopných o sobě rozhodovat v konečné fázi jejich léčebně neovlivnitelného onemocnění, bez ohledu na jeho etiologii, založeno. Řešení všech klinických situací, vzniklých za stavu omezené dostupnosti tzv. vzácných zdrojů (kvalifikovaní zdravotničtí pracovníci, prostory zdravotnických zařízení, lůžka, přístrojové vybavení, zdravotnické prostředky, léčiva) musí reflektovat primárně existující právní rámec, v ČR existuje k předmětné problematice v současnosti pouze jeden formalizovaný dokument – mezioborové stanovisko České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny k rozhodování u pacientů v intenzivní péči v situaci nedostatků vzácných zdrojů.¹⁴

Klinická otázka 57

Měl by být omezen běžný standard intenzivní péče v kontextu vyčerpání vzácných zdrojů během pandemie COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Pacient v intenzivní péči
C	KONCEPT	Omezení běžného standardu intenzivní péče
C	KONTEXT	Vyčerpání vzácných zdrojů během pandemie COVID-19

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
V případě vyčerpání vzácných zdrojů v kontextu pandemie COVID-19 je přípustné omezení běžného standardu intenzivní péče nezbytné pro udržení co největšího stále ještě možného rozsahu dané péče, pokud nelze v konkrétním případě postupovat jinak nebo využít další zdroje (např. kapacity jiných poskytovatelů zdravotní péče). I tento postup je považován za postup „de lege artis“ („ad impossibilia nemo obligatur“ = nikdo není zavázán k nemožnému).		DDP

Zdůvodnění

Omezení běžného standardu péče může mít podobu nedostatku přístrojů, ale i lidských zdrojů (zapojení zdravotnických pracovníků bez příslušné specializované způsobilosti, nedostatečný počet nebo erudice zdravotnických pracovníků a s tím spojené např. snížení úrovně odbornosti péče nebo kvality ošetrovatelské péče).

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: De novo

Autor doporučení: Autorský tým KDP

Datum publikace: Verze A

Klinická otázka 58

Kteří pacienti mají být upřednostněni pro alokaci vzácných zdrojů v kontextu pandemie COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Pacient v intenzivní péči
C	KONCEPT	Alokace vzácných zdrojů mezi konkrétní pacienty
C	KONTEXT	Vyčerpání vzácných zdrojů během pandemie COVID-19

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Při nedostatku zdrojů v kontextu pandemie COVID-19 se rozhodnutí o přijetí do intenzivní péče, provedení výkonu, použití zdravotnického prostředku, podání léčiva nebo ukončení intenzivní péče musí řídit výhradně medicínským prospěchem pro konkrétního pacienta, nikoliv na základě např. sociální nerovnosti, rasy, pohlaví, disability, věku či diagnózy (např. COVID-19). Toto rozhodnutí by mělo být založeno na komplexním zhodnocení celého klinického kontextu a všech souvisejících aspektů zdravotního stavu nemocného. Jedná se o odborný expertní názor, který nelze nahradit žádným skórovacím systémem nebo číselným parametrem.		DDP

Zdůvodnění

Přijímání pacientů do péče se i v krizové situaci řídí medicínskou účelností, tedy odborným posouzením. Pravidlo „first come, first served“ (tj. poskytovat pacientům zdravotní služby v pořadí, ve kterém přicházejí k poskytovateli zdravotních služeb) je na základě stávajícího právního řádu výchozí podmínkou v systému poskytování zdravotních služeb pouze u pacientů se shodnou potřebou péče z hlediska aktuální závažnosti stavu a klinického prospěchu. Stejná pravidla jsou použita u již přijatých pacientů v případě potřeby využití vzácného zdroje (např. přístroje pro umělou plicní ventilaci). Podle principu distributivní spravedlnosti nelze upřednostnit určité skupiny pacientů (například COVID+ pacienty před pacienty COVID-). V rámci rozhodování o alokaci vzácných zdrojů pravidla pro přijetí do IP, resp. ukončení IP musí být shodná pro všechny pacienty (v kontextu pandemie COVID-19 např. bez ohledu na to, zda jsou, či nejsou nakaženi virem SARS-CoV-2 a nelze stanovit přísnější kritéria jen pro jednu z těchto skupin pacientů).

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: De novo

Autor doporučení: Autorský tým KDP

Datum publikace: Verze A

Klinická otázka 59

Jaký má být rozsah intenzivní péče v kontextu vyčerpání vzácných zdrojů během pandemie COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Pacient v intenzivní péči
C	KONCEPT	Rozsah intenzivní péče
C	KONTEXT	Vyčerpání vzácných zdrojů během pandemie COVID-19

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
V kontextu nedostatku vzácných zdrojů během pandemie COVID-19 je u každého pacienta stanoven rozsah vhodné intenzivní péče, tj. péče, která je přiměřená, účelná, a tedy indikovaná (dále uváděno jen jako vhodná), a která má podle odborného názoru reálný předpoklad klinického prospěchu pro daného pacienta (např. jen někteří pacienti hospitalizovaní na lůžku intenzivní péče jsou indikováni k intubaci a zahájení invazivní ventilační podpory).	DDP	

Zdůvodnění

Pokračování v intenzivní péči, která je vyhodnocena jako nepřiměřená či neúčelná, je v rozporu s etickými principy medicíny a pacientovi má být poskytnuta péče vhodná s ohledem na jeho stav, včetně péče paliativní, v souladu s Doporučením České lékařské komory č. 1/2010. Poskytování intenzivní péče pacientovi, který pro ni na základě vývoje svého zdravotního stavu již není indikován (pokud tedy jde o péči neúčelnou, pacienta zbytečně zatěžující) není „de lege artis“. Poskytovatel zdravotních služeb není povinen, ba ani oprávněn, takovou péči poskytovat.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: De novo

Autor doporučení: Autorský tým KDP

Datum publikace: Verze A

Klinická otázka 60

Jakým způsobem probíhá rozhodnutí o přijetí pacienta do intenzivní péče v kontextu nedostatku zdrojů během pandemie COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Pacient v intenzivní péči
C	KONCEPT	Rozhodnutí o přijetí pacienta do intenzivní péče
C	KONTEXT	Vyčerpání vzácných zdrojů během pandemie COVID-19

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Všechna rozhodnutí o indikaci a poskytování intenzivní péče v kontextu nedostatku vzácných zdrojů během pandemie COVID-19 by měli, je-li to možné a v daném čase realizovatelné, učinit nejméně dva lékaři se specializovanou způsobilostí, z toho jeden v oboru anesteziologie a intenzivní medicína nebo intenzivní medicína, druhý v oboru souvisejícím se základním onemocněním a/nebo aktuálním zdravotním stavem pacienta.	DDP	

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: De novo

Autor doporučení: Autorský tým KDP

Datum publikace: Verze A

Klinická otázka 61

Jakým způsobem mají být zaznamenány důvody pro nepřijetí pacienta do intenzivní péče nebo její ukončení v kontextu nedostatku zdrojů během pandemie COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Pacient v intenzivní péči
C	KONCEPT	Zaznamenání důvodů pro nepřijetí do intenzivní péče nebo její ukončení
C	KONTEXT	Vyčerpání vzácných zdrojů během pandemie COVID-19

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Důvody pro nepřijetí do intenzivní péče nebo její ukončení v kontextu nedostatku vzácných zdrojů během pandemie COVID-19 je třeba průkazně zaznamenat do zdravotnické dokumentace s dostatečnou určitostí, která zajistí transparentnost rozhodovacího procesu a umožní jeho případný následný přezkum.	DDP	

Zdůvodnění

Ukončení léčby je možné pouze za předpokladu, že u takového pacienta (aniž by byl srovnáván s jiným) byla tato léčba na základě odborného posouzení vyhodnocena jako neúčelná z hlediska zdravotního stavu konkrétního pacienta. Poté je třeba poskytnout takovému pacientovi jinou vhodnou péči (např. paliativní).

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: De novo

Autor doporučení: Autorský tým KDP

Datum publikace: Verze A

Klinická otázka 62

Je přípustné ukončit indikovanou léčbu u pacienta s cílem získání zdroje pro pacienta s příznivější diagnózou v kontextu nedostatku vzácných zdrojů během pandemie COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Pacient v intenzivní péči
C	KONCEPT	Ukončení indikované léčby s cílem získání zdroje pro pacienta s příznivější diagnózou
C	KONTEXT	Vyčerpání vzácných zdrojů během pandemie COVID-19

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
V kontextu nedostatku vzácných zdrojů během pandemie COVID-19 není přípustné ukončení léčby, pro kterou je pacient aktuálně indikován s cílem získání zdroje pro pacienta s příznivější prognózou.	DDP	

Zdůvodnění

Platné právo neumožňuje při rozhodování o přijetí do IP nebo o ukončení IP zohlednit jiná kritéria než medicínskou účelnost této péče pro konkrétního pacienta. Obecně není možné právně bezpečným způsobem rozhodovat o péči pro pacienta na základě jeho srovnání s jinými pacienty prostřednictvím jiných kritérií, např. věku či předpokládané doby dožití. Přijímání pacientů do péče se proto i v krizové situaci řídí medicínskou účelností, tedy odborným posouzením. Pravidlo „first come, first served“ je na základě stávajícího právního řádu výchozí podmínkou v systému poskytování zdravotních služeb pouze u pacientů se shodnou potřebou péče z hlediska aktuální závažnosti stavu a klinického prospěchu. Stejná pravidla jsou použita u již přijatých pacientů v případě potřeby využití vzácného zdroje (např. přístroje pro umělou plicní ventilaci).

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: De novo

Autor doporučení: Autorský tým KDP

Datum publikace: Verze A

Klinická otázka 63

Je přípustné preferovat pacienty indikované do intenzivní péče, kteří nemají COVID-19 oproti pacientům se shodnou potřebou intenzivní péče, kteří mají COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Pacient COVID-19 v intenzivní péči
C	KONCEPT	Preferování péče o pacienty bez COVID-19 oproti pacientům s COVID-19
C	KONTEXT	Vyčerpání vzácných zdrojů během pandemie COVID-19

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Podle principu distributivní spravedlnosti nelze upřednostnit určité skupiny pacientů (např. COVID+ pacienty před pacienty COVID-).	DDP	

Zdůvodnění

V rámci rozhodování o alokaci vzácných zdrojů pravidla pro přijetí do IP, resp. ukončení IP musí být shodná pro všechny pacienty (v kontextu pandemie COVID-19 např. bez ohledu na to, zda jsou, či nejsou nakaženi virem SARS-CoV-2 a nelze stanovit přísnější kritéria jen pro jednu z těchto skupin pacientů).

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: De novo

Autor doporučení: Autorský tým KDP

Datum publikace: Verze A

9. Léčba post-COVID syndromu

Syndrom post-akutní koronavirové nemoci (COVID-19) (Post Acute Coronavirus Syndrome, PACS) je nové, klinicky těžko definované onemocnění. Pro přiznání diagnózy PACS musí být trvání příznaků déle než 4 týdny,³³ nejčastější období objevení příznaků jsou 4–12 týdnů po akutním vzniku nemoci.³⁴ Nemocní trpí řadou nespecifických příznaků, které jsou spjaty i s jinými nemocemi, zejména dušností, bolestmi na hrudi, mozkovými příznaky, kašlem, či únavou.^{33,35,36} Pro podporu léčby PACS je potom třeba posoudit duševní i fyzické příznaky a prodělanou nemoc COVID-19. Prevalence PACS se odhaduje na 20–95 % pacientů s prodělaným onemocněním COVID-19.³⁷ Únava a dušnost jsou popisovány téměř u 50 % nemocných.

Klinické definice pro různé fáze onemocnění COVID-19 dle doporučeného postupu společnosti National Institute for Health and Care Excellence:²⁸

- Akutní onemocnění COVID-19: známky a symptomy onemocnění COVID-19 do 4 týdnů
- Pokračující symptomatický COVID-19: známky a symptomy onemocnění trvají po dobu od 4 do 12 týdnů
- Post-COVID-19 syndrom: známky a symptomy, které se rozvíjí během infekce, nebo po ní a odpovídají onemocnění COVID-19, přetrvávají déle než 12 týdnů a nejsou vysvětleny jinou alternativní diagnózou. Obvykle se syndrom projevuje souborem často navzájem se překrývajících příznaků, které se v průběhu času různě mění. Syndrom může postihnout jakýkoliv systém v těle. Přítomnost post-COVID-19 syndromu může být zvažována i před uplynutím 12 týdnů, přičemž se posuzuje i možnost přítomnosti alternativního onemocnění.

Označení „Long COVID“ se běžně používá pro popsání znaků a symptomů, které přetrvávají, nebo se rozvíjí po akutním onemocnění COVID-19. Zahrnuje dvě fáze onemocnění – symptomatický COVID-19 (4–12 týdnů) i post-COVID-19 syndrom (12 týdnů a více).²⁸

Příznaky post-COVID syndromu

Tabulka 6. Přehled příznaků post-COVID-19 syndromu.

Kardiovaskulární příznaky	Zánětlivé onemocnění srdce Zvýšené hodnoty hs troponinu Bolest na hrudi Pocit tíže na hrudi	Palpitace Perimyokarditida Vaskulitidy
Respirační příznaky	Kašel	Dušnost
Tromboembolické potíže	Tromboembolická nemoc	
Renální příznaky	Akutní postižení ledvin	
Gastrointestinální příznaky	Gastrointestinální diskomfort Průjem Bolesti břicha Nevolnost a zvracení	Zhoršení výživového stavu Pokles hmotnosti Snížení chuti k jídlu
Endokrinní příznaky	Hashimotova tyreoiditida Graves-Basedowova nemoc Nově vzniklý diabetes mellitus	Protilátky proti tyreoidální peroxidáze Subklinická porucha funkce štítné žlázy (hypotyreóza i tyreotoxikóza)
Psychologické/Psychiatrické příznaky	Změny nálad Malátnost a problémy se spánkem	Symptomy posttraumatické stresové poruchy
Neurologické příznaky	Malátnost Bolest hlavy	Ztráta čichu Ztráta chuti

	Kognitivní poruchy: „mozková mlha“, neschopnost soustředění, problémy s pamětí Poruchy spánku Poruchy hybnosti Tinnitus Delirium (u starších pacientů)	Poruchy zraku Parestézie Příznaky periferní neuropatie: bodavá bolest, necitlivost Závrať
Muskuloskeletální a kožní příznaky	Nespecifická bolest Myalgie Bolest kloubů	Vyrážka Vypadávání vlasů
Jiné	Horečka Zvýšená teplota Pokles aktivity a výkonnosti „Post-intensive care syndrom (PICS)“	Bolest uší Zduření nosní sliznice Bolest v krku Multisystémový zánětlivý syndrom Zhoršení aktivní nemoci COVID-19

Proběhlá sledování analýzy dat ukázala, že 0 % až 60 % nemocných po onemocnění COVID-19 trpí zánětlivým onemocněním srdce, verifikovaným vyšetřením MR. Zvýšení hodnot hs troponinu bylo pozorováno u 20–30 % těžkých forem onemocnění COVID-19, koreluje s mortalitou, zvyšuje riziko úmrtí 2–5 x podle výše hodnot troponinu.³⁸ Studie opakovaně demonstují incidenci diastolické dysfunkce levé komory srdeční ve 32–55 %, incidenci plicní hypertenze vykazují v 10–35 % zhruba 12 týdnů po akutním onemocnění.³⁷ Výskyt perimyokarditidy představuje pouhých 4,5 % všech srdečních selhání na COVID-19, její incidence je podobná v souvislosti s vakcinací.

Druhou nejčastější komplikací COVID-19 jsou respirační obtíže, nejčastěji kašel a různá míra dušnosti. Dušnost se objevuje u 8–98 % nemocných a kašel zhruba u 10–75 % s nižší prevalencí u pacientů s mírným počátečním průběhem nemoci.³⁸

Tromboembolická nemoc je jasně spojena s průběhem nemoci COVID-19 jako frekventní komplikace (mikrotromby, venózní i tepenné postižení). V meta-analýze 102 studií byla zaznamenána prevalence zánětu hlubokého žilního systému v 15 % a plicní embolie v 8 %, s vyšším počtem komplikací u těžkého průběhu nemoci.³⁹ Doporučení Americké Společnosti pro hematologii uvádí doporučení pro léčbu těchto osob.⁴⁰ O tromboembolických komplikacích onemocnění COVID-19 se již pojednává v kapitole Antitrombotická a antikoagulační léčba pacientů s COVID-19 tohoto KDP. U některých rizikových pacientů je indikována tromboprofylaxe po propuštění z nemocnice v trvání přibližně dvou až šesti týdnů po zvážení lékařem, ne však rutinně. Manifestace vaskulitidy se může objevit jako primární, nebo sekundární proces. ANCA vaskulitidy postihují dominantně malé cévy a přicházejí po primárním infarktu, který dále generuje autoimunní odpověď. U mírných forem očekáváme kompletní uzdravení, u těžších forem lze očekávat renální dysfunkci, včetně nekrotizujícího postižení glomerulů a až multiorgánové postižení.⁴¹

Akutní postižení ledvin bylo zaznamenáno u 35 % těžkých forem COVID-19, aniž by došlo k úpravě funkce do jejich propuštění do domácí péče.³⁷

Po uzdravě z akutní fáze nemoci COVID-19 se objevuje v 5–10 % gastrointestinální diskomfort, nejčastěji průjem.³⁷

Dopad nemoci COVID-19 na endokrinní systém je mnohočetný, objevují se nově vzniklá Hashimotova tyreoiditida, Graves-Basedowova nemoc, ale také nově vzniklý diabetes mellitus (9/1000 nemocných

v průběhu 140 dnů). U většiny nemocných s poruchou funkce štítné žlázy v době akutního průběhu nemoci, se tato normalizuje, ale u 3–5 % nemocných se objevují protilátky proti tyreoidální peroxidáze a u zhruba 2 % pacientů je diagnostikována subklinická porucha funkce štítné žlázy (hypotyreóza i tyreotoxikóza).³⁷

Psychiatrické obtíže po PACS (úzkost, deprese) jsou popisovány cca u 12–47 % nemocných s vyšším počtem u hospitalizovaných osob.³⁷ Neurologické obtíže mnoha nemocných spojené s COVID-19 jasně potvrzují neurotropismus viru SARS-CoV-2. Byly popsány demyelinizační poškození spojené s nemocí COVID-19 nebo vakcinací. Nejčastější komplikací je akutní transversální myelitida (ATM). Tato zjištění jsou reportována v SCARE 2020 Guidelines.⁴²

Post-intensive care syndrome (PICS) se rozumí přítomnost jednoho nebo více symptomů, které se u pacientů objevují po pobytu na jednotce intenzivní péče. Tyto symptomy zahrnují úzkost, depresi, kognitivní dysfunkce, poruchy paměti, svalovou slabost, dysfagii a pokles kvality života.⁴³

U některých osob (dospělých i dětí) byly hlášeny příznaky, které odpovídaly multisystémovému zánětlivému syndromu.⁴³ U některých pacientů výskyt symptomů může indikovat probíhající nebo zhoršující se akutní onemocnění COVID-19.⁴³ Kromě klinických příznaků hlásí pacienti po akutním onemocnění COVID-19 zvýšenou absenci a sníženou výkonnost při vzdělávání a v práci. Tito pacienti mohou mít pokračující symptomatický COVID-19 nebo post-COVID-19 syndrom.²⁸

Příznaky u dětí a dospívajících

Podle údajů Americké pediatrické akademie více než 4,5 milionu dětí bylo od počátku pandemie testováno pozitivně pro COVID-19 (v USA představují 15 % všech případů).³⁹ Pouze 41,8 % dětí bylo 162 dnů od nemoci kompletně v pořádku.⁴⁴ Následující symptomy jsou u dětí a dospívajících méně často hlášeny v porovnání s dospělou populací:²⁸ dušnost, perzistující kašel, bolest při dýchání, palpitace, poruchy srdečního rytmu, bolest na hrudi.

Management dlouhodobých následků onemocnění COVID-19

Přístup k péči má zohledňovat biopsychologické faktory, lokální kontext a pacientovu zkušenost. Zároveň je vhodné poskytnout pacientovi informace o možnosti léčby jeho symptomů.⁴³

Níže uvedené symptomy by mohly značit komplikace onemocnění COVID-19. V případě přítomnosti těchto symptomů by mělo být zajištěno urgentní vyšetření pacienta v nemocnici.⁴³

- Závažná, nově vzniklá, zhoršující se dušnost nebo hypoxie
- Synkopa
- Nevysvětlitelná bolest na hrudi
- Palpitace nebo arytmie
- Nově vzniklé delirium
- Fokální neurologické symptomy

V současné době nemáme dostatečné důkazy k doporučení intervencí, které jsou účinné pro léčbu post-akutního onemocnění COVID-19, avšak mnohé symptomy jsou shodné se symptomy, které jsou běžně zvládány v rámci primární péče. V managementu těchto symptomů můžeme proto čerpat z aktuálních dostupných doporučených postupů dobré praxe:⁴³

- Zahájit rehabilitaci v průběhu akutního onemocnění, pokud možno.
- Vytvořit s pacientem léčebný plán a plán postupu, který zohledňuje jeho hlavní symptomy, problémy a rizikové faktory.
- Při určování místa další léčby a rehabilitace (např. v domácím prostředí, pomocí telemedicíny nebo osobního setkání) zohlednit individuální faktory a možnosti pacienta.
- Zvážit postupování dle existujících plánů pro chronické, duševní nebo jiné onemocnění.
- Použít lokální nebo regionální protokoly pro ustanovení optimálního způsobu referování pacientů.
- Zvážit důsledky onemocnění a potřebnou podporu pro navrácení pacienta do stavu před nemocí v práci nebo vzdělávání.

Níže uvádíme překlad doporučeného postupu od organizace NICE²⁸ s názvem „COVID-19 rapid guidance: managing the long-term recruitment effects of COVID-19“, který byl shledán nejaktuálnějším a nejkvalitnějším při vyhledávání na živé mapě doporučení COVID-19 (COVID19.recmap.org), jeho kvalita je ovšem nízká vzhledem k nedostupnosti/neexistenci přímých důkazů. Tento doporučený postup byl aktualizován 23. 11. 2021 a jsou očekávány další aktualizace, které budou zapracovány do tohoto KDP. Hodnocení kvality, viz Příloha A. Většina vzorků byla velmi malá a obvykle se jednalo o pacienty po propuštění z nemocnice, což omezuje možnost důkazy generalizovat. Většina dat ve studiích byla shromážděna přibližně 4–6 týdnů po akutním onemocnění COVID-19, takže je omezena pouze na krátkodobé sledování. Autoři rovněž provedli vyhledávání s cílem zjistit kvalitativní důkazy o dlouhodobých následcích onemocnění COVID-19: názory a zkušenosti pacientů, jejich rodin a ošetřovatelů.

Identifikace pacientů s post-COVID syndromem

- 1) Pacientům (popř. i jejich rodinám a ošetřovatelům), kteří mají podezření nebo potvrzené onemocnění COVID-19, poraďte a poskytněte psané informace o:²⁸
 - nejčastějších nových a přetrvávajících symptomech po akutním onemocnění COVID-19
 - že doba uzdravování se pro různé pacienty liší, ale u většiny pacientů příznaky vymizí do 12 týdnů
 - to, jestli u nich bude pokračovat symptomatické onemocnění COVID-19, nebo se u nich vyvine post COVID-19 syndrom, nesouvisí se závažností akutního onemocnění COVID-19
 - intenzita nových příznaků může kolísat a v různých časech na ně může působit jinak
 - jak samostatně zvládat pokračující symptomatické onemocnění COVID-19, nebo post-COVID-19 syndrom
 - na koho se obrátit, pokud mají obavy z nových, přetrvávajících nebo zhoršujících se příznaků nebo pokud mají potíže s návratem ke vzdělávání, k práci nebo k jiným obvyklým činnostem, zejména pokud uplynuly více než 4 týdny od začátku akutního onemocnění COVID-19
- 2) Poskytněte pacientům informace o očkování proti onemocnění COVID-19. Podpořte je, aby se řídili aktuálními vládními pokyny pro očkování za účelem snížit riziko další akutní infekce, a vysvětlíte jim, že není známo, jestli mají vakcíny vliv na probíhající symptomatické onemocnění COVID-19 nebo na post-COVID-19 syndrom.²⁸
- 3) Veškeré informace poskytněte ve srozumitelné formě adekvátní věku tak, aby jim pacienti porozuměli a mohli se podílet na rozhodování o své péči.²⁸

- 4) Pacienti, kteří mají nové, nebo pokračující symptomy po akutním onemocnění COVID-19:²⁸
 - Mají pokračující symptomatické onemocnění COVID-19, pokud se u pacientů objeví příznaky v době od 4 do 12 týdnů od začátku akutního onemocnění COVID-19.
 - Mají post-COVID-19 syndrom, pokud symptomy nevymizely do 12 týdnů po začátku akutního onemocnění COVID-19.
- 5) Pacientům, u kterých se projevují nové nebo pokračující symptomy 4 a více týdnů po akutním onemocnění COVID-19, navrhněte úvodní konzultaci a pomocí sdíleného rozhodování s nimi prodiskutujte a dohodněte, zda by další konzultace měly probíhat osobně, nebo na dálku. Posuďte, zda se u dané osoby nevyskytují příznaky, které je třeba vyšetřovat osobně, nebo zda nevyžadují naléhavé předání.²⁸
- 6) Zvažte použití screeningového dotazníku jako součásti úvodní konzultace, který pomůže zachytit všechny příznaky pacienta. Tyto dotazníky by se měly používat pouze společně s klinickým vyšetřením.²⁸
- 7) Pacienti s pokračujícím symptomatickým onemocněním COVID-19, nebo post-COVID-19 syndromem, kteří hlásí zvýšenou absenci nebo sníženou výkonnost v zaměstnání nebo škole, mohou potřebovat zvýšenou podporu a čas na zotavení.²⁸
- 8) Podpořte přístup k péči osobám ze zranitelných skupin s novými nebo přetrvávajícími příznaky po onemocnění COVID-19, které mohou mít ztížený přístup k péči, a to například:²⁸
 - poskytnutím dodatečného času nebo další podpory (např. tlumočnicka) během konzultací
 - zvyšováním povědomí o možných nových nebo přetrvávajících symptomech onemocnění COVID-19 nebo post-COVID-19 syndromu – to může zahrnovat spolupráci s vedoucími představiteli místních komunit nebo organizací, zejména ve zranitelných skupinách
- 9) Zvažte následnou péči ze strany primární péče nebo komunitních služeb pro pacienty ze zranitelných a vysoce rizikových skupin, kteří se léčili samostatně v komunitě po potvrzení onemocnění COVID-19 nebo po podezření na něj.²⁸
- 10) Zdravotnický pracovník v sekundární péči by měl nabídnout pacientovi, který byl hospitalizován s akutním onemocněním COVID-19, následnou konzultaci po 6 týdnech po propuštění ke kontrole nových nebo přetrvávajících symptomů.²⁸

Posouzení pacientů s post-COVID syndromem

Autoři NICE postupu radí zdravotnickým profesionálům, kteří vyšetřují pacienty 4 týdny nebo déle od začátku akutního onemocnění COVID-19 nebo podezření na něj:

- 1) U osob s přetrvávajícími symptomy onemocnění COVID-19 nebo s podezřením na post COVID-19 syndrom, kteří potřebují vyšetření, použijte komplexní přístup. Posuďte komplexní klinickou anamnézu a příslušné vyšetření, které zahrnuje posouzení fyzických, kognitivních, psychologických a psychiatrických symptomů a také funkčních schopností.²⁸
- 2) Berte v potaz, že pacienti mohou mít po akutním onemocnění COVID-19 široké spektrum příznaku, jejichž intenzita a povaha se může v průběhu času měnit.²⁸
- 3) Zeptejte se pacienta na to, jak jeho příznaky ovlivnily jeho každodenní život, empaticky si promluvte o jeho obavách.²⁸
- 4) Zapojte do diskuse člena rodiny nebo pečovatele, pokud pacient potřebuje podporu a s přítomností osoba souhlasí.²⁸

- 5) Nepředpovídejte, zda se u osoby vyvine post-COVID-19 syndrom na základě výskytu určitých příznaků nebo jejich skupiny nebo na základě faktu, zda byl pacient hospitalizovaný.²⁸
- 6) Pokud osoba hlásí nové kognitivní příznaky, použijte validovaný screeningový nástroj k jejich měření.²⁸

Vyšetření pacientů s post-COVID syndromem

- 1) Pacienty s pokračujícím symptomatickým onemocněním COVID-19 nebo s podezřením na post-COVID-19 syndrom mající příznaky, které by mohly být způsobeny akutní nebo život ohrožující komplikací, odešlete neprodleně na příslušné oddělení akutní péče. Mezi tyto příznaky se řadí:²⁸
 - Hypoxie nebo snížená saturace kyslíkem při zátěži
 - Příznaky závažného plicního onemocnění
 - Anginózní bolest na hrudi
 - Multisystémový zánětlivý syndrom u pediatrické populace časově asociován se SARS-CoV-2 (PIMS-TS)
- 2) Nabídněte pacientům testy a vyšetření přizpůsobené jejich příznakům a symptomům, abyste vyloučili akutní nebo život ohrožující komplikace a zjistili, zda jsou příznaky pravděpodobně způsobeny probíhajícím symptomatickým onemocněním COVID-19, post COVID-19 syndromem, nebo zda se jedná o novou nesouvisející diagnózu.²⁸
- 3) Pokud máte podezření na novou diagnózu nesouvisející s onemocněním COVID-19, nabídněte vyšetření a předání v souladu s příslušnými národními nebo místními pokyny.²⁸
- 4) Vyšetření z krve by měla být zvolena na základě symptomů pacienta. Dle klinické indikace lze vyšetřit plný krevní obraz, funkci ledvin a jater, C reaktivní protein, feritin, natriuretický peptid B (BNP), HbA1c či funkce štítné žlázy.²⁸
- 5) Pokud je to vhodné, nabídněte zátěžový test přizpůsobený možnostem daného pacienta (např. minutový sit-to-stand test). Během zátěžového testu zaznamenávejte úroveň dušnosti, srdeční frekvenci a saturaci kyslíkem. Postupujte podle vhodného protokolu, aby byl test proveden bezpečně.²⁸
- 6) U osob s posturálními příznaky (např. palpitacemi, závratěmi při stání) proveďte měření krevního tlaku a srdeční frekvence vleže a vestoje (test aktivního stání 3 minuty nebo 10 minut při podezření na posturální tachykardický syndrom nebo jiné formy ortostatické intolerance).²⁸
- 7) Nabídněte rentgenové vyšetření hrudníku do 12 týdnů po akutním onemocnění COVID-19, pouze pokud má pacient přetrvávající respirační příznaky a vyšetření je klinicky indikováno. Samotný nálezn na rentgenu hrudníku by neměl rozhodovat o nutnosti předání do další péče. Rentgenový snímek hrudníku samotný nemusí být dostatečný k vyloučení plicního onemocnění.²⁸
- 8) Osoby s přetrvávajícími symptomy onemocnění COVID-19 nebo s podezřením na post COVID-19 syndrom mající závažné psychiatrické příznaky nebo mající tendence k sebepoškozování či sebevraždě urychleně odešlete k psychiatrickému vyšetření. Postupujte podle národních nebo místních pokynů pro odesílání osob s úzkostnými poruchami a poruchami nálady nebo jinými psychiatrickými příznaky. Zvažte odeslání:²⁸
 - na psychologickou terapii, pokud mají mírnější příznaky duševního onemocnění, jako jsou příznaky mírné úzkosti a mírné deprese
 - na příslušnou psychiatrickou službu, pokud mají složitější potřeby (zejména mají-li komplexní fyzické a duševní příznaky).

- 9) Zvažte možnost domácího self-monitoringu, pokud se na něm dohodnete v rámci společného rozhodování při vyšetření pacienta. Toto může zahrnovat měření srdečního frekvence, krevního tlaku, pulzní oxymetrie nebo zaznamenávání příznaků. Zajistěte, aby pacienti měli jasné pokyny, jak používat jakékoli zařízení, a aby jim byly známy hodnoty, kdy vyhledat další pomoc.²⁸
- 10) Po vyloučení akutních nebo život ohrožujících komplikací a alternativních diagnóz zvažte odeslání pacienta k multidisciplinárnímu vyšetření, a to kdykoli od 4 týdnů po začátku akutního COVID-19.
- U mnoha pacientů dochází ke spontánnímu zlepšení příznaků mezi 4. a 12. týdnem po začátku akutního onemocnění COVID-19. Během této doby by jim měla být nabídnuta podpora při self-managementu a další sledování. V případě, že nedojde ke zlepšení, je třeba zvážit odeslání k dalším odborníkům. Pacienti, u nichž se během této doby objeví vážné příznaky, mohou potřebovat odeslání k akutnímu vyšetření.²⁸

10. Specifika dětské populace

Přehled léčivých přípravků doporučených k používání v prevenci a léčbě COVID-19 u dětí

	Profylaxe	Post-expoziční léčba	Ambulantní pacienti	Hospitalizovaní pacienti	JIP
Monoklonální protilátky					
Kasirivimab plus imdevimab	X	Do studií byly zahrnuty děti starší 12 let, přínosy vs. rizika nejsou u této populace jasná	X	Jen výjimečně u seronegativních dětí a dospívajících ve věku od 12 let a vážících alespoň 40 kg se středně těžkým až kritickým průběhem COVID-19, u kterých je navíc vysoké riziko progresse onemocnění	
Sotrovimab	X	X	Jen výjimečně: U dětí a dospívajících ve věku 12 let a starších a vážících alespoň 40 kg, kteří nepotřebují léčbu kyslíkem a u kterých je vysoké riziko progresse onemocnění		X
Bamlanivimab plus etesevimab	X	X	Jen výjimečně: U dětí a dospívajících ve věku 12 let a starších a vážících alespoň 40 kg, kteří nepotřebují léčbu kyslíkem a u kterých je vysoké riziko progresse onemocnění		X
Kortikoidy					
Inhalační budesonid	X	X	U dětí a dospívajících se symptomatickým onemocněním COVID-19, kteří nevyžadují léčbu kyslíkem a kteří mají jeden nebo více rizikových faktorů pro progresi onemocnění		X
Dexamethason	X	X	X	U dětí a dospívajících s akutním COVID-19, kteří vyžadují léčbu kyslíkem (včetně pacientů na umělé plicní ventilaci) U dětí s COVID-19, kteří nevyžadují léčbu kyslíkem, dexamethason nepoužívat rutinně	U dětí a dospívajících s akutním COVID-19, kteří vyžadují léčbu kyslíkem (včetně pacientů na umělé plicní ventilaci)
Antivirotika					
Remdesivir	Nepoužívat rutinně				
Inhibitory IL-6, inhibitory Janusových kináz					
Tocilizumab	X	X	X	U dětí a dospívajících, kteří vyžadují léčbu kyslíkem, zejména pak u těch pacientů, u kterých jsou přítomny známky systémového zánětu	
Baricitinib	Jen v rámci klinických studií				

Léčivé přípravky, které se nedoporučuje používat v prevenci a léčbě COVID-19

Léky doporučené k omezenému použití v léčbě onemocnění COVID-19 jen v rámci výzkumu z důvodu nedostatku robustních vědeckých důkazů	Léky, které NENÍ doporučené používat v léčbě onemocnění COVID-19
Uvedeno v tomto KDP	
Regdanvimab Imunoglobulin Imunoglobulin plus methylprednisolon Anakinra Favipiravir Ivermektin Ivermektin plus doxycyklin Analogy vitamínu D Zinek N-acetylcystein Vitamin C	Kolchicin Kyselina acetylsalicylová Lopinavir plus ritonavir Hydroxychlorochin Hydroxychlorochin s azitromycinem Rekonvalescentní plazma
Další léky dle KDP od Australian National COVID-19 Task Force	
Dutasterid Angiotensin 2 receptor agonist (C21, stimulator angiotensin 2 receptoru) Kamostat mesilat Chlorochin Doxycyclin Nitazoxanid Telmisartan Sulodexid Baloxavir marboxil Darunavir-cobicistat Enisamium Sofosbuvir-daclatasvir Triazavirin Umifenovir Lidské mesenchymální kmenové buňky z pupečnickové krve Lenzilumab Ruxolitinib Interferon β -1a (inhalovaný) Interferon β -1b Interferon gamma Interferon kappa plus trefoil factor 2 (IFN- κ plus TFF2) Peginterferon lambda Aprepitant Bromhexin hydrochlorid Fluvoxamin Rekombinantní lidský G-CSF (rhG-CSF) Kombinované aktivátory metabolismu (CMA)	Azitromycin Interferon β -1a Interferon β -1a plus lopinavir-ritonavir

A. Kortikoidy

Klinická otázka 64

Měl by být používán dexamethason u dětí nebo dospívajících s akutním COVID-19, kteří nevyžadují léčbu kyslíkem?

P	POPULACE/PACIENT	Děti nebo dospívající s akutním onemocněním COVID-19, kteří nevyžadují léčbu kyslíkem
I	INTERVENCE	Denní podávání intravenózního nebo perorálního dexamethasonu po dobu maximálně 10 dní (nebo přijatelný alternativní režim)
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Celková úmrtnost; závažné nežádoucí příhody; invazivní umělá plicní ventilace nebo úmrtí; celková úmrtnost; gastrointestinální krvácení; superinfekce; hyperglykémie; neuromuskulární slabost; neuropsychiatrické účinky

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U dětí nebo dospívajících, kteří nevyžadují léčbu kyslíkem, navrhuje nepoužívat dexamethason (nebo jiné kortikosteroidy) rutinně k léčbě COVID-19.	⊕⊕⊕⊖	↓?

Poznámka: Dexamethason a další kortikosteroidy by měly být i nadále používány pro jiné indikace, které jsou u dětí nebo dospívajících s COVID-19 založené na důkazech.

Zdůvodnění

Důkazy z dospělé populace naznačují, že dexamethason a další kortikosteroidy u lidí s COVID-19, kteří nepotřebují léčbu kyslíkem, mohou zvýšit riziko úmrtí. Proto nedoporučujeme dexamethason a jiné kortikosteroidy u dětí nebo dospívajících, pokud neexistuje alternativní indikace pro jejich použití založená na důkazech.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2020

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Klinická otázka 65

Měl by být používán dexamethason u dětí a dospívajících s akutním onemocněním COVID-19, kteří vyžadují léčbu kyslíkem?

P	POPULACE/PACIENT	Děti a dospívající s akutním onemocněním COVID-19, kteří vyžadují léčbu kyslíkem (včetně pacientů na umělé plicní ventilaci)
I	INTERVENCE	Denní podávání intravenózního nebo perorálního dexamethasonu po dobu maximálně 10 dní (nebo přijatelný alternativní režim)
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Celková úmrtnost; závažné nežádoucí příhody; invazivní umělá plicní ventilace nebo úmrtí; celková úmrtnost; gastrointestinální krvácení; superinfekce; hyperglykémie; neuromuskulární slabost; neuropsychiatrické účinky

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U dětí a dospívajících s akutním onemocněním COVID-19, kteří vyžadují léčbu kyslíkem (včetně pacientů na umělé plicní ventilaci), navrhuje se zvážení podání dexamethasonu denně intravenózně, nebo perorálně po dobu maximálně 10 dnů (nebo přijatelný alternativní režim).	⊕⊕⊕⊕	↑?

Zdůvodnění

Vzhledem ke snížení úmrtnosti, spolu s žádným významným zvýšením nákladů na péči a dobrou přijatelností těchto léčiv, doporučujeme zvážení podání kortikosteroidů u dětí a dospívajících s COVID-19, kteří potřebují léčbu kyslíkem (včetně těch na umělé plicní ventilaci).

Poznámky k implementaci

U dospělých se doporučuje dávka 6 mg denně. Protokol studie RECOVERY uváděl pro děti dávku 0,15 mg/kg/den s maximem 6 mg/den. Není však zřejmé, zda byli do této studie zahrnuti pediatričtí pacienti. Pokud dexamethason nebyl dostupný, přijatelnou alternativou byl:

- Hydrokortison: intravenózně, nebo intramuskulárně 1 mg/kg/dávka, každých 6 hodin po dobu až 10 dnů (až do maximální dávky 50 mg každých 6 hodin).
- Methylprednisolon může být také přijatelnou alternativou, nicméně jeho optimální dávkování u těchto pacientů neznáme.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný zde.

Klinická otázka 66

Měl by být používán inhalační budesonid u dětí a dospívajících se symptomatickým onemocněním COVID-19, kteří nevyžadují léčbu kyslíkem a kteří mají jeden nebo více rizikových faktorů pro progresi onemocnění?

P	POPULACE/PACIENT	Děti a dospívající se symptomatickým onemocněním COVID-19, kteří nevyžadují léčbu kyslíkem a kteří mají jeden nebo více rizikových faktorů pro progresi onemocnění
I	INTERVENCE	Inhalační budesonid
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Celková úmrtnost; závažné nežádoucí příhody; invazivní umělá plicní ventilace nebo úmrtí; celková úmrtnost; gastrointestinální krvácení; superinfekce; hyperglykémie; neuromuskulární slabost; neuropsychiatrické účinky

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U dětí a dospívajících se symptomatickým onemocněním COVID-19, kteří nevyžadují léčbu kyslíkem a kteří mají jeden nebo více rizikových faktorů pro progresi onemocnění, navrhuje se zvážit použití inhalačního budesonidu.	⊕⊕⊕⊕	↑?

Poznámka: Na základě mezinárodních kohortových studií rizikové faktory pro vážný průběh onemocnění u dětí zahrnují: Paediatric Complex Chronic Conditions (PCCC, „dětské komplexní chronické stavy“): vrozené či geneticky podmíněné, kardiovaskulární, gastrointestinální, maligní, metabolické, neuromuskulární, renální a respirační onemocnění; těžké astma; obezita.

Zdůvodnění

U dospělých, kteří nevyžadují léčbu kyslíkem a kteří mají jeden nebo více rizikových faktorů pro progresi onemocnění, budesonid snižuje potřebu léčby kyslíkem. Z toho důvodu pracovní skupina dává podmíněně doporučení pro inhalační budesonid pro použití v rámci randomizované studie i mimo ni. Vzhledem k přínosu pozorovaného u dospělé populace a bohatým zkušenostem s používáním inhalačního budesonidu a jeho bezpečnostním profilem u dětí, dává pracovní skupina podmíněně doporučení pro použití u dětí a dospívajících.

Poznámky k implementaci

Ve studii PRINCIPLE bylo použito fixní dávkování 800 µg dvakrát denně po dobu až 14 dnů. Není jasné, jaké je optimální dávkování pro děti a dospívající. Na základě jiných indikací se suchý práškový budesonidový inhalátor (Pulmicort Turbuhaler™) používá k léčbě astmatu, obvykle u dětí starších 7 let, a dávka se pohybuje v rozmezí 200–800 µg denně, rozdělených do dvou, tří, nebo čtyř dílčích dávek za den, nejčastěji ve dvou dílčích dávkách za den. U mladších dětí nebo těch, které nemohou Turbuhaler používat, lze budesonid podávat také pomocí rozprašovače. Nebulizované dávky se pohybují od 2 mg v jedné dávce pro subglotickou laryngitidu až po 0,5–1 mg dvakrát denně.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

B. Remdesivir

Klinická otázka 67

Měl by být používán remdesivir u dětí a dospívajících s onemocněním COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Děti a dospívající s COVID-19
I	INTERVENTCE	Remdesivir
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtnost; respirační selhání nebo ARDS; invazivní umělá plicní ventilace nebo ECMO; pacienti vyžadující ventilaci; klinické zotavení; septický šok, závažné nežádoucí příhody, nežádoucí příhody, ukončení léčby z důvodu nežádoucích příhod během léčby; propuštění z nemocnice; doba do zotavení; doba do zlepšení

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U dětí a dospívajících s onemocněním COVID-19 navrhuje nepoužívat remdesivir rutinně vyjma v rámci klinických studií.	⊕⊕⊕⊕	↓?

Zdůvodnění

V současné době neexistují žádné přímé důkazy pro použití remdesiviru u dětí a dospívajících. Vzhledem k absenci pediatrických pacientů v zahrnutých studiích zůstává nejisté, zda potenciální přínosy a rizika pozorované u dospělé populace lze extrapolovat na děti a dospívající. Z tohoto důvodu dává pracovní skupina podmíněné doporučení, které je proti použití remdesiviru u dětí a dospívajících mimo potřeby randomizovaných studií.

Poznámky k implementaci

SPC [zde](#).

Pokud je léčba remdesivirem zvažována – za výjimečných okolností – měla by být konzultována s klinickou referenční skupinou. Rovněž je třeba získat informovaný souhlas rodičů/pečovatelů.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Souhrn důkazů

Viz doporučení 16 – Souhrn důkazů.

C. Monoklonální protilátky

Klinická otázka 68

Měl by být používán tocilizumab u dětí a dospívajících s onemocněním COVID-19, kteří vyžadují léčbu kyslíkem?

P	POPULACE/PACIENT	Děti a dospívající, kteří vyžadují léčbu kyslíkem
I	INTERVENCE	Tocilizumab
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtnost; invazivní umělá plicní ventilace; respirační selhání nebo ARDS; závažné nežádoucí příhody; nežádoucí příhody; septický šok; přijetí na jednotku intenzivní péče; propuštění z nemocnice; klinické zotavení; klinické zlepšení; klinická progres; doba do zhoršení stavu; doba trvání umělé plicní ventilace; doba do zlepšení stavu; doba hospitalizace

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U dětí a dospívajících, kteří vyžadují léčbu kyslíkem, zejména pak u těch pacientů, u kterých jsou přítomny známky systémového zánětu, navrhuje se zvážit použití tocilizumabu k léčbě onemocnění COVID-19.	⊕⊕⊕⊖	↑?

Zdůvodnění

U pacientů hospitalizovaných s onemocněním COVID-19, kteří potřebují léčbu kyslíkem, tocilizumab pravděpodobně snižuje riziko úmrtí. Z toho důvodu pracovní skupina dává podmíněné doporučení pro tocilizumab v rámci i mimo kontext randomizované studie.

Poznámky k implementaci

SPC [zde](#).

V souladu se studií RECOVERY by měl být tocilizumab podáván jako jednorázová intravenózní infuze po dobu 60 minut s možností podat druhou dávku buď o 12, nebo 24 hodin později, pokud se stav pacienta nezlepší. Navrhovaná dávka závisí na tělesné hmotnosti: Pacienti > 90 kg: 800 mg tocilizumabu; pacienti > 65 a ≤ 90 kg: 600 mg tocilizumabu; pacienti > 40 a ≤ 65 kg: 400 mg tocilizumabu; pacienti ≤ 40 kg: 8 mg/kg tocilizumabu. U těhotných a kojících žen by mělo být dávkování založeno na tělesné hmotnosti v době potřeby podání. Ve studii RECOVERY dostalo 29 % pacientů druhou dávku 12–24 hodin po první dávce, ačkoli výsledky nebyly pro tuto populaci zvlášť hlášeny. Rozhodnutí o podání druhé dávky tocilizumabu by mělo vzít v úvahu dostupnost tocilizumabu. Kromě toho studie RECOVERY a REMAP-CAP ukázaly přínos kombinace kortikosteroidů a tocilizumabu u dospělých. Použití této kombinace (tj. tocilizumabu a kortikosteroidů) by mělo být zváženo u dětí a dospívajících hospitalizovaných s COVID-19, kteří potřebují oxygenoterapii, nicméně optimální sekvenování užívání tocilizumabu a kortikosteroidů není u všech populací jasné. Protože tocilizumab inhibuje produkci C-reaktivního proteinu (CRP), snížení CRP by nemělo být používáno jako marker klinického zlepšení.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Souhrn důkazů

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tocilizumab	Standard care	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
All-cause mortality [All patients] Day 21-28 after commencing treatment												
8	randomised trials	not serious	serious	serious	not serious	none	0/0	294/1000 (29.4%)	RR 0.91 (0.80 to 1.03)	26 fewer per 1 000 (from 59 fewer to 9 more)	⊕⊕○○ Low	
Invasive mechanical ventilation (End of follow-up)												
3	randomised trials	not serious	not serious	serious	not serious	none	0/0	159/1000 (15.9%)	RR 0.80 (0.69 to 0.92)	32 fewer per 1 000 (from 49 fewer to 13 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate	
Respiratory failure or ARDS (Within 14 days of commencing treatment)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious	serious	none	0/0	284/1000 (28.4%)	RR 0.50 (0.25 to 1.03)	142 fewer per 1 000 (from 213 fewer to 9 more)	⊕⊕○○ Low	
Serious adverse events (End of follow-up)												
8	randomised trials	not serious	not serious	serious	serious	none	0/0	161/1000 (16.1%)	RR 0.88 (0.74 to 1.05)	19 fewer per 1 000 (from 42 fewer to 8 more)	⊕⊕○○ Low	
Adverse events (End of follow-up)												
6	randomised trials	not serious	not serious	serious	serious	none	0/0	504/1000 (50.4%)	RR 1.03 (0.82 to 1.28)	15 more per 1 000 (from 91 fewer to 141 more)	⊕⊕○○ Low	
Septic shock (End of follow-up)												
2	randomised trials	not serious	not serious	serious	serious	none	0/0	37/1000 (3.7%)	RR 0.59 (0.26 to 1.35)	15 fewer per 1 000 (from 27 fewer to 13 more)	⊕⊕○○ Low	

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tocilizumab	Standard care	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Admission to ICU (End of follow-up)

3	randomised trials	not serious	not serious	serious	serious	none	0/0	300/1000 (30.0%)	RR 0.68 (0.51 to 0.90)	96 fewer per 1 000 (from 147 fewer to 30 fewer)	⊕⊕○○ Low	
---	-------------------	-------------	-------------	---------	---------	------	-----	------------------	------------------------	---	-------------	--

Discharge from hospital (End of follow-up)

4	randomised trials	not serious	not serious	serious	serious	none	0/0	506/1000 (50.6%)	RR 1.07 (0.99 to 1.16)	35 more per 1 000 (from 5 fewer to 81 more)	⊕⊕○○ Low	
---	-------------------	-------------	-------------	---------	---------	------	-----	------------------	------------------------	---	-------------	--

Clinical recovery (End of follow-up)

1	randomised trials	not serious	not serious	serious	very serious	none	0/0	871/1000 (87.1%)	RR 1.08 (0.92 to 1.27)	70 more per 1 000 (from 70 fewer to 235 more)	⊕○○○ Very low	
---	-------------------	-------------	-------------	---------	--------------	------	-----	------------------	------------------------	---	------------------	--

Clinical improvement Within 14 days of commencing treatment

1	randomised trials	not serious	not serious	serious	very serious	none	0/0	889/1000 (88.9%)	RR 1.03 (0.94 to 1.12)	27 more per 1 000 (from 53 fewer to 107 more)	⊕○○○ Very low	
---	-------------------	-------------	-------------	---------	--------------	------	-----	------------------	------------------------	---	------------------	--

Clinical progression Within 14 days of commencing treatment

2	randomised trials	not serious	not serious	serious	serious	none	0/0	215/1000 (21.5%)	RR 1.08 (0.72 to 1.62)	17 more per 1 000 (from 60 fewer to 133 more)	⊕⊕○○ Low	
---	-------------------	-------------	-------------	---------	---------	------	-----	------------------	------------------------	---	-------------	--

Time to deterioration (Days)

1	randomised trials	not serious	not serious	serious	very serious	none	0/0	0/0	HR 1.11 (0.59 to 2.10)	1 fewer per 1 000 (from 2 fewer to 1 fewer)	⊕○○○ Very low	
---	-------------------	-------------	-------------	---------	--------------	------	-----	-----	------------------------	---	------------------	--

CI: confidence interval; HR: hazard Ratio; RR: risk ratio

Klinická otázka 69

Měl být používán sotrovimab u dětí a dospívajících s onemocněním COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Děti a dospívající do 12 let s onemocněním COVID-19 a bez vysoce rizikových faktorů pro horší průběh onemocnění
I	INTERVENCE	Sotrovimab
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Hospitalizace nebo úmrtí; úmrtnost; přijetí na jednotku intenzivní péče; invazivní umělá plicní ventilace; neinvazivní ventilace/HFNO; nežádoucí příhody; závažné nežádoucí příhody

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Rutinní použití sotrovimabu pro léčbu onemocnění COVID-19 je u dětí a dospívajících do 12 let a bez vysoce rizikových faktorů pro horší průběh onemocnění možné pouze v rámci registrovaných klinických studií.	⊕⊕⊕⊖	Doporučení pro výzkum

Zdůvodnění

Děti ani dospívající nebyli zahrnuti do studie COMET-ICE. Probíhají však studie, do kterých smí být zařazeny děti starší 12 let (OPTIMISE-C19, NCT04913675).

Specifika některých skupin pacientů

SPC [zde](#).

Účinnost sotrovimabu u očkovaných nebo imunokompromitovaných pacientů není známa. Podání sotrovimabu lze zvážit u specifické subpopulace, jako jsou děti starší 12 let s vysokým rizikem pro horší průběh onemocnění.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Souhrn důkazů

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Sotrovimab	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Hospitalisation (≥ 24 hours) or death												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious	none	0/0	57/1000 (5.7%)	RR 0.20 (0.08 to 0.48)	46 fewer per 1 000 (from 52 fewer to 30 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate	
All-cause mortality Within 29 days of treatment												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious	none	0/0	4/1000 (0.4%)	RR 0.20 (0.01 to 4.16)	3 fewer per 1 000 (from 4 fewer to 13 more)	⊕⊕○○ Low	
Hospitalisation [any cause or duration] Within 29 days of treatment												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious	none	0/0	55/1000 (5.5%)	RR 0.24 (0.11 to 0.55)	42 fewer per 1 000 (from 49 fewer to 25 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate	
ICU admission Within 29 days of treatment												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious	none	0/0	19/1000 (1.9%)	RR 0.05 (0.00 to 0.81)	18 fewer per 1 000 (from 4 fewer to -)	⊕⊕⊕○ Moderate	
Invasive mechanical ventilation Within 29 days of treatment												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious	none	0/0	8/1000 (0.8%)	RR 0.11 (0.01 to 2.06)	7 fewer per 1 000 (from 8 fewer to 8 more)	⊕⊕○○ Low	
Non-invasive ventilation / HFNO Within 29 days of treatment												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious	none	0/0	19/1000 (1.9%)	RR 0.05 (0.00 to 0.81)	18 fewer per 1 000 (from 4 fewer to -)	⊕⊕⊕○ Moderate	
Adverse events												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious	none	0/0	234/1000 (23.4%)	RR 0.93 (0.74 to 1.17)	16 fewer per 1 000 (from 61 fewer to 40 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Sotrovimab	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Serious adverse events Within 29 days of treatment

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious	none	0/0	61/1000 (6.1%)	RR 0.35 (0.18 to 0.68)	40 fewer per 1 000 (from 50 fewer to 20 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate	
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------	------	-----	----------------	------------------------	--	---------------	--

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Klinická otázka 70

Měl by být používán sotrovimab u dětí a dospívajících s lehkým průběhem onemocnění COVID-19 a vysokým rizikem progresse onemocnění?

P	POPULACE/PACIENT	Děti a dospívající ve věku 12 let a starších a vážící alespoň 40 kg, kteří nepotřebují léčbu kyslíkem a u kterých je vysoké riziko progresse onemocnění
I	INTERVENCE	Sotrovimab
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Hospitalizace nebo úmrtí; úmrtnost; přijetí na jednotku intenzivní péče; invazivní umělá plicní ventilace; neinvazivní ventilace/ HFNO; nežádoucí příhody; závažné nežádoucí příhody

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U dětí a dospívajících ve věku 12 let a starších a vážících alespoň 40 kg, kteří nepotřebují léčbu kyslíkem a u kterých je vysoké riziko progresse onemocnění, navrhuje se zvážení použití sotrovimabu k léčbě COVID-19 do 5 dnů od nástupu příznaků pouze za výjimečných okolností.	DDP	

Poznámka: Na základě mezinárodních kohortových studií jsou faktory, které mohou u pacientů zvýšit riziko progresse onemocnění, následující: „Pediatric Complex Chronic Conditions“ (PCCC; Dětské komplexní chronické stavy): vrozené a geneticky podmíněné, kardiovaskulární, gastrointestinální, maligní, metabolické, neuromuskulární, renální a respirační stavy; těžké astma; obezita.

Zdůvodnění

V současnosti neexistuje dostatek důkazů pro stanovení přínosů sotrovimabu u konkrétních podskupin dětí a dospívajících. Vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici definitivní důkazy, pracovní skupina dospěla ke konsenzuálnímu doporučení, založenému na kombinaci klinických odborností, o tom, které děti a dospívající budou mít ze sotrovimabu největší prospěch.

Poznámky k implementaci

SPC [zde](#).

Neexistují žádné důkazy hodnotící účinnost sotrovimabu u plně očkováných pacientů s nízkou pravděpodobností rozvoje těžké formy onemocnění a malým rizikem nežádoucích účinků. Společně s nízkým rizikem progresu onemocnění u těchto pacientů je nepravděpodobné, že by sotrovimab byl zvláště přínosný u plně očkováných pacientů za předpokladu, že se nejedná o imunosuprimovaného pacienta. Neexistují žádné důkazy o účinnosti sotrovimabu u imunosuprimovaných dětí a dospívajících. Vzhledem k pravděpodobnému vyššímu riziku progresu onemocnění u těchto pacientů se lze domnívat, že sotrovimab bude pro imunosuprimované pacienty přínosem. Zvažte použití sotrovimabu pouze u neočkovaných nebo částečně očkováných dětí a dospívajících nebo těch, kteří jsou imunosuprimováni bez ohledu na stav očkování. Sotrovimab běžně nepoužívejte u plně očkováných pacientů, pokud nejsou imunosuprimováni. Rozhodnutí o vhodnosti léčby sotrovimabem by měla vycházet z individuálního rizika závažného průběhu onemocnění, věku, ostatních rizikových faktorů a stavu očkování proti COVID-19.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Klinická otázka 71

Měl by být používán sarilumab u dětí a dospívajících s COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Děti a dospívající s COVID-19
I	INTERVENCE	Sarilumab
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Hospitalizace nebo úmrtí; úmrtnost; hospitalizace; přijetí na jednotku intenzivní péče; invazivní umělá plicní ventilace; neinvazivní ventilace/HFNO; nežádoucí příhody; závažné nežádoucí příhody

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Sarilumab je u dětí a dospívajících s onemocněním COVID-19 možné používat pouze v rámci registrovaných klinických studií.	⊕⊕⊕⊕	Doporučení pro výzkum

Zdůvodnění

V současnosti není použití sarilumabu schválené u dětí ani dospívajících z žádné jiné indikace. Kvůli tomu zůstává nejasnost ohledně poměru rizik vs. přínosů a nežádoucích účinků tohoto léčiva ve zmíněné populaci.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Souhrn důkazů

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Sarilumab	Standard care	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

All-cause mortality [all patients] Within 21-29 days of commencing treatment

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious	none	0/0	294/1000 (29.4%)	RR 0.90 (0.73 to 1.10)	29 fewer per 1 000 (from 79 fewer to 29 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------	------	-----	------------------	------------------------	---	---------------	--

Requiring ventilation (HFNO, NIV, MV) End of follow-up

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious	none	0/0	155/1000 (15.5%)	RR 1.15 (0.66 to 1.99)	23 more per 1 000 (from 53 fewer to 153 more)	⊕⊕○○ Low	
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	--------------	------	-----	------------------	------------------------	---	----------	--

Serious adverse events (End of follow-up)

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious	none	0/0	199/1000 (19.9%)	RR 1.02 (0.89 to 1.18)	4 more per 1 000 (from 22 fewer to 36 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------	------	-----	------------------	------------------------	---	---------------	--

Adverse events (End of follow-up)

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious	none	0/0	539/1000 (53.9%)	RR 1.08 (0.98 to 1.19)	43 more per 1 000 (from 11 fewer to 102 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------	------	-----	------------------	------------------------	---	---------------	--

Admission to ICU (During treatment)

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious	none	0/0	125/1000 (12.5%)	RR 1.06 (0.49 to 2.29)	8 more per 1 000 (from 64 fewer to 161 more)	⊕⊕○○ Low	
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	--------------	------	-----	------------------	------------------------	--	----------	--

Clinical improvement (Within 22 days of commencing treatment)

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Sarilumab	Standard care	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious	none	0/0	608/1000 (60.8%)	RR 0.98 (0.87 to 1.10)	12 fewer per 1 000 (from 79 fewer to 61 more)	⊕⊕○○ Low	

Clinical recovery (Within 22 days of commencing treatment)

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious	none	0/0	589/1000 (58.9%)	RR 0.99 (0.89 to 1.10)	6 fewer per 1 000 (from 65 fewer to 59 more)	⊕⊕○○ Low	
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	--------------	------	-----	------------------	------------------------	--	----------	--

Discharge from hospital (End of follow-up)

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious	none	0/0	590/1000 (59.0%)	RR 0.99 (0.92 to 1.07)	6 fewer per 1 000 (from 47 fewer to 41 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------	------	-----	------------------	------------------------	--	---------------	--

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Klinická otázka 72

Měl by být používán kasirivimab plus imdevimab u seropozitivních dětí a dospívajících hospitalizovaných se středně těžkým až kritickým průběhem onemocnění COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Seropozitivní děti a dospívající hospitalizovaní se středně těžkým až kritickým průběhem onemocnění COVID-19
I	INTERVENCE	Kasirivimab plus imdevimab (REGEN-COV)
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Symptomatická infekce SARS-CoV-2; délka trvání symptomatické infekce; léčbou vyvolané závažné nežádoucí příhody

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U seropozitivních dětí nebo dospívajících hospitalizovaných se středně těžkým až kritickým průběhem onemocnění COVID-19 doporučujeme nepoužívat kasirivimab plus imdevimab.	Nestanoveno	↓↓

Zdůvodnění

U pacientů hospitalizovaných se středním až kritickým průběhem onemocnění COVID-19, kteří jsou seropozitivní (detekovatelné protilátky proti SARS-CoV-2), má kasirivimab plus imdevimab pravděpodobně malý vliv na mortalitu, potřebu invazivní umělé plicní ventilace a propuštění

z nemocnice. Z tohoto důvodu pracovní skupina jej nedoporučuje používat u hospitalizovaných pacientů, kteří jsou seropozitivní.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2020

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Klinická otázka 73

Měl by být používán kasirivimab plus imdevimab u dětí do 12 let bez rizikových faktorů pro progresi onemocnění, které mají mírný, nebo asymptomatický průběh onemocnění COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Děti do 12 let bez rizikových faktorů pro progresi onemocnění, které mají mírný, nebo asymptomatický průběh onemocnění COVID-19
I	INTERVENCE	Kasirivimab plus imdevimab (REGEN-COV)
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Symptomatická infekce SARS-CoV-2; délka trvání symptomatické infekce; s COVID-19 související hospitalizace nebo návštěva pohotovosti; léčbou vyvolané závažné nežádoucí příhody

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U dětí do 12 let bez rizikových faktorů pro progresi onemocnění, které mají mírný, nebo asymptomatický průběh onemocnění COVID-19, je možné kasirivimab plus imdevimab používat pouze v rámci registrovaných klinických studií.	⊕⊕⊕⊕	Doporučení pro výzkum

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Klinická otázka 74

Měl by být používán kasirivimab plus imdevimab u seronegativních dětí a dospívajících ve věku od 12 let se středně těžkým až kritickým průběhem onemocnění COVID-19, u kterých je vysoké riziko progresu onemocnění?

P	POPULACE/PACIENT	Seronegativní děti a dospívající ve věku od 12 let a vážící alespoň 40 kg se středně těžkým až kritickým průběhem COVID-19, u kterých je navíc vysoké riziko progresu onemocnění
I	INTERVENCE	Kasirivimab plus imdevimab (REGEN-COV)
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Symptomatická infekce SARS-CoV-2; délka trvání symptomatické infekce; s COVID-19 související hospitalizace nebo návštěva pohotovosti; léčbou vyvolané závažné nežádoucí příhody

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U seronegativních dětí a dospívajících ve věku od 12 let a vážících alespoň 40 kg se středně těžkým až kritickým průběhem onemocnění COVID-19, u kterých je navíc vysoké riziko progresu onemocnění, navrhuje zvážení použití kasirivimabu plus imdevimabu k léčbě COVID-19 pouze za výjimečných okolností.	Nestanoveno	Nestanoveno

Zdůvodnění

U dospělých pacientů hospitalizovaných se středně těžkým až kritickým průběhem onemocnění COVID-19, kteří jsou seronegativní (žádné detekovatelné protilátky proti SARS-CoV-2), kasirivimab spolu s imdevimabem pravděpodobně snižuje úmrtnost. Pracovní skupina zdrojového KDP však dodává, že ve studii RECOVERY byla aplikována jediná intravenózní dávka 8 000 mg REGEN-COV (4 000 mg kasirivimabu plus 4 000 mg imdevimabu ve 250 ml 0,9% fyziologického roztoku) a byl hodnocen výchozí sérostatus pomocí Oxfordské imunoanalýzy, jejíž použití bylo podpořeno UK National SARS-CoV-2-Serology Assay Evaluation Group. Do této studie nebyly zahrnuty žádné děti ani dospívající. Dostupné výzkumy v současnosti neposkytují dostatek důkazů ke stanovení přínosů kasirivimabu plus imdevimabu u konkrétních podskupin dětí a dospívajících. Vzhledem k tomu, že neexistují definitivní důkazy, pracovní skupina dospěla ke konsenzuálnímu doporučení, založenému na její kombinované klinické odbornosti, o tom, které děti a kteří dospívající budou s největší pravděpodobností těžit z léčby kombinací kasirivimabu a imdevimabu. Na základě mezinárodních kohortových studií jsou faktory, které mohou u pacientů zvýšit riziko progresu onemocnění, následující: „Pediatric Complex Chronic Conditions“ (PCCC; Dětské komplexní chronické stavy): vrozené a geneticky podmíněné, kardiovaskulární, gastrointestinální, maligní, metabolické, neuromuskulární, renální a respirační stavy; těžké astma; obezita.

Poznámky k implementaci

SPC [zde](#).

Na základě povolení od americké FDA Emergency Use Authorisation je dávka u dospělých a dětských pacientů (od 12 let a s hmotností alespoň 40 kg) 600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu podávaných společně jako jedna intravenózní infuze, nebo subkutánní injekcí co nejdříve po pozitivním testu na virus SARS-CoV-2 a do 10 dnů od nástupu příznaků.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

D. Vybraná imunomodulační farmaka

Klinická otázka 75

Měl být používán baricitinib u dětí a dospívajících s onemocněním COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Děti a dospívající s COVID-19
I	INTERVENTCE	Baricitinib
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtnost; umělá plicní ventilace nebo ECMO; neinvazivní ventilace nebo HFNO; závažné nežádoucí příhody; nežádoucí příhody; ukončení léčby z důvodu nežádoucích příhod; klinické zotavení; doba hospitalizace; doba do zotavení

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Baricitinib je k léčbě onemocnění COVID-19 u dětí nebo dospívajících možné používat pouze v rámci registrovaných klinických studií.	⊕⊕⊕⊕	Doporučení pro výzkum

Zdůvodnění

V současnosti není použití baricitinibu schválené u dětí ani dospívajících z žádné jiné indikace. Kvůli tomu zůstává nejasnost ohledně poměru rizik vs. přínosů a nežádoucích účinků tohoto léčiva ve zmíněné populaci.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Souhrn doporučení

Viz doporučení 22 – Souhrn důkazů.

E. PIMS-TS

Od dubna 2020 lékaři popisují onemocnění vyskytující se u kriticky nemocných pediatrických pacientů, které je charakterizované horečkou, známkami systémové zánětlivé reakce, často s příznaky abdominálního diskomfortu/bolesti, vyrážky nebo šoku. Daný klinický syndrom se vyskytuje v populaci s významným komunitním šířením viru SARS-CoV-2 a u daných pacientů je často pozitivní anamnéza překonané infekce COVID-19. Syndrom byl pojmenován jako Syndrom multisystémové zánětlivé odpovědi asociovaný s COVID-19 u dětí (Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally associated with SARS-CoV-2 [PIMS-TS]) lékaři ve Velké Británii. Dle amerického Centra pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC – Centers for Disease Control and Prevention) a WHO je syndrom pojmenován taky jako Syndrom multisystémového zánětu u dětí asociovaný s COVID-19 (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children associated with COVID-19 [MIS-C]).

Autoři doporučují definici PIMS-TS dle Royal College of Paediatrics and Child Health (United Kingdom):⁴⁵

1. Dětský pacient vykazující perzistující horečku, známky systémového zánětu (neutrofilie, elevace C-reaktivního proteinu [CRP] a lymfopenie) a známky selhání jednoho, nebo vícero orgánových systémů (syndrom multiorgánové dysfunkce – šok, kardiální, respirační, renální, GIT, nebo neurologická dysfunkce). Daný pacientů může částečně, nebo úplně splňovat kritéria Kawasakiho nemoci.
2. Vyloučení jiné mikrobiologické příčiny stavu včetně bakteriální sepse, streptokokových a stafylokokových šokových syndromů, infekcí asociovaných s myokarditidou, jako např. enterovirová infekce (čekání na výsledky nemá vést k prodlevě konziliárního/multidisciplinárního vyšetření pacienta).
3. SARS-CoV-2 PCR testování může mít pozitivní, nebo negativní výsledek. U stabilních pacientů má být multidisciplinární konziliární vyšetření (dětský infektolog, kardiolog, revmatolog). Pacienti mají být časně referováni k příjmu na jednotku intenzivní péče.

Mezi ostatní možné příznaky PIMS-TS patří: vždy perzistující horečka $> 38,5^{\circ}\text{C}$, většinou: nutnost oxygenoterapie, hypotenze, někdy bolesti břicha, zmatenost, konjunktivitida, kašel, průjem, bolesti hlavy, lymfadenopatie, změny na sliznicích, otok krku, vyrážka, respirační příznaky, bolest v krku, otoky rukou a nohou, synkopa, zvracení. Zobrazovacími metodami může být dále zjištěno: na echokardiografii a EKG myokarditida, valvulitida, perikardialní výpotek, dilatace koronárních arterií, na RTG splývací opacity a symetrické infiltrace, pleurální výpotek, na USG břicha kolitida, ileitida, lymfadenopatie, ascites, hepatosplenomegalie, na CT hrudníku abnormality koronárních arterií při kontrastním vyšetření. Laboratorním vyšetřením může být nalezeno: vždy abnormální hladina fibrinogenu, absence kauzálního patogenu (kromě SARS-CoV-2), vysoké CRP, vysoká hodnota D-dimerů, vysoká hladina feritinu, hypoalbuminémie, lymfopenie, neutrofílie u většiny, normální hladina neutrofilů u některých pacientů, někdy i akutní renální selhání, anémie, koagulopatie, vysoká hladina IL-10, IL-6, proteinurie, zvýšená hodnota kreatinkinázy (CK) a laktátdehydrogenázy (LDH), vysoká hodnota triglyceridů, transamináz a troponinu, trombocytopenie.

Klinická otázka 76

Měla by být péče o pacienty se suspektním nebo potvrzeným multisystémovým zánětlivým syndromem u dětí a mladistvých koordinována multidisciplinárním týmem?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti se suspektním nebo potvrzeným multisystémovým zánětlivým syndromem u dětí a mladistvých (MIS-C, PIMS-TS)
C	KONCEPT	Koordinace péče multidisciplinárním týmem
C	KONTEXT	Péče o pacienty s PIMS-TS

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Péče o pacienty se suspektním nebo potvrzeným multisystémovým zánětlivým syndromem u dětí a mladistvých (MIS-C, PIMS-TS) by měla být koordinována multidisciplinárním týmem. Vzhledem k riziku rychlé deteriorace klinického stavu je u daných pacientů (s podezřením/prokázaným PIMS-TS) nutná časná konzultace a zvážení eventuálního časného transportu do nemocnice s pracovištěm poskytujícím dětskou intenzivní péči (pediatrická jednotka intenzivní péče (event. ARO)).		DDP

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Klinická otázka 77

Měly by být používány intravenózní imunoglobuliny v kombinaci s methylprednisolonem u dětí a dospívajících, kteří splňují kritéria multisystémového zánětlivého syndromu dětí a mladistvých (MIS-C, PIMS-TS)?

P	POPULACE/PACIENT	Děti a dospívající, kteří splňují kritéria multisystémového zánětlivého syndromu
I	INTERVENCE	Intravenózní imunoglobuliny (v dávce 2 g/kg) v kombinaci s methylprednisolonem
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtí nebo respirační selhání; úmrtnost; přechod na umělou plicní ventilaci nebo ECMO; závažné nežádoucí příhody

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U dětí a dospívajících, kteří splňují kritéria multisystémového zánětlivého syndromu u dětí a mladistvých (MIS-C, PIMS-TS), navrhuje se zvážit terapii	⊕⊕⊕⊕	↑?

intravenózními imunoglobuliny – IVIG (2 g/kg/dávka) v kombinaci s methylprednisolonem.		
--	--	--

Poznámka: Primární klasifikace PIMS-TS by měla být založena na klinické prezentaci – fenotypu (dle Harwood: 1. Podobnost s Kawasakiho nemocí: kompletní a nekompletní, klasifikace dle American Heart Association kritérií. 2. Nespecifická: děti s klinickými příznaky šoku, nebo horečky (nebo obojího) a symptomy včetně bolestí břicha, příznaky gastrointestinálního, respiračního traktu, nebo neurologické symptomatologie, které nesplňují kritéria Kawasakiho nemoci.

Zdůvodnění

Terapie intravenózními imunoglobuliny (IVIG) je považována za standardní terapii první volby pro Kawasakiho nemoc. Kortikosteroidy mohou být zvažovány jako přídatná primární terapie u některých pacientů. Dle iniciálních dat byly jak imunoglobuliny, tak kortikosteroidy aplikovány pacientům v rámci terapie PIMS-TS, obvykle postupně. Dle výsledků jedné observační studie byl prokázán potenciální benefit kombinované terapie ve srovnání s terapií IVIG. Nebyly identifikovány žádné randomizované studie na dané téma. Starší děti a děti s více vyjádřenou klinickou manifestací myokardiální dysfunkce mohou profitovat obzvláště z kombinované terapie nebo také z terapie kortikoidy.

Poznámky k implementaci

Terapie intravenózními imunoglobuliny má být zvážena u všech dětí s kompletní nebo inkompletní Kawasakiho nemocí, bez ohledu na spojitost s COVID-19. V závislosti na věku a fenotypovém projevu PIMS-TS, kombinace IVIG a kortikosteroidů má být považována za terapii první volby. Toto je obzvláště důležité u starších dětí s myokardiální dysfunkcí ve srovnání s mladšími pacienty a dominantní klinickou prezentací Kawasaki-like fenotypu. Je nutno zvážit riziko objemového přetížení při terapii IVIG u pacientů s myokardiální dysfunkcí. U pacientů s PIMS-TS a těžkou myokardiální dysfunkcí může být benefitem monoterapie kortikosteroidy a/nebo odložené podání IVIG.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Klinická otázka 78

Měla by být používána doplňková imunomodulační terapie u dětí a dospívajících s multisystémovým zánětlivým syndromem, kteří nereagují na terapii intravenózními imunoglobuliny a kortikosteroidy?

P	POPULACE/PACIENT	Děti a dospívající s multisystémovým zánětlivým syndromem (MIS-C, PIMS-TS), kteří nereagují na terapii intravenózními imunoglobuliny a kortikosteroidy
I	INTERVENCE	Imunomodulační terapie (anti IL-1, anti IL-6, nebo anti-TNF)
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Úmrtnost; dny bez umělé plicní ventilace; závažné nežádoucí příhody; dny hospitalizace

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U dětí a dospívajících s multisystémovým zánětlivým syndromem (MIS-C, PIMS-TS), kteří nereagují na terapii intravenózními imunoglobuliny a kortikosteroidy, navrhuje se zvážit doplňkovou imunomodulační terapii (anti IL-1, anti IL-6, nebo anti-TNF) jako třetí linii terapie PIMS-TS.	DDP	

Zdůvodnění

Imunomodulační léky jsou běžně používány k léčbě spektra revmatologických onemocnění u dětí a adolescentů a mohou limitovat hyperinflamatorní stav spojený s daným syndromem. Vzhledem na neúplný popis PIMS-TS byla imunomodulační terapie použita jenom zřídka k terapii daného stavu v mezinárodních studiích.

Poznámky k implementaci

Před iniciací doplňkové imunomodulační terapie má u všech pacientů s PIMS-TS proběhnout diskuse v rámci interdisciplinárního týmu a daná terapie má být pečlivě zvážena. Imunomodulační terapie, které byly použity s akceptovatelným poměrem rizik a přínosů, jsou: Anakinra (antagonista IL-1 receptoru); Infliximab (TNF inhibitor); Tocilizumab (antagonista IL-6 receptoru). Ke zvážení je testování na přítomnost infekcí, které se mohou demaskovat na podkladě podání daných léků.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Klinická otázka 79

Měla by být používána nízko-dávkovaná kyselina acetylsalicylová u dětí léčených pro multisystémový zánětlivý syndrom dětí a mladistvých (MIS-C, PIMS-TS) intravenózními imunoglobuliny a jinými léky?

P	POPULACE/PACIENT	Děti léčené pro multisystémový zánětlivý syndrom u dětí a mladistvých (MIS-C, PIMS-TS) intravenózními imunoglobuliny a jinými léky
C	KONCEPT	Nízko-dávkovaná kyselina acetylsalicylová
C	KONTEXT	Péče o pacienty s PIMS-TS

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U dětí léčených pro multisystémový zánětlivý syndrom dětí a mladistvých (MIS-C, PIMS-TS) intravenózními imunoglobuliny a jinými léky navrhuje se zvážit nízko-dávkovanou kyselinu acetylsalicylovou (3–5mg/kg jednou denně, po dobu minimálně 6 týdnů).	DDP	

Zdůvodnění

Kyselina acetylsalicylová je používána jako antitrombotikum k prevenci trombózy koronárních arterií u Kawasakiho nemoci.

Poznámky k implementaci

Doplňková terapie by měla být zvažovaná s cílem prevence hluboké žilní trombózy asociované s PIMS-TS včetně antikoagulační terapie a kompresivních punčoch (u dětí nad 12 let věku).

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Klinická otázka 80

Měly by být používány kortikosteroidy (bez ohledu na potřebu léčby kyslíkem) u dětí a dospívajících s diagnostikovaným multisystémovým zánětlivým syndromem?

P	POPULACE/PACIENT	Děti a dospívající s diagnostikovaným multisystémovým zánětlivým syndromem (MIS-C, PIMS-TS)
I	INTERVENTCE	Kortikosteroidy (bez ohledu na potřebu léčby kyslíkem)
C	KOMPARACE	Standardní péče
O	VÝSTUPY	Celková úmrtnost; závažné nežádoucí příhody; invazivní umělá plicní ventilace nebo úmrtí; celková úmrtnost; invazivní umělá plicní ventilace nebo úmrtí; gastrointestinální krvácení; superinfekce; hyperglykémie; neuromuskulární slabost; neuropsychiatrické účinky

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U dětí a dospívajících s diagnostikovaným multisystémovým zánětlivým syndromem (MIS-C, PIMS-TS) navrhuje zvažovat použití kortikosteroidů (bez ohledu na potřebu léčby kyslíkem) jako podpůrné terapie.	⊕⊕⊕⊕	↑?

Zdůvodnění

Kortikosteroidy jsou používány k terapii vícero onemocnění a obzvláště u vysoce rizikových případů refrakterní Kawasakiho nemoci.

Poznámky k implementaci

Intravenózní kortikosteroidy (např. methylprednisolon) mohou být podány před, nebo v kombinaci s intravenózními imunoglobuliny. Kortikosteroidy mají být zvažovány jako další léčebná možnost u dětí s neuspokojivým stavem (tachykardie, potřeba vazoaktivní medikace) 24 hodin po podání infuze

intravenózních imunoglobulinů, obzvláště v případě přetrvávající teploty, nebo u pacientů, kterým nebyly kortikoidy podány v rámci iniciační terapie.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

F. Postupy přístrojové podpory

Klinická otázka 81

Měla by být používána strategie s vyšší hodnotou pozitivního endexpiračního přetlaku (PEEP) u novorozenců, dětí a dospívajících s onemocněním COVID-19 na umělé plicní ventilaci se středně těžkým až těžkým syndromem akutní dechové tísně (ARDS) s atelektázou?

P	POPULACE/PACIENT	Novorozenci, děti a dospívající s COVID-19 na umělé plicní ventilaci se středně těžkým až těžkým syndromem akutní dechové tísně (ARDS) s atelektázou
C	KONCEPT	Strategie s vyšší hodnotou pozitivního endexpiračního přetlaku (PEEP)
C	KONTEXT	Péče o děti s potřebou umělé plicní ventilace

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Pro novorozence, děti a dospívající s onemocněním COVID-19 na umělé plicní ventilaci se středně těžkým až těžkým syndromem akutní dechové tísně (ARDS) s atelektázou navrhujeme zvážit strategii s vyšší hodnotou pozitivního endexpiračního přetlaku (PEEP) oproti strategii s nízkou PEEP hodnotou.	DDP	

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Klinická otázka 82

Měla by být používána vysokofrekvenční oscilační ventilace u novorozenců, dětí a dospívajících s těžkým onemocněním COVID-19 jako první volba umělé plicní ventilace?

P	POPULACE/PACIENT	Novorozenci, děti a dospívající s těžkým onemocněním COVID-19
C	KONCEPT	Vysokofrekvenční oscilační ventilace (HFOV) jako první volba umělé plicní ventilace
C	KONTEXT	Péče o děti s potřebou umělé plicní ventilace

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Navrhujeme nepoužívat vysokofrekvenční oscilační ventilaci (HFOV) rutinně jako první volbu umělé plicní ventilace u novorozenců, dětí a dospívajících s těžkým onemocněním COVID-19. Použití HFOV by mělo být omezeno jako tzv. rescue postup u novorozenců a dětí s nedostatečným efektem konvenční umělé plicní ventilace, a to ve specializovaných centrech, kde mají zkušenosti s HFOV terapií.	DDP	

Poznámka: Dle Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce není vysokofrekvenční oscilační ventilace (HFOV) doporučena jako první volba umělé plicní ventilace u novorozenců, dětí a adolescentů s těžkým COVID-19. Použití HFOV by mělo být limitované jako rescue terapie u novorozenců a dětí s nedostatečným efektem konvenční umělé plicní ventilace, a to ve specializovaných centrech, kde mají zkušenosti s HFOV terapií.

Zdůvodnění

Ačkoliv aktuálně nejsou dostupná data týkající se aplikace HFOV u novorozenců, dětí a dospívajících s onemocněním COVID-19 a těžkým respiračním selháním, je HFOV používána k ventilaci u novorozenců, dětí a dospívajících s těžkým respiračním selháním jiné etiologie jako rescue terapie v případě selhání konvenční umělé plicní ventilace.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Klinická otázka 83

Léčba kyslíkem s vysokým průtokem (HFNO) je forma podpory, při níž je ohřátý a zvlhčený kyslík podáván při vysokých průtocích. Neinvazivní ventilace (NIV) patří mezi typy pozitivní ventilační tlakové podpory bez zajištění dýchacích cest tracheální intubací během spontánní ventilace. Léčba kyslíkem může být podávána přes dané zařízení. HFNO nebo NIV by měly být zvažované v případě, že použití léčby kyslíkem s nízkým průtokem nevede k udržení/dosažení cílené periferní saturace kyslíku a/nebo k efektivní léčbě respiračního distresu. Cíl periferní saturace kyslíkem může být variabilní u novorozenců, dětí a adolescentů s komorbiditami, jako je například předčasný porod, cyanotická srdeční vada nebo chronické onemocnění plic.

Měla by být používána léčba kyslíkem s vysokým průtokem nebo neinvazivní plicní ventilace u novorozenců, dětí a dospívajících s hypoxemií nebo respiračním selháním asociovaným s COVID-19, u kterých není dosaženo adekvátní odpovědi na léčbu kyslíkem s nízkým průtokem?

P	POPULACE/PACIENT	Novorozenci, děti a dospívající s hypoxemií nebo respiračním selháním asociovaným s COVID-19, u kterých není dosaženo adekvátní odpovědi na léčbu kyslíkem s nízkým průtokem
C	KONCEPT	Léčba kyslíkem s vysokým průtokem (HFNO) nebo neinvazivní plicní ventilace
C	KONTEXT	Péče o děti bez adekvátní odpovědi na léčbu kyslíkem s nízkým průtokem

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U novorozenců, dětí a dospívajících s hypoxemií nebo respiračním selháním asociovaným s COVID-19, u kterých není dosaženo adekvátní odpovědi na léčbu kyslíkem s nízkým průtokem, navrhuje se zvážit léčbu kyslíkem s vysokým průtokem (HFNO) nebo neinvazivní plicní ventilaci. Při použití je nutno řádně dbát	DDP	

na bezpečnost personálu, a to včetně použití doporučených osobních ochranných prostředků (OOP).

Specifika některých skupin pacientů

U dětí a dospívajících s COVID-19, u kterých HFNO, nebo NIV jsou považovány za možnou léčbu pro danou klinickou prezentaci (např. konkomitantní bronchiolitida nebo těžké astma), je nezbytné aplikovat a optimalizovat preventivní opatření k zamezení infekčního rozsevu.

Poznámky k implementaci

HFNO: Koncentrace kyslíku může být titrována (použitím směšovače) mezi 21 % až 100 %. Průtok může u dospělých pacientů dosahovat až 60 l/min. U dětí jsou nejčastěji používány průtoky 2 l/kg/min (maximálně 50 l/min), kromě novorozenců ≤ 4 kg, u kterých se běžně používá průtok 4–8 l/min. Preferované umístění HFNO je pokoj s podtlakem, nebo samostatný pokoj s uzavřenými dveřmi. Případná aktuální nedostupnost takových prostorů by neměla vést k prodlevě v iniciaci dané terapie, v případě, že je u pacienta indikována. Je nicméně nutno brát v potaz, že daná metoda může představovat riziko aerosolu pro zaměstnance a ostatní pacienty a měla by být provedena příslušná bezpečnostní opatření. Je doporučeno zvážit časný transfer klinicky horšícího se novorozence, dítěte, nebo adolescenta na specializovanou dětskou, nebo novorozeneckou jednotku intenzivní péče.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Klinická otázka 84

Měla by být používána pronační poloha u novorozence, děti a dospívající s COVID-19 a respiračními symptomy, kteří vyžadují neinvazivní plicní ventilaci?

P	POPULACE/PACIENT	Novorozenci, děti a dospívající s COVID-19 a respiračními symptomy, kteří vyžadují neinvazivní plicní ventilaci
C	KONCEPT	Pronační poloha
C	KONTEXT	Péče o děti bez potřeby neinvazivní plicní ventilace

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Pro novorozence, děti a dospívající s COVID-19 a respiračními symptomy, kteří vyžadují neinvazivní plicní ventilaci, navrhuje u spolupracujících pacientů zvážit použití pronační polohy. Takovéto polohování je nutno používat obezřetně a za podmínky dostatečné monitorace.	DDP	

Poznámky k implementaci

Při polohování pacienta do pronační polohy je nezbytné aplikovat daný postup opatrně při pečlivé monitoraci pacienta.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Klinická otázka 85

Měla by být používána pronační poloha u novorozenců, dětí a dospívajících s COVID-19 na umělé plicní ventilaci s trvajícím hypoxemií přes optimalizovanou ventilaci?

P	POPULACE/PACIENT	Novorozenci, děti a dospívající s COVID-19 na umělé plicní ventilaci s trvajícím hypoxemií přes optimalizovanou ventilaci
C	KONCEPT	Pronační poloha
C	KONTEXT	Péče o děti na umělé plicní ventilaci

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Pro novorozence, děti a dospívající s COVID-19 na umělé plicní ventilaci s trvajícím hypoxemií přes optimalizovanou ventilaci navrhuje zvážit použití pronační polohy v případě absence kontraindikací.	DDP	

Zdůvodnění

Dle aktuálních dat je pronační poloha považovaná za efektivní ke zlepšení hypoxie asociované s onemocněním COVID-19 u dospělých pacientů. Má být prováděná v souladu s interními doporučeními postupy nemocnice včetně adekvátních ochranných pomůcek (PPE) pro personál, což společně vede k minimalizaci komplikací jako např. akcidentální extubace.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

G. Poporodní péče

Klinická otázka 86

Měl by být podporován časný skin-to-skin kontakt po porodu a v postnatálním období u rodičů s COVID-19?

P	POPULACE/PACIENT	Rodiče s COVID-19
C	KONCEPT	Časný skin-to-skin kontakt (kontakt kůže na kůži) po porodu a v postnatálním období
C	KONTEXT	Péče o těhotnou ženu a novorozence během porodu a těsně po něm

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Bez ohledu na přítomnost COVID-19 navrhujeme nadále podporovat časný skin-to-skin kontakt (kontakt kůže na kůži) po porodu a v postnatálním období společně s použitím opatření pro prevenci a kontrolu infekce (krytí úst a nosu a hygiena rukou) u rodičů s COVID-19.	DDP	

Poznámka: Časný skin-to-skin kontakt je definován jako umístění nahého novorozence v pronaci na obnažený hrudník okamžitě po narození.

Zdůvodnění

Aktuálně nejsou k dispozici data indikující riziko vertikálního přenosu COVID-19 během skin-to-skin kontaktu. Běžná péče vztahující se na skin-to-skin kontakt má být aplikována.

Poznámky k implementaci

Skin-to-skin kontakt by měl být doporučen a měl by pokračovat jako součást běžné péče v postnatálních a neonatálních podmínkách, jako je například novorozenecká jednotka intenzivní péče či novorozenecké oddělení za předpokladu, že budou dodržována všechna preventivní a kontrolní opatření.

Zdroj doporučení

Metoda tvorby: Adolopment

Autor doporučení: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce

Datum publikace: 20. 10. 2021

Odkaz na zdroj doporučení: Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au/>

Kompletní souhrn důkazů a vysvětlení je dostupný [zde](#).

Informace pro pacienty

Tato kapitola bude zpracována v další aktualizaci způsobem „plain language recommendations“.

Poznámka autorů KDP ke klinickým doporučením

Pro tento KDP není aplikovatelné.

Doporučení pro další výzkum

Pro tento KDP není aplikovatelné.

Další doplňující informace

Pro tento KDP není aplikovatelné.

Seznam použité literatury a zdrojů

Zdrojové klinické doporučené postupy:

- American Society of Hematology (2021). ASH Guidelines on Use of Anticoagulation in Patients with COVID-19. Available at <https://www.hematology.org/education/clinicians/guidelines-and-quality-care/clinical-practice-guidelines/venous-thromboembolism-guidelines/ash-guidelines-on-use-of-anticoagulation-in-patients-with-COVID-19>
- Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021 [version 44.1]. Available from: <https://COVID19evidence.net.au/>
- Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Infectious Diseases Society of America 2021; Version 5.4.1. Available at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/COVID-19-guideline-treatment-and-management/>
- COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19. <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Qb5n/rec/EgN7wn>
- Falavigna M, Colpani V, Stein C, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of COVID-19. The task-force/consensus guideline of the Brazilian Association of Intensive Care Medicine, the Brazilian Society of Infectious Diseases and the Brazilian Society of Pulmonology and Tisiology. Rev Bras Ter Intensiva. 2020;32(2):166-196. doi:10.5935/0103-507x.20200039
- National Institutes of Health (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/about-the-guidelines/whats-new/>
- World Health Organization (2020). Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446>
- World Health Organization (2021). COVID-19 Clinical Management [version WHO/2019-nCoV/clinical/2021.1]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338882>
- World Health Organization (2021). Therapeutics and COVID-19: living guideline, 6 July 2021. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342368>.

Ostatní použité literatura:

- Klugar M, Klugarová J, Pokorná A, et al. Metodické postupy pro vytvoření a posuzování nově vytvořených KDP. Published online 2020. https://kdp.uzis.cz/res/file/metodika/metodicke-postupy-pro-vytvoreni-a-posuzovani-nove-vytvorenych-kdp_v2.1.pdf
- Schünemann H, Brozek J, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendation. Version 3.2. Published online 2009.
- Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):141-154. doi:10.1038/s41579-020-00459-7

4. COVID-19 Map. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Accessed January 12, 2022. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
5. Pastorino R, Pezzullo AM, Villani L, et al. Change in age distribution of COVID-19 deaths with the introduction of COVID-19 vaccination. *Environmental Research*. 2022;204:112342. doi:10.1016/j.envres.2021.112342
6. Štefan M, Chrdle A, Husa P, Beneš J, Dlouhý P. Covid-19: diagnostika a léčba. *Klin Mikrobiol Infekc Lek*. 2021;2021(27(2)):61-87.
7. Alipanah N, Calfee CS. Phenotyping in acute respiratory distress syndrome: state of the art and clinical implications. *Current Opinion in Critical Care*. 2022;28(1):1-8. doi:10.1097/MCC.0000000000000903
8. Algarni AS, Alamri NM, Khayat NZ, Alabdali RA, Alsubhi RS, Alghamdi SH. Clinical practice guidelines in multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) related to COVID-19: a critical review and recommendations. *World J Pediatr*. Published online January 4, 2022. doi:10.1007/s12519-021-00499-w
9. Shi K, Liu Y, Zhang Q, et al. Severe Type of COVID-19: Pathogenesis, Warning Indicators and Treatment. *Chin J Integr Med*. 2022;28(1):3-11. doi:10.1007/s11655-021-3313-x
10. Dionne A, Son MBF, Randolph AG. An Update on Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Related to SARS-CoV-2. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2022;41(1). doi:10.1097/INF.0000000000003393
11. Senia P, Vella F, Mucci N, et al. Survey on COVID-19-related mortality associated with occupational infection during the first phase of the pandemic: A systematic review. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2022;23(1):1-16. doi:10.3892/etm.2021.10932
12. Mertoglu C, Huyut MT, Olmez H, Tosun M, Kantarci M, Coban TA. COVID-19 is more dangerous for older people and its severity is increasing: a case-control study. *Med Gas Res*. 2022;12(2):51-54. doi:10.4103/2045-9912.325992
13. Česká lékařská komora. DOPORUČENÍ PŘEDSTAVENSTVA ČLK č. 1/2010 k postupu při rozhodování o změně léčby intenzivní na léčbu paliativní u pacientů v terminálním stavu, kteří nejsou schopni vyjádřit svou vůli. Published online 2010. https://www.lkcr.cz/doc/cms_library/48-doporuceni-predstavenstva-clk-c-1_2010-k-postupu-pri-rozhodovani-o-zmene-lecby-intenzivni-na-lecby-paliativni-u-pacientu-v-terminalnim-stavu-kteri-nejsou-schopni-101349.pdf
14. Pařízková Renata Č, Šustek P, Prudil L, et al. Stanovisko výboru ČSARIM 13/2020: Rozhodování u pacientů v intenzivní péči v situaci nedostatku vzácných zdrojů. *Anesteziologie a intenzivní medicína*. 2020;31(5):249-255.
15. Klugar M, Kantorová L, Pokorná A, et al. Visual transformation for guidelines presentation of the strength of recommendations and the certainty of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2022;143:178-185. doi:10.1016/j.jclinepi.2021.11.009
16. Guidelines Introduction. COVID-19 Treatment Guidelines. Accessed January 10, 2022. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/about-the-guidelines/introduction/>
17. Ministerstvo zdravotnictví ČR. Rozhodnutí. Published online 12 2021. <https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/2021/12/Rozhodnuti-o-docasnem-povoleni-distribuce-vydeje-a-pouzivani-leciveho-pripravku-LAGEVRIO.pdf>

18. CDC. Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Providers. Centers for Disease Control and Prevention. Published February 11, 2020. Accessed January 19, 2022. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>
19. Akl EA, Blazic I, Yaacoub S, et al. Use of Chest Imaging in the Diagnosis and Management of COVID-19: A WHO Rapid Advice Guide. *Radiology*. Published online July 30, 2020:203173. doi:10.1148/radiol.2020203173
20. World Health Organization. *COVID-19 Clinical Management: Living Guidance, 25 January 2021*. World Health Organization; 2021. Accessed January 10, 2022. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338882>
21. World Health Organization. *Key Recommendations for Mass Gatherings: In the Context of the COVID-19 Outbreak in the Western Pacific Region*. World Health Organization; 2020.
22. World Health Organization. Regional Office for the Western Pacific. *Addressing Noncommunicable Diseases in the COVID-19 Response*. WHO Regional Office for the Western Pacific; 2020. Accessed January 10, 2022. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331923>
23. World Health Organization. Regional Office for the Western Pacific. *Critical Preparedness, Readiness and Response Actions for COVID-19: Interim Guidance*. World Health Organization; 2021. Accessed January 10, 2022. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/critical-preparedness-readiness-and-response-actions-for-covid-19>
24. World Health Organization. *Operational Considerations for Case Management of COVID-19 in Health Facility and Community: Interim Guidance, 19 March 2020*. World Health Organization; 2020. Accessed January 10, 2022. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331492>
25. World Health Organization. *Home Care for Patients with Suspected or Confirmed COVID-19 and Management of Their Contacts: Interim Guidance, 12 August 2020*. World Health Organization; 2020. Accessed January 10, 2022. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/333782>
26. COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19. magicapp.org. Accessed January 10, 2022. <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Qb5n/rec/EgN7wn>
27. National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Management of adults with mild COVID-19. Published online November 12, 2021. <https://covid19evidence.net.au/wp-content/uploads/FLOWCHART-2-MANAGEMENT-OF-MILD-V39.0.pdf?211112-43311>
28. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19. Published online February 8, 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/resources/covid19-rapid-guideline-managing-covid19-pdf-51035553326>
29. Mitchell S, Barclay S, Evans C, Sleeman K. Palliative and end-of-life care in primary care during the COVID-19 pandemic and beyond. *Br J Gen Pract*. 2022;72(714):6-7. doi:10.3399/bjgp22X718025
30. Cheruku SR, Barina A, Kershaw CD, et al. Palliative care consultation and end-of-life outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *Resuscitation*. 2022;170:230-237. doi:10.1016/j.resuscitation.2021.12.011
31. Ben-Jacob TK, Peterson LKN. Drastic changes in the practice of end-of-life care during the COVID-19 pandemic. *Journal of Critical Care*. 2022;67:195-197. doi:10.1016/j.jcrc.2021.09.019

32. Falcó-Pegueroles A, Zuriguel-Pérez E, Via-Clavero G, Bosch-Alcaraz A, Bonetti L. Ethical conflict during COVID-19 pandemic: the case of Spanish and Italian intensive care units. *International Nursing Review*. 2021;68(2):181-188. doi:10.1111/inr.12645
33. CDC. Post-COVID conditions: Information for healthcare providers. Centers for Disease Control and Prevention. Published February 11, 2020. Accessed January 10, 2022. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>
34. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601-615. doi:10.1038/s41591-021-01283-z
35. CDC. Investigative Criteria for Suspected Cases of SARS-CoV-2 Reinfection (ICR). Centers for Disease Control and Prevention. Published February 11, 2020. Accessed January 10, 2022. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/index.html>
36. CDC. Ending Isolation and Precautions for People with COVID-19: Interim Guidance. Centers for Disease Control and Prevention. Published February 11, 2020. Accessed January 10, 2022. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html>
37. Kopanczyk R, Kumar N, Papadimos T. Post-Acute COVID-19 Syndrome for Anesthesiologists: A Narrative Review and a Pragmatic Approach to Clinical Care. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2021;0(0). doi:10.1053/j.jvca.2021.09.051
38. Dixit NM, Churchill A, Nsair A, Hsu JJ. Post-Acute COVID-19 Syndrome and the cardiovascular system: What is known? *Am Heart J Plus*. 2021;5:100025. doi:10.1016/j.ahjo.2021.100025
39. Verma AK, Mann DL. In the Ongoing Conflict Between Ideology and Immunity, Which Side Will Protect the Children From Post-Acute Sequelae of COVID-19? *JACC Basic Transl Sci*. 2021;6(9):812-813. doi:10.1016/j.jacbts.2021.09.003
40. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv*. 2021;5(3):872-888. doi:10.1182/bloodadvances.2020003763
41. Morris D, Patel K, Rahimi O, Sanyurah O, Iardino A, Khan N. ANCA vasculitis: A manifestation of Post-Covid-19 Syndrome. *Respir Med Case Rep*. 2021;34:101549. doi:10.1016/j.rmcr.2021.101549
42. Berrichi S, Bouayed Z, Berrajaa S, et al. Acute Disseminated Encephalomyelitis: A rare form of COVID-19's neurotropism. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021;71:102940. doi:10.1016/j.amsu.2021.102940
43. National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Care of people with post-acute COVID-19. Published online June 3, 2021. https://covid19evidence.net.au/wp-content/uploads/FLOWCHART-11-CARE-OF-PEOPLE-WITH-POST-ACUTE-COVID19-V3.0.pdf?_=210701-72551
44. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, et al. Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatrica*. 2021;110(7):2208-2211. doi:10.1111/apa.15870
45. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>
46. Líčeník R, Kurfürst P, Ivanová K. AGREE II: Nástroj pro hodnocení doporučených postupů pro výzkum a evaluaci. Published online 2013.

47. Glasziou P, Irwig L, Bain C, Colditz G. *Systematic Reviews in Health Care: A Practical Guide*. Cambridge University Press; 2001.
48. Gough D, Thomas J, Oliver S. Clarifying differences between review designs and methods. *Systematic reviews*. 2012;1:28. doi:10.1186/2046-4053-1-28
49. Higgins J. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Accessed August 24, 2021. <https://handbook-5-1.cochrane.org/>
50. Littell JH, Corcoran J, Pillai V. *Systematic Reviews and Meta-Analysis*. Oxford University Press; 2008.
51. Moher D, Tetzlaff J, Tricco AC, Sampson M, Altman DG. Epidemiology and reporting characteristics of systematic reviews. *PLoS Med*. 2007;4(3):e78. doi:10.1371/journal.pmed.0040078
52. Thomas J, Harden A, Newman M. Synthesis: combining results systematically and appropriately. *An Introduction to Systematic Reviews*. Published online January 1, 2012:179-226.
53. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD
54. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008;336(7652):1049-1051. doi:10.1136/bmj.39493.646875.AE
55. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016;353:i2089. doi:10.1136/bmj.i2089
56. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016;353:i2016. doi:10.1136/bmj.i2016
57. Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. *Allergy*. 2009;64(5):669-677. doi:10.1111/j.1398-9995.2009.01973.x
58. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2017;81:101-110. doi:10.1016/j.jclinepi.2016.09.009
59. Schünemann HJ, Zhang Y, Oxman AD. Distinguishing opinion from evidence in guidelines. *BMJ*. 2019;366:l4606. doi:10.1136/bmj.l4606

Přílohy

Příloha A: Výsledek kritického hodnocení s použitím nástroje AGREE II Standardizovaný nástroj pro hodnocení doporučených postupů pro výzkum a evaluaci (česká verze) (Líčeník et al., 2013).

Příloha B: Podrobná zdůvodnění k jednotlivým doporučením: Od důkazů k doporučením (Evidence-to-Decision)

Příloha C: Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

Příloha D: Obecný souhrn principů národní metodiky tvorby KDP

Příloha A

AGREE II. Standardizovaný Nástroj pro hodnocení doporučených postupů pro výzkum a evaluaci (česká verze)⁴⁶

Seznam otázek AGREE nástroje
Doména 1
1. Celkové cíle doporučeného postupu jsou specificky popsány.
2. Zdravotní otázky, na které doporučený postup odpovídá, jsou konkrétně popsány.
3. Populace (pacienti, veřejnost atd.), pro kterou je doporučený postup určen, je konkrétně popsána
Doména 2
4. Součástí skupiny pro tvorbu doporučeného postupu jsou odborníci ze všech relevantních oborů.
5. Je brán zřetel na názory a preference cílové populace (pacienti, veřejnost atd.).
6. Skupina cílových uživatelů je v doporučeném postupu jasně definována.
Doména 3
7. Pro vyhledávání důkazů bylo použito systematických metod.
8. Kritéria pro výběr důkazů jsou jasně popsána.
9. Silné stránky i omezení souboru důkazů jsou jasně popsány.
10. Metody pro formulaci doporučení jsou jasně popsány.
11. Při tvorbě doporučení byly zváženy přínosy, vedlejší účinky a rizika intervencí.
12. Mezi doporučeními a důkazy je explicitní vztah.
13. Doporučený postup byl před publikováním podroben nezávislé odborné oponentuře.
14. Je uveden postup aktualizace doporučeného postupu.
Doména 4
15. Doporučení jsou přesná a jednoznačná.
16. Jsou jasně popsány různé možnosti péče o jednotlivé stavy nebo zdravotní problémy.
17. Klíčová doporučení jsou snadno rozpoznatelná.
Doména 5
18. Doporučený postup popisuje podpůrné nástroje a překážky jeho aplikace.
19. Doporučený postup nabízí návod a/nebo nástroje pro zavádění doporučení do praxe.
20. Byly zváženy možné dopady zavedení doporučení na zdroje.
21. Doporučený postup uvádí kritéria pro monitorování a/nebo audit.
Doména 6
22. Názory instituce poskytující finanční prostředky pro tvorbu doporučeného postupu neovlivnily jeho obsah.
23. Byly zaznamenány a řešeny konkurenční zájmy členů skupiny pro tvorbu doporučeného postupu.
Celkové hodnocení

Výsledek hodnocení zdrojových KDP

Název KDP	Organizace	AGREE-II Skóre domén (%)					
		1	2	3	4	5	6
Use of Anticoagulation in Patients with COVID-19	American Society of Hematology (ASH)	91.7	52.8	89.6	97.2	56.3	91.7
Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19	Australian National COVID-19 Central Evidence Taskforce	83.3	94.4	74.0	91.7	56.3	70.8
Guidelines for the pharmacological treatment of COVID-19	Brazilian Association of Intensive Care Medicine, Brazilian Society of Infectious Diseases, Brazilian Society of Pulmonology and Tisiology	88.9	69.4	67.7	100.0	47.9	79.2
Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19	Infectious Diseases Society of America (IDSA)	80.6	50.0	79.2	97.2	20.8	91.7
Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines	NIH	69.4	47.2	56.3	88.9	12.5	50.0
COVID-19 Clinical Management	World Health Organization (WHO)	88.9	88.9	65.6	97.2	64.6	45.8
Therapeutics and COVID-19: living guideline, 6th July 2021	World Health Organization (WHO)	88.9	86.1	87.5	86.1	62.5	91.7
Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020	World Health Organization (WHO)	47.2	50.0	9.4	94.4	10.4	12.5
COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	91.7	94.4	89.6	94.4	62.5	54.2

Příloha B

Zdroj: <https://covid19.recmap.org/recommendations>

Všechny níže uvedené strategie postupně spolu s filtry 1-6, pokud není uvedeno jinak.

Filter (1): AGREE II score: AGREE above 60 %; Recommendation type: Recommendation or Research

Filter (2): AGREE II score: AGREE above 60 %; Recommendation type: Good practice statement

Filter (3): AGREE II score: AGREE above 60 %; Recommendation type: Additional guidance

Filter (4): AGREE II score: AGREE below 60 %; Recommendation type: Recommendation or Research

Filter (5): AGREE II score: AGREE below 60 %; Recommendation type: Good practice statement

Filter (6): AGREE II score: AGREE below 60 %; Recommendation type: Additional guidance

Vyhledávací strategie pro kapitolu 2: profylaktická léčba

(prophylaxis OR prophylactic) AND (prevent OR treat OR therapy OR "pre-exposure" OR "post-exposure" OR prep OR pep) NOT (VTE OR thromboembolism OR venous)

Vyhledávací strategie pro kapitolu 4a: monoklonální protilátky

casirivimab OR imdevimab OR bamlanivimab OR etesevimab OR evusheld OR tixagevimab OR cilgavimab OR sotrovimab OR regdanvimab OR monoclonal OR „antibody treatment“ OR „antibody therapy“ OR neutralizing OR neutralising

Vyhledávací strategie pro kapitolu 5: léčba

(treat OR treatment OR therapy OR therapeutic OR pharmacological OR pharmacologic) AND (drug OR corticosteroid OR glucocorticoid OR dexamethasone OR budesonide OR antimicrobial OR antibiotic OR antiviral OR remdesivir OR immunomodulatory OR JAK OR BTK OR interleukin OR tocilizumab OR sarilumab OR baricitinib OR tofacitinib OR molnupiravir OR nirmatrelvir OR ritonavir OR paxlovid OR janus OR bruton OR anti-IL OR IL-1 OR IL-6 OR lopinavir)

Vyhledávací strategie pro kapitolu 6: antitrombotická a antikoagulační léčba

anticoagulation OR anticoagulant OR thrombolytic OR anti-thrombotic OR antithrombotic OR thromboprophylaxis OR VTE OR heparin OR LMWH OR thromboembolism

Vyhledávací strategie pro kapitolu 7: postupy přístrojové podpory orgánových funkcí

(„Oxygen delivery“ OR „oxygen support“ OR supplemental OR "intensive care" OR ARDS OR "respiratory distress" OR hypoxemia) AND ("high-flow" OR "low-flow" OR canula OR HFNO OR HFNC OR ECMO OR extracorporeal OR NIV OR invasive OR neuromuscular OR HFOV)

Vyhledávací strategie pro kapitolu 9: léčba post-covid syndromu

"post-COVID" OR "long COVID" OR "post-acute COVID" OR "post covid" OR "long-term effects"

Vyhledávací strategie pro kapitolu 10: specifika dětské populace

(children OR child OR adolescent OR neonate OR newborn OR "PIMS-TS" OR "MIS-C" OR paediatric OR pediatric OR "18 years") NOT (vaccine OR vaccinated OR vaccination OR immunization)

U této kapitoly také následující filtry bez klíčových slov:

Jen filter: Age group: Child + AGREE II score: Above 60% + Recommendation Type: Recommendation

Jen filter: Age group: Child + AGREE II score: Above 60% + Recommendation Type: Research

Jen filter: Age group: Child + AGREE II score: Above 60% + Recommendation Type: Good practice statement

Příloha C

Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

Jméno:

Příjmení:

Tituly a akademické hodnosti:

Pracoviště:

Role v pracovní skupině: ☐ autor ☐ oponent ☐ jiná (doplňte).....

Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?¹

☐ ano (podrobnosti níže)

☐ ne

Popis možného konfliktu zájmů:²

V.....

Dne..... Podpis.....

¹ Označte křížkem, pokud jste označili ano, je nezbytné uvést konkrétní potenciální konflikt zájmů (viz níže).

² Zde by měly být deklarovány a popsány veškeré současné nebo minulé afiliace a/nebo jiná účast a spolupráce s organizací či subjektem, který má zájem na výsledcích přípravy Klinického doporučeného postupu, jež by mohly vést ke skutečnému nebo potenciálnímu střetu zájmů a ovlivnění klíčových doporučení formulovaných v doporučeném postupu (včetně působení jako řešitel ve studiích využitých jako důkazy využitelné při vytváření doporučení v Klinickém doporučeném postupu). Měly by být deklarovány potenciální konflikty, i v případě, že jste si jisti, že váš úsudek a názory nejsou ovlivněny.

Příloha D

Obecný souhrn principů národní metodiky tvorby KDP

Národní metodika tvorby KDP vychází z metodiky GRADE working group. Při hodnocení úrovně důkazů pro doporučení a síly doporučení byl využit systém Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE).

GRADE metodika představuje transparentní a strukturovaný proces tvorby doporučení. Postup tvorby doporučení dle GRADE metodiky je následující (i) formulace (guideline) klinické otázky, (ii) hodnocení důležitosti výstupů, (iii) shromažďování důkazů, (iv) hodnocení kvality důkazů, (v) formulace doporučení a jeho síly.

Přístup GRADE umožňuje jasné vymezení pojmů „spolehlivost v odhadu účinnosti“ a „síla doporučení“, hodnocení důležitosti výstupů. Dále přináší jasná kritéria pro hodnocení kvality důkazů, transparentní proces tvorby doporučení na základě důkazů, jasné zahrnutí hodnot a preferencí a interpretaci síly doporučení pro zdravotnické pracovníky, pacienty a tvůrce politik.

Formulace guideline (klinické) otázky

Formulace klinické otázky představuje první, velmi zásadní, krok v tvorbě KDP. Guideline (klinická otázka) je jasná, přiléhavá, jednoznačná a zodpověditelná. K její formulaci se využívá nástroj PICO (nebo jiné nástroje či akronymy podle druhu zdravotnického problému a vědeckého důkazu, kterého se KDP týká, např. PICO, PIRD atd.).

Dále je třeba rozebrat do detailu klinickou otázku a jasně specifikovat, jaké vědecké důkazy budou do KDP zahrnuty a jaké ne (tzv. vylučovací a zahrnovací kritéria).

Hodnocení důležitosti výstupů

Klinická doporučení nelze vytvořit na základě hodnocení jednoho výstupu (outcome) samostatně. V procesu klinického rozhodování („decision making“) je nutné vždy zvážit poměr přínosů a rizik pro pacienta. Multidisciplinární panel musí zvážit všechny pro pacienty důležité a kritické výstupy. Do klinického rozhodování mohou navíc zahrnout i výstupy důležité pro další zainteresované subjekty (např. pojišťovny, nemocnice, odborné společnosti), či ty, které měří dopad na veřejné zdravotnictví (antibiotická rezistence, šíření infekcí apod.).

Tvůrci KDP musí při hodnocení důležitosti výstupů vycházet z jejich kritičnosti, nikoliv z dostupnosti vědeckých důkazů. V případě, že chybí důkazy pro kritický výstup, je třeba tuto skutečnost uvést a řádně okomentovat – není možné nedostupnost důkazů ignorovat.

Tvůrci KDP by také měli klasifikovat důležitost výstupů. GRADE definuje tři kategorie výstupů podle jejich důležitosti pro rozhodovací proces:

- kritický
- důležitý, ale ne kritický
- omezeného významu

Kritické a důležité výstupy jsou pro tvorbu doporučení v KDP zásadní, výstupy omezeného významu se ve většině situací nepoužijí.

Seřazení výstupů podle jejich relativní důležitosti může pomoci zaměřit pozornost na ty, jež jsou považovány za nejdůležitější, a pomáhají řešit či objasňovat případné neshody stakeholderů.

K usnadnění hodnocení výstupů na základě jejich důležitosti je mohou tvůrci KDP ohodnotit body od 1 do 9 (7 až 9 – kritický; 4 až 6 – důležitý; 1 až 3 – omezeného význam) a kategorizovat je tak.

Jen výstupy hodnocené jako kritické (pořadí 7–9) jsou primárními faktory ovlivňujícími konkrétní doporučení a budou použity při stanovení kvality důkazu podporujícího dané doporučení.

Shromažďování důkazů

KDP by měl být založen na kvalitních systematických review. Systematické review (SR) představuje sekundární typ studie a je v rámci úrovně, neboli tzv. „pyramidy“ vědeckých důkazů, hodnoceno jako nejvýznamnější a nejhodnotnější typ studie.^{47–52}

Účelem této fáze je vyhledat relevantní systematická review vzhledem k formulovaným guideline (klinickým) otázkám.

Vhodně sestavená vyhledávací strategie aplikovaná ve vhodných databázích umožní identifikovat všechny potenciálně relevantní systematická review.

Poté je hodnocena relevance identifikovaných systematických review (obecně i všech typů studií). Tento krok se skládá ze screeningu/analýzy dle názvu a abstraktu a následný screening/analýza dle plného textu.

Následuje kritické hodnocení metodologické kvality identifikovaných relevantních systematických review pomocí systematických nástrojů. Jestliže se jedná o kvalitní systematické review, je ještě třeba zhodnotit jeho aktuálnost. V případě aktuálního systematického review je možno jeho výsledky rovnou použít jako podklad tvorby KDP. Pokud je kvalitní, ale není aktuální, je nutné udělat up-date systematického vyhledávání, při němž lze čerpat z vyhledávací strategie daného systematického review a v případě potřeby ji doplnit či upravit.

Pokud nebylo nalezeno žádné systematické review, nebo jen nekvalitní, jehož výsledky nejsou validní, a nelze jej tedy použít, je nezbytné vytvořit nové a kvalitní systematické review.

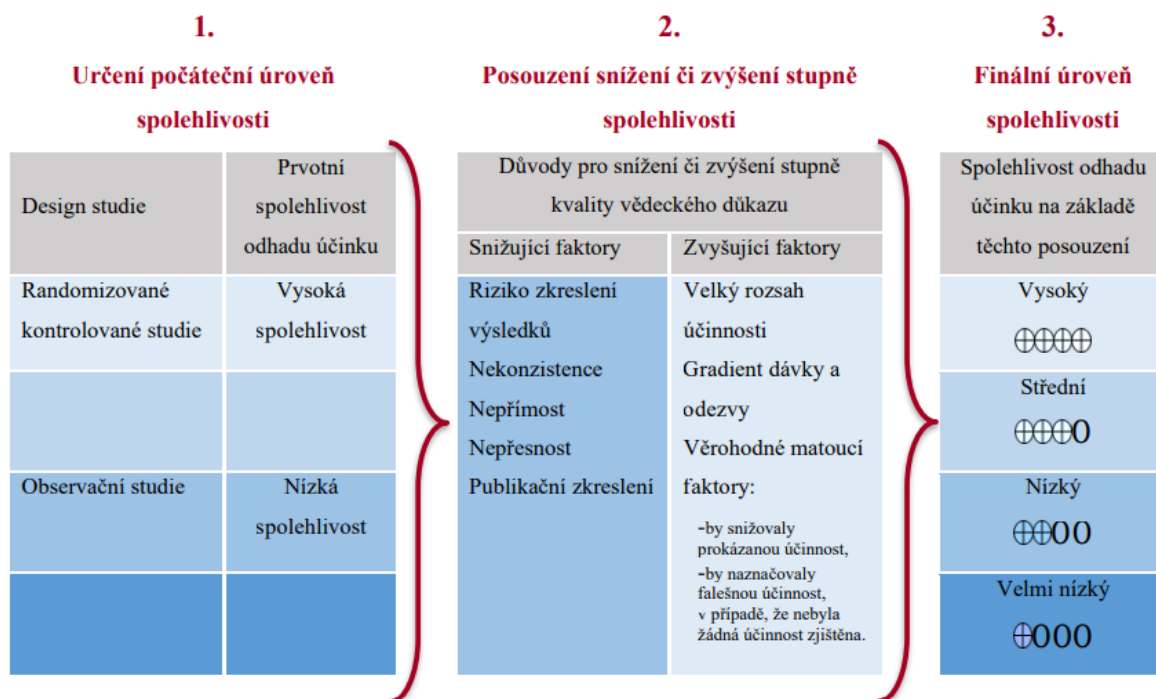
Hodnocení jistoty vědeckých důkazů dle přístupu GRADE

Pomocí přístupu GRADE lze strukturovaně a transparentně hodnotit kvalitu vědeckých důkazů, a to nejprve pro každý výstup zvlášť, poté se určí celková kvalita důkazů všech výstupů.

Hodnocení kvality vědeckých důkazů je založeno na míře spolehlivosti, že odhad účinnosti je dostačující k podpoře určitého doporučení. Klasifikace vědeckých důkazů na základě jejich kvality představuje rozhodující krok, který umožní multidisciplinárnímu KDP panelu formulovat samotná doporučení.^{53,54} Souhrnné tabulky důkazů GRADE („Summary of findings“) slouží jako podklad pro formulaci samotných doporučení pomocí rámce „evidence-to-decision“ (v tomto KDP v příloze).

Jak vyplývá z obrázku 9, počáteční úroveň spolehlivosti vědeckých důkazů se hodnotí na základě designu studie, randomizované kontrolované studie vykazují vysokou počáteční úroveň spolehlivosti, naopak observační studie nízkou. Avšak po zhodnocení dalších faktorů se může úroveň spolehlivosti zvýšit, nebo snížit, takže randomizovaná kontrolovaná studie může poskytovat nižší finální spolehlivost důkazu než studie observační.

Obrázek 9. Hodnocení jistoty vědeckého důkazu dle přístupu GRADE



Formulace doporučení založeného na důkazech dle GRADE

Návrh doporučení je připravován členy pracovního týmu KDP. Finální podoba doporučení a jeho síla je schvalována multidisciplinárním panelem KDP.

Schvalování návrhu doporučení a formulace finálního doporučení panelem probíhá v následujících krocích:

1. Návrh doporučení je prezentován prostřednictvím důkazních tabulek či rámce „od důkazu k rozhodnutí“ – „evidence to decision framework“ (EtD).
2. Vědecké důkazy jsou diskutovány členy panelu KDP a posuzovány z hlediska poměru přínosů a rizik intervence.
3. Panel posoudí nákladovost a využívání zdrojů, dopad na rozpočet a pokud je to možné i nákladovou efektivitu společně s hodnotami a preferencemi cílové populace.
4. V případě nutnosti je návrh doporučení modifikován.

Každé finální doporučení je prezentováno společně se stupněm kvality vědeckých důkazů a z něho vycházející síly doporučení.⁵⁴

Rámec od důkazu k rozhodnutí „Evidence to decision“ (EtD)

EtD rámce mají za úkol pomoci pracovnímu týmu KDP ve spolupráci se členy panelu KDP používat vědecké důkazy ve strukturované a transparentní formě tak, aby mohly tvořit podklad klinického doporučení.^{55,56} EtD rámce informují o výhodách a nevýhodách jednotlivých intervencí, shrnují vědecké důkazy a usnadňují diskuzi o podobě finálního doporučení.

Koncovým uživatelům pomáhají EtD porozumět podkladům doporučení a posoudit, zda je vhodné dané doporučení implementovat do praxe, či nikoliv.

EtD rámec se skládá ze tří hlavních částí vedoucích od „důkazu“ k „doporučení“: příslušná klinická otázka (PICO) a její popis, hodnocení důkazů a vyvození závěrů (viz Tabulka 7). Členové panelu posuzují zvláště každé specifikované kritérium, všechny identifikované vědecké důkazy a další relevantní aspekty. Výsledkem je tzv. úsudek neboli „judgement“ všech členů panelu. Vyvození závěrů spočívá v analýze všech úsudků a posouzení jejich použitelnosti při formulaci doporučení. Na základě hodnocení důkazů panel zohlední také sílu jednotlivých doporučení („silné“, či „slabé“, včetně typu rozhodnutí („PRO“, či „PROTI“). Závěry panelu obsahují naprosto jasně formulovaná doporučení a rozhodnutí včetně jejich odůvodnění.

Tabulka 7. Struktura EtD rámce

Klinická otázka	- <i>Klinická (guideline) otázka, kterou rámec adresuje (PICO).</i> - <i>Východiska stručně shrnující informace, které tým tvůrců a panel potřebují k porozumění otázce a potřebě doporučení či rozhodnutí.</i> - <i>Vyjádření ke konfliktu zájmů všech členů týmu a panelu.</i>
Hodnocení důkazů	- <i>Kritéria, respektive faktory, která by měla být zohledněna při rozhodování.</i> - <i>Úsudky, které členové panelu musí provést ve vztahu ke každému kritériu. Jedná se většinou o návrhy rozhodnutí členů týmu tvůrců, kteří vypracovali rámec, nebo jednotlivých členů panelu.</i> - <i>Vědecké důkazy, které tvoří podklad úsudků či návrhů rozhodnutí.</i> - <i>Další aspekty, které informují nebo ospravedlňují každé rozhodnutí.</i>
Závěry	- <i>Vycházejí ze všech úsudků a návrhů rozhodnutí zohledňujících všechna kritéria.</i>

Pro každé doporučení se krom jistoty důkazů hodnotí a přehledně uvádí i **síla doporučení** dle systému GRADE. Silné doporučení znamená, že všichni, nebo téměř všichni informovaní pacienti by se řídili daným doporučením. Pro lékaře to znamená, že postup podle daného doporučení je správným postupem u všech, nebo téměř u všech pacientů vymezených doporučením. Silná doporučení obvykle utvářejí indikátory kvality péče a správnosti klinického postupu.

Slabé doporučení znamená, že většina informovaných pacientů by se řídila doporučením, ale významná menšina by volila postup alternativní. Slabá doporučení by neměla sloužit jako základ pro tvorbu standardů péče. Síla doporučení nemusí souviset s úrovní jistoty důkazů. I důkazy s velmi nízkou jistotou (kvalitou) mohou vést k silnému doporučení a naopak.

U rozhodování o síle doporučení expertní panel zvažuje přínosy a rizika pro pacienta, proveditelnost a nákladovost terapie, rovný přístup k terapeutickému postupu, preference cílové populace (obvykle pacientů) a další důležité parametry. Podrobné vysvětlení úsudků expertního panelu je uvedeno u jednotlivých doporučení.

V případě silného doporučení si jsou tvůrci KDP jistí, že přínosy intervence převažují nad riziky. V případě slabého doporučení tvůrci KDP vyvozují, že přínosy pravděpodobně převažují rizika, ale nejsou si jistí vztahem mezi benefity a riziky.⁵⁷

Za důvody nejistoty lze považovat: absenci vysoce kvalitních vědeckých důkazů; pouze nepřesný odhad přínosů a poškození; nejistotu nebo nesoulad v preferovaných výstupech dle hodnot jednotlivců; malý přínos; přínos, který nesní adekvátní nákladům (včetně nákladů na implementaci).

Dopady silného doporučení jsou:⁵⁷

- Pro pacienty: Většina osob v dané situaci bude chtít doporučenou intervenci a jen malá část ne.
- Pro zdravotnické profesionály: Většině pacientů by měla být aplikována doporučená intervence. Dodržování tohoto doporučení představuje přiměřený parametr kvalitní péče.
- Pro tvůrce politik: Doporučení by mělo být přijato jako pravidlo ve většině situací. Iniciativa v oblasti kvality by mohla být použita jako měřítko rozdílů v kvalitě.

Dopady slabého doporučení:⁵⁷

- Pro pacienty: Většina osob v dané situaci by chtěla doporučenou intervenci, ale mnoho z nich ne.
- Pro zdravotnické profesionály: Měli by být připraveni pomoci pacientům se rozhodnout v souladu s jejich vlastními hodnotami a preferencemi.
- Pro tvůrce politik: Je zapotřebí rozsáhlé diskuse a zapojení stakeholderů.

Doporučení dobré praxe (DDP)

DDP jsou pokyny, u kterých není hodnocena jistota důkazů, přesto mohou být důležitou součástí KDP.

Pracovní skupina GRADE navrhla pět kritérií k identifikaci DDP a jejich odlišení od doporučení (viz tabulka č. 8). DDP jsou pokyny vedoucí ke konkrétní činnosti a jejich formulování je považováno za potřebné. I když DDP obvykle nejsou tvořena na základě systematických review dostupných důkazů a nepodléhají hodnocení jistoty důkazů, přesto by mělo formulování DDP podléhat odpovídajícím standardům.

Tabulka 8. Kritéria doporučení dobré praxe

Kritéria DDP	Vysvětlení
Je srozumitelné a vede ke konkrétní činnosti.	DDP je specifický pokyn s přesně vymezenou cílovou populací.
Je potřebné vzhledem k zdravotnické praxi.	Bez DDP by mohlo být pro zdravotnický personál obtížné se správně rozhodovat. Poznatky v dané oblasti nejsou mezi zdravotnickým personálem příliš rozšířené.
Předpokládá velký přínos doporučení.	Poměr rizik a přínosů je dobře známý, stejně jako hodnoty a preference cílové populace. Intervence zároveň přináší úsporu nákladů, je obecně přijatelná, proveditelná a v souladu s rovným přístupem ke zdravotní péči.
Vyhledávání a shromažďování důkazů by v tomto případě bylo neefektivní.	Čas a energie pracovního týmu byly spíše vynaloženy na zajištění metodologické kvality KDP a jeho důvěryhodnosti.
Je založeno na jasném, dobře zdokumentovaném a racionálním vysvětlení na základě nepřímých důkazů.	Měl by být uveden jasný soubor důkazů, na základě kterých bylo DDP formulováno.

Metody tvorby KDP z již existujících guidelines: Adopce, Adaptace, Adolopment

V případě, že existující kvalitní zahraniční zdrojové KDP pokrývá alespoň část plánovaného rozsahu českého KDP, je možné tato doporučení adoptovat či adaptovat a doplnit nově vytvořenými doporučeními na základě vědeckých či expertních důkazů.

Adopce KDP

K adopci doporučení dochází, pokud se úsudky panelu KDP o směru a síle doporučení po posouzení EtD rámce a vědeckých důkazů neliší od úsudku tvůrců původního KDP.⁵⁸

Adaptace KDP

Po posouzení EtD rámce může KDP panel rozhodnout, že se jejich úsudek liší od úsudku panelu původního KDP a může připravit doporučení, které se od původního liší. Existuje několik možností, jak adaptovat vybrané doporučení. V tomto KDP byla doporučení adaptována dle metodiky GRADE, kdy vytvoření EtD rámce a extrakce informací z původního doporučení umožnila porozumět a vysvětlit důvody neshody.⁵⁸

Adolopment KDP

„Adolopment“ KDP dle GRADE přístup kombinuje prvky adopce a adaptace již existujícího KDP a tvorby doporučení de novo.⁵⁸

Dle Schünemann et al. (2017)⁵⁸ je postup přístupu „Adolopment“ následující:

1. Identifikovat důvěryhodné existující klinické doporučené postupy nebo systematická review relevantní k tématu plánovaného KDP. Na tomto kroku by se měli podílet všichni relevantní stakeholderi a měly by být správně nastaveny priority.
2. Zhodnotit a finalizovat rámec procesu „od důkazu k rozhodnutí“ tzn. „Evidence to decision“ (EtD) dle GRADE pro každé doporučení. Tento krok zahrnuje identifikaci a zhodnocení informací z existujících rámců EtD nebo identifikaci informací, které odpovídají EtD kritériím a umožní dokončit nová EtD pro „adoptovaná“ doporučení.
3. Adoptovat, adaptovat nebo vytvořit nové doporučení.

Pokud neexistují žádné kvalitní vědecké důkazy, na jejichž podkladě by bylo možné vytvořit silné doporučení, doporučení lze vytvořit pouze na podkladě „expert evidence“ neboli expertních důkazů.

Expert je definován jako osoba s rozsáhlými znalostmi a dovednostmi v určité specifické oblasti. Odbornost se vztahuje k charakteristickým vlastnostem, dovednostem a znalostem, které odlišují odborníky od nováčků a méně zkušených lidí. Zdravotnická odbornost explicitně vyžaduje souhrn analytických znalostí a znalostí založených na zkušenosti.

Názor odborníka (expert opinion) není považován za důkaz. Názor odborníka je interpretace faktů založená na úsudcích a závěrech.⁵⁹ Jedná se o pohled nebo úsudek ohledně skutečnosti, který není nutně založený na faktech nebo znalostech.⁵⁹ I přesto mohou být názory odborníků použity jako podpůrné nástroje při tvorbě závěrů.

Při tvorbě expertních důkazů je potřeba:

- Rozlišovat mezi názorem experta (expert opinion) a expertním důkazem (expert evidence): Je tedy třeba, aby odborník jasně popsal, na čem je jeho stanovisko založeno.
- Zavést pravidla určující kdy přesně mohou být expertní důkazy předloženy.
- Evidovat prohlášení všech spoluautorů KDP o střetu zájmů, které tvoří součást evidenční karty KDP i návrhu KDP.
- Zavést procesy systematického a transparentního sběru a hodnocení expertních důkazů. Tyto procesy by měly být obdobné pro expertní i vědecké důkazy (tzn. jasně formulovat otázky a používat explicitní metody pro získávání, hodnocení, veřejnou prezentaci a publikování důkazů např. pomocí formuláře tvorby expertního důkazu).